



HAL
open science

Corrélation génotype - phénotype chez 90 patientes atteintes d'un syndrome de Turner

Aurélie Graff

► **To cite this version:**

Aurélie Graff. Corrélation génotype - phénotype chez 90 patientes atteintes d'un syndrome de Turner. Gynécologie et obstétrique. 2018. dumas-02141800

HAL Id: dumas-02141800

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02141800>

Submitted on 28 May 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ANNEE 2018

N° 2018 - 154



**CORRELATION GENOTYPE –
PHENOTYPE CHEZ 90 PATIENTES
ATTEINTES D'UN SYNDROME DE
TURNER**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
MEDECINE**

Spécialité : Gynécologie Médicale

Présentée et Soutenue publiquement le

11 OCTOBRE 2018

Par

Aurélie GRAFF

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Henri COPIN

MEMBRES DU JURY : Madame Marlène GALLET

Madame le Docteur Rosalie CABRY

Madame le Docteur Hélène BONY

DIRECTRICE DE THESE : Madame le Professeur Sophie CHRISTIN-MAITRE

Remerciements

A mon président de jury,

Monsieur le Professeur Henri COPIN

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Chef du Service de Médecine et Biologie de la Reproduction et de Cytogénétique et CECOS
de Picardie

Pôle « Femme-Couple-Enfant »

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

C'est grâce à vous et à ce semestre de médecine de la reproduction ponctué de consultations de cytogénétique que j'ai pris goût à la génétique et tous ses mystères, merci.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À mon juge,

Madame Marlène GALLET

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Docteur en Biologie de l'os et des articulations et biomatériaux des tissus calcifiés

Médecine et Biologie de la Reproduction, Cytogénétique et CECOS de Picardie

CHU Amiens Picardie, Centre de Biologie Humaine

Je te remercie profondément de l'honneur que tu me fais en jugeant ce travail.

Ta bonne humeur et ton sourire rendent le travail à tes côtés toujours agréable.

À mon juge,

Madame le Docteur Rosalie CABRY-GOUBET

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Histologie, Embryologie et Cytogénétique

Médecine et Biologie de la Reproduction, Cytogénétique et CECOS de Picardie

CHU Amiens Picardie, Centre de Biologie Humaine

Je te remercie très sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail.

Merci pour ton accueil tout d'abord, dans cette spécialité et dans cette ville avant même le début de l'internat. Merci pour ton accompagnement tout au long de ce cursus, tes conseils et surtout tes solutions lorsque tout semble soudain compliqué. Merci pour ta bonne humeur et ta compréhension. Travailler à tes côtés et apprendre de ton expérience a été un vrai plaisir.

À mon juge,

Madame le Docteur Hélène TRIFUNOVIC-BONY

Praticien Hospitalier

Service de Pédiatrie Médicale et Médecine de l'Adolescent – Endocrinologie, Diabétologie,
Néphrologie
CHU Amiens Picardie

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail.

Soyez assurée de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À ma directrice de thèse,

Madame le Professeur Sophie CHRISTIN-MAITRE
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Chef du Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Médecine de la Reproduction
Hôpital St Antoine, AP-HP
Centre des Maladies Endocriniennes rares de la croissance
Université Pierre et Marie Curie, Paris

Je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail de thèse.

Votre expérience, votre sympathie ainsi que votre grande pédagogie ont été pour moi une inspiration et un modèle tout au long de cet internat. Merci de m'avoir donné le goût de l'endocrinologie. Merci pour votre précieux apprentissage au cours de ce semestre passé dans votre service et surtout merci pour vos conseils et votre patience pour l'élaboration de ce travail.

Recevez le témoignage de ma plus grande considération.

Merci à tous ceux qui m'ont entourée pendant ces nombreuses années :

- A l'équipe du service d'endocrinologie de Saint Antoine, un très grand merci à Mariana pour son aide tellement précieuse pour la réalisation de cette thèse, sa bonne humeur et ses explications Excel. Merci à Marie-Laure et Myriam pour leur joie de vivre, leurs rires et leur compagnie si agréable qui ont embelli mon stage et mon recueil, ah si je pouvais vous emmener avec moi !
- A l'équipe du service d'endocrinologie d'Amiens, mes amis endocrinologues, merci à toi Soumaya, joyeuse, bavarde, un peu râleuse, profondément généreuse, d'avoir rendu chaque jour de stage tellement agréable, merci pour nos conversations sans fin, nos rires et ton soutien indéfectible. Merci à la belle équipe : Nacera, Thomas, Marine, Jocelyne, Christine, pour votre bonne humeur, c'était un réel plaisir de travailler à vos côtés. Merci au Pr Desailoud pour son enseignement, sa bienveillance, sa bonne humeur, qui nous donne à toutes, gynéco med, le goût de l'endocrinologie.
- Aux services de Gynécologie-Obstétrique de Saint Quentin et Compiègne, merci pour votre accueil, vos sourires et d'avoir égayée chaque jour de stage. A Clotilde et Pierrick, merci pour ces bons moments en stage ou en co-voit, merci pour votre écoute, votre soutien et votre humour.
- A toute l'équipe du service de médecine et biologie de la reproduction d'Amiens, Séverine, Ingrid, Elodie, David, Dany, Marie, Diane, Noémie, Naima, merci pour vos sourires, votre bonne humeur et votre entrain, c'était un plaisir de travailler à vos côtés et c'est toujours un plaisir de revenir vous voir.
- A Florence, merci pour ton accueil à l'aube de notre internat, merci pour ton écoute et ta compréhension, ta bonne humeur et ta disponibilité. J'ai pris beaucoup de plaisir à travailler et apprendre à tes côtés.
- A Julie et Clémence, pour m'avoir donné le goût de l'AMP dès le premier semestre de l'internat pour votre gentillesse et votre gaîté.
- A mes co-internes, Amaury, Angélique, Lydie, et Charlotte, Hélène et Nouria, merci pour votre compréhension, votre patience, votre soutien qui ont rendu possible ma rédaction.
- A mes collègues et amies gynéco med, Camille, Claire, Marion, Maité, Mathilde, Albane, Pauline, Anaïs, merci pour ces bons moments, en stage, en dehors, en cours, en terrasse au soleil, c'était un plaisir de vous découvrir et apprendre à vous connaître.

- A Clémence et Héloïse, cet internat n'aurait pas été le même sans vous, merci pour votre soutien, votre amitié, nos mardis endiablés, j'ai toujours hâte de vous voir, et jamais envie de vous quitter ! Merci à Pierre d'avoir apporté tant d'humour et de bonne humeur dans un si petit bureau et aussi bien qu'en dehors.
- A mes très chères lulus, Gabrielle, Charlotte, Elise, Marine et Aline, malgré la distance, j'ai toujours l'impression de vous avoir quitter la veille, loin des yeux mais pour toujours dans mon cœur. Merci pour votre soutien indéfectible toutes ces années dans les bons moments, tellement nombreux, et les autres. Merci d'être les amies que chacun rêve d'avoir.
- A Mireille, Eric, Pierre, Elise, et Jérôme, merci pour votre soutien tout au long de ces années, votre écoute, vos conseils et votre façon de m'avoir toujours faite sentir « de la famille ». Merci Mireille pour ton soutien, pour ton courage et ta patience à corriger mes errances grammaticales ; ta volonté est une inspiration, ton abnégation un exemple.
- A mes grands-parents, merci pour votre soutien et votre amour. A ma famille, Maryse, Christian, Stéphanie, Brice, Frédéric, Stéphanie, Catherine, Yves, Jérémy, merci pour votre soutien toutes ces années, cette fois c'est presque la fin.
- A mes parents, Seb, merci de m'avoir toujours soutenue et encouragée dans tous mes projets plus ou moins originaux, merci d'avoir cru en moi à chaque instant, et de m'avoir accompagnée toutes ces années pour les réussites, les échecs, les joies et les épreuves, pour la fierté que je lis dans vos yeux. Merci d'être vous et d'avoir fait de moi la personne que je suis.
- A toi, Benoît, mon homme extraordinaire, merci d'être mon phare dans la tempête, ma boussole dans nos voyages au bout du monde, ma joie de vivre au quotidien, mon bonheur à chaque instant.

Pour ton soutien, chaque jour ; pour ta bonne humeur, toujours ; pour nos rires, ton humour ; pour ton indicible amour.

Sommaire

Remerciements	3
Lexique des abréviations	11
1. Introduction	12
2. Etat des connaissances actuelles.....	13
2.1. Histoire	13
2.2. Epidémiologie	13
2.3. Le Chromosome X	15
2.4. Les différents caryotypes du syndrome de Turner	17
2.5. Phénotype clinique	20
2.5.1 Syndrome dysmorphique.....	20
2.5.2 Croissance	20
2.5.3. Fonction ovarienne	21
2.5.4. Pathologies cardio-vasculaires	25
2.5.5. Pathologies hépatiques et métaboliques	28
2.5.6. Pathologies auto-immunes.....	29
2.5.7. Pathologies otologiques.....	30
2.5.8. Malformations rénales.....	31
2.5.9. Développement cognitif et psychosocial.....	31
2.6. Age au diagnostic	32
2.7. Corrélation phénotype – génotype sur le caryotype sanguin.....	34
2.8. Objectifs de l'étude	35
4. Résultats	40
4.1 Données phénotypiques des patientes de la cohorte.....	40
4.2. Résultats des caryotypes lymphocytaires	41
4.3. Résultats des caryotypes jugaux	43
4.4. Comparaison entre les caryotypes lymphocytaires et jugaux.....	43
5. Discussion	55
5.1. Formules chromosomiques selon les caryotypes sanguin et jugal	55
5.2. Taux de lignée cellulaire 45,X selon les caryotypes sanguin et jugal	56
5.3. Taux de lignée cellulaire Y selon les caryotypes sanguin et jugal	57
5.4. Relation phénotype - génotype selon les caryotypes sanguin et jugal.....	58
5.5. Corrélation phénotype – génotype selon les caryotypes sanguin et jugal	60
5.6. Intérêt de l'analyse génétique d'un autre tissu	62
5.7. Le Score de Turner en fonction du caryotype sanguin et jugal	63
5.8. Limites de l'étude	64
5.9. Perspectives	65
Conclusion.....	66
Références bibliographiques	67
Annexes.....	73

Lexique des abréviations

AMH : Hormone antimüllérienne (Anti-Müllerian Hormon)

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

DS : Dérivation Standard

ECG : Electrocardiogramme

FISH : Hybridation par Fluorescence in Situ (Fluorescent In Situ Hybridization)

FIV : Fécondation *In Vitro*

FT4 : Thyroxine libre

FSH: Hormone Folliculostimulante (Follicle stimulating hormone)

GGT : Gamma glutamyl transpeptidase

GH : Growth Hormone (Hormone de croissance)

HAS : Haute Autorité de Santé

hCG : hormone gonadotrophine chorionique humaine

ICSI : Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïdes (Intra cytoplasmique Sperm Injection)

IGF-I: Insulin-Like Growth Factor

IMC : Indice de masse corporelle (P/T²)

IOP : Insuffisance ovarienne prématurée

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LH : Hormone Lutéinisante

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

NASH : Stéatohépatite Non-Alcoolique (Non Alcoholic Steato Hepatitis)

PAL : Phosphatases Alcalines

PARs : Régions Pseudo-autosomales

PCR : Polymerase chain reaction

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

SRY: Sex Determining Region of the Y chromosome

ST: Syndrome de Turner

TDF: Testis-determining factor

THS: Traitement hormonal substitutif

TSH: Thyroid stimulating hormone

TSPY : Testis - specific protein Y-encoded

XIC : Centre d'inactivation de l'X (X inactivation center)

1. Introduction

Le syndrome de Turner est défini génétiquement par la perte complète ou partielle d'un des deux chromosomes X (1), sur un caryotype le plus souvent lymphocytaire. Il concerne entre 1 fille sur 2500 à 1 fille sur 3000 et aboutit à un tableau clinique comprenant souvent une petite taille, une dysgénésie gonadique et un syndrome malformatif (2). Environ cinquante pour cent d'entre elles présentent une monosomie X (45, X), 5 à 10% ont une duplication du bras long d'un chromosome X appelée isochromosome (46, X, i(Xq)) et le reste des patientes présente des caryotypes de type mosaïque (45X ; 46XX) (2). Cliniquement, la variabilité du phénotype est importante. Dans la forme la plus caricaturale, il existe une petite taille (généralement inférieure à 155 cm), une dysgénésie gonadique avec des ovaires en bandelettes fibreuses et un syndrome malformatif (lymphoedème, pterygium colli, implantation basse des cheveux, cubitus valgus, naevi, surdité, coarctation aortique, malformations rénales). La diversité des organes potentiellement atteints dans ce syndrome implique une prise en charge multidisciplinaire. Des recommandations internationales dans la prise en charge des patientes avec un syndrome de Turner viennent d'être publiées dans l'European Journal of Endocrinology (3). Elles se concentrent sur cinq axes : le diagnostic et les problématiques génétiques, la croissance et le développement pendant l'enfance et l'adolescence, les maladies cardiaques congénitales et acquises, la transition et les soins de la période adulte, et pour finir les autres comorbidités et pathologies neurocognitives.

Le but de ce travail de thèse est de comparer dans une cohorte de femmes adultes ayant un syndrome de Turner, le caryotype lymphocytaire et le caryotype jugal puis de corréler les résultats de ces deux types de caryotype au phénotype clinique des patientes. L'objectif principal est d'évaluer si le caryotype jugal possède une meilleure valeur prédictive vis-à-vis du phénotype clinique que le caryotype lymphocytaire.

2. Etat des connaissances actuelles

2.1. Histoire

En 1749, Giovanni Battista Morgagni (1682-1771), célèbre anatomiste italien de Padoue, donne un exemple complet du syndrome dans sa XLVI^e lettre anatomo-médicale décrivant une femme de petite taille avec une anomalie du développement des ovaires, sans ovocytes et un utérus de dimensions réduites (4). En 1930, le pédiatre allemand Otto Ullrich décrit une symptomatologie chez une fille de 8 ans caractérisée par un ptérygium colli et des œdèmes avec dilatation des vaisseaux lymphatiques des membres, rapprochant ces malformations de celles décrites précédemment par Bonnevie, d'où la dénomination de syndrome de Bonnevie-Ullrich (5).

C'est en 1938 que Henry Hubert Turner de l'Université d'Oklahoma décrit une série de sept femmes (six enfants et un adulte) (6) présentant une absence primitive de règles, un impubérisme, une petite taille associée à des malformations multiples dont les plus caractéristiques sont le cou palmé et le cubitus valgus. Les caractéristiques de cette description n'ont jamais été remises en cause et il est classique de parler du « syndrome de Turner ».

En 1956, la découverte par Tijo et Levan du caryotype humain à 46 chromosomes (7) permet à Ford, Jones, Polani, de Almeida et Briggs du Guy's Hospital de Londres de démontrer les premiers en 1959 que les patientes atteintes du syndrome de Turner ne possèdent que 45 chromosomes, un chromosome X est absent, la formule est dite 45, X0. On découvrira par la suite l'existence de mosaïques variées comportant parfois un chromosome Y ou seulement l'absence d'une partie du X (8).

2.2. Epidémiologie

Le syndrome de Turner est présent approximativement chez 50 pour 100 000 femmes (9), et affecte environ 1 sur 2000 nouveau-nés féminins (2,10), en faisant l'une des anomalies chromosomiques les plus fréquentes chez la femme. On ne retrouve pas de différences selon le groupe ethnique d'appartenance.

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

Entre 1970 et 1993, Gravholt et al. ont retrouvé au Danemark une prévalence de 32/100 000 chez les nouveau-nés féminins. Chez les fœtus dépistés par amniocentèse, la prévalence était de 176/100 000 et lors du dépistage par ponction de villosités choriales, la prévalence retrouvée était de 392/100 000 (13). Avec l'amélioration des méthodes diagnostiques, la prévalence chez les nouveau-nés féminins a augmenté, puisqu'elle atteint 40/100 000, dix ans plus tard. Toutefois, sur 13 enfants diagnostiqués en prénatal et ayant eu un caryotype à la naissance, 8 ne présentaient pas le syndrome et étaient parfaitement sains, donnant une valeur prédictive positive de l'amniocentèse très variable, allant de 21 à 67%.

La prévalence à la naissance est sous-estimée en raison d'une part non négligeable de fausses couches spontanées. Le syndrome de Turner concernerait 1 sur 200 conceptions (14). Il existe en effet une augmentation de la mortalité intra-utérine bien décrite, notamment durant le premier trimestre de la grossesse (avec un pic maximal autour de la treizième semaine d'aménorrhée) (15). Il n'existe pas ou très peu d'augmentation de la mortalité après cette période (13). Parmi les fausses couches spontanées dont le caryotype a été réalisé, on estime à 10% la proportion de syndrome de Turner (16). Dans leur étude, Iyer et al. retrouvent une implication bien supérieure des caryotypes 45,X qui étaient présents dans 92% des fausses-couches contre 40% à la naissance (11). Ce caryotype était associé à un nombre plus important de malformations fœtales comme l'hyperclarté nucale (59,5%) et l'hydrops fœtal (19%) dans l'étude de Baena et al. (12).

2.3. Le Chromosome X

Le syndrome de Turner est défini génétiquement par toute perte complète ou partielle d'un ou des deux chromosomes X chez un sujet de phénotype féminin (2). Il résulte donc d'une haplo-insuffisance de gènes du chromosome X, ces gènes sont en effet présents uniquement en une seule copie au lieu des deux exemplaires nécessaires. Le chromosome X est l'un des deux chromosomes sexuels avec le chromosome Y et contient environ 1000 gènes (soit approximativement 4% du génome humain) (17). Il est constitué d'un bras long (dit Xq) ainsi que d'un bras court (dit Xp) de chaque côté du centromère.

Le syndrome de Turner est relativement moins délétère que la plupart des autres déséquilibres chromosomiques touchant les autosomes. En effet cette monosomie fonctionnelle est normale puisque l'un des deux chromosomes X est physiologiquement inactivé de façon aléatoire ou via un biais d'inactivation qui inactive systématiquement le chromosome X porteur d'une anomalie de structure lorsque c'est le cas au profit du X normal (18).

Cependant quelques gènes échappent à cette inactivation dont la plupart sont situés aux extrémités du chromosome X, dans les régions dites pseudo-autosomales (PARs) (19) (Figure 1 et 2). Ces régions contiennent notamment le gène *SHOX* (*short stature homeobox gene*), dont l'altération ou la délétion d'un allèle est souvent à l'origine d'une petite taille (20). Beaucoup d'autres régions sur le chromosome X sont impliquées dans le phénotype du ST (Figure 3). En effet les délétions concernant Xp11 entraînent souvent des insuffisances ovariennes prématurées (21), tout comme les altérations des régions POF1 (en Xq26-28) et POF2 (en Xq13.3-q21.1) (22). Il existerait également un gène du lymphœdème (accumulation de liquide lymphatique dans un tissu) localisé sur le bras court Xp (23). Le diagnostic de syndrome de Turner ne doit pas être retenu en cas de délétion distale Xq24 sur l'un des deux chromosomes X (3).

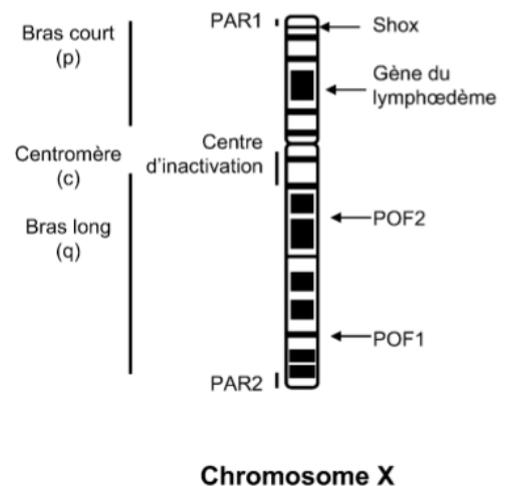


Figure 1. Structure schématique du chromosome X, d'après Cabrol S, EMC 2007.

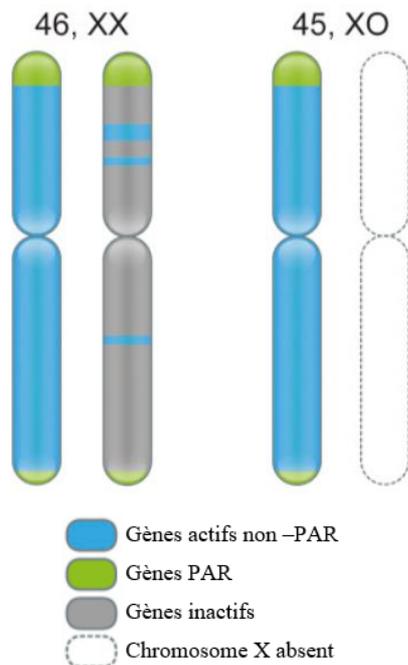


Figure 2. Structure schématique des chromosomes X chez une femme saine et en cas de ST, d'après *Zhao et al, Neurosci. Biobehav. Rev. 2017*

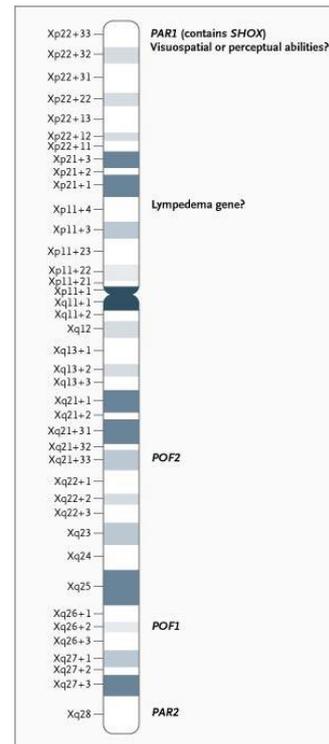


Figure 3. Les différentes régions du chromosome X, d'après *Sybert et al., NEJM 2004*

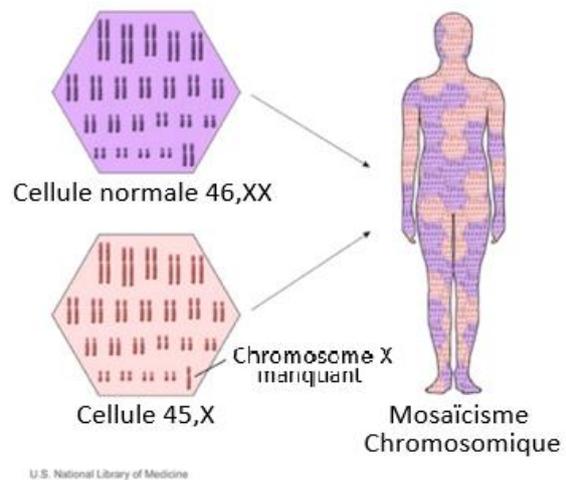
Le mosaïcisme génétique est défini classiquement par la coexistence de populations cellulaires clonales contenant au minimum deux génotypes distincts (24). Le chromosome X serait davantage impliqué dans les mosaïques par rapport aux autosomes. Dans le syndrome de Turner, il est habituel de parler de mosaïcisme en présence d'une ou plusieurs autres lignées cellulaires en plus de la lignée 45,X (Figure 4).

L'idée de mosaïque tissulaire repose sur le principe qu'un fœtus nécessite deux chromosomes sexuels pour se développer jusqu'à terme, ceci impliquerait que dans la plupart si ce n'est toutes les monosomies 45,X, il existerait d'autres lignées cellulaires dans d'autres tissus, faisant des mosaïques « cryptiques » (25). Chez les patientes avec une monosomie 45,X, une autre lignée cellulaire « de secours » pourrait être localisée au niveau du placenta. Ces hypothèses sont renforcées par l'observation que les monosomies 45,X sont majoritaires dans les fœtus ne survivant pas jusqu'à terme (15,26).

Il existe chez la femme une perte d'un des chromosomes X avec l'âge aboutissant à un pourcentage physiologique de mosaïque 45,X/46,XX (3,27). Il n'existe pas de seuil

international, il est actuellement admis que le diagnostic de syndrome de Turner n'est pas retenu chez les femmes de plus de 50 ans avec moins de 5% à 10% de mosaïcisme 45,X (3).

Figure 4. Représentation du mosaïcisme tissulaire dans le Syndrome de Turner, d'après *US National Library of Medicine*.



L'initiation de l'inactivation du chromosome X passe par le gène *XIST*, ce dernier est localisé au niveau du centre d'inactivation de l'X (XIC) sur la partie proximale du bras long et est exprimé uniquement par le X inactif (28). Ainsi, les anomalies de structure avec une délétion de *XIST* aboutissent à une absence d'inactivation de l'X. Vingt pour cent des gènes liés à l'X échappent pourtant à l'inactivation, ces gènes joueraient un rôle important dans le ST (29).

Chez 75% environ des nouveau-nés 45,X, le chromosome X absent est celui d'origine paternelle (30), ce qui pourraient suggérer que l'anomalie présente au niveau des chromosomes sexuels résulte d'une erreur dans la méiose paternelle.

2.4. Les différents caryotypes du syndrome de Turner

Le diagnostic définitif du syndrome de Turner est confirmé suite à la réalisation du caryotype constitutionnel, méthode cytogénétique qui permet l'obtention de la formule chromosomique d'un individu. Sa réalisation nécessite la signature d'un consentement éclairé par le patient après une information claire, loyale et appropriée. Il est réalisé de façon générale sur les lymphocytes sanguins en observant les chromosomes au moment de la mitose. Celle-ci est provoquée par l'adjonction d'un mitogène dans le milieu de culture des cellules analysées, les cellules en mitose sont alors bloquées au stade de métaphase avec de la colchicine, puis

soumises à un choc hypotonique. Elles sont étalées et fixées puis les lames sont colorées de façon à visualiser au sein des chromosomes des bandes de colorations alternativement claires et foncées dont la topographie contribue à l'identification de chacun d'eux et permet de définir des régions et sous-régions (31). Habituellement 30 cellules sont analysées, nombre suffisant pour permettre de retrouver un taux de mosaïcisme à partir de 5 à 10% avec un intervalle de confiance de 95% (32,33).

Les caryotypes observés dans le syndrome de Turner peuvent présenter soit des anomalies de nombre soit des anomalies de structure du chromosome X (23). Les types d'anomalies de structure décrits dans le ST comprennent les délétions ou les duplications (du bras long Xq ou du bras court Xp), les isochromosomes du bras long (présence de deux bras longs, un de chaque côté du centromère) ou bien du bras court, les chromosomes isodicentriques (deux copies du chromosome X fusionnées au niveau du bras court ou du bras long), les anneaux de l'X (fusion des extrémités du chromosome X formant un anneau, d'une longueur variable, contenant le gène *XIST* ou non) et les anomalies plus complexes combinant délétions, duplications, inversions, anneaux et translocations (Figure 5) (34).

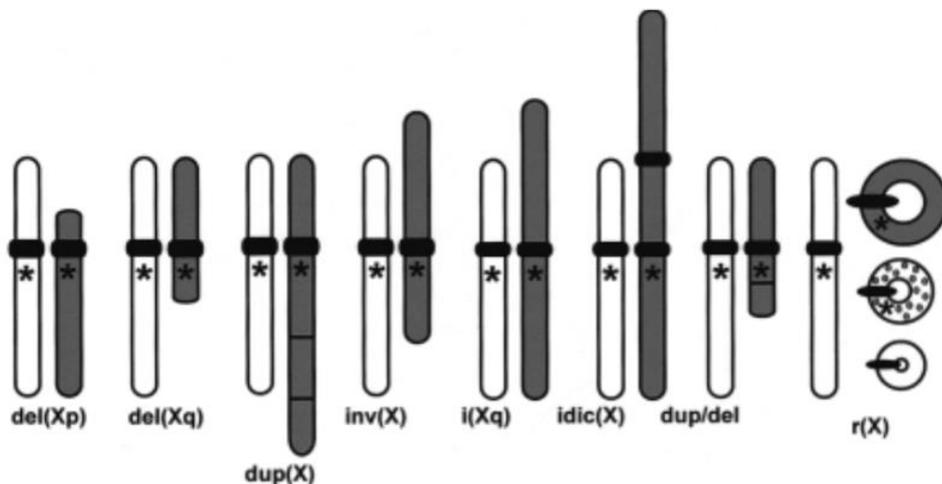


Figure 5. Les anomalies de structure du chromosome X retrouvées dans le syndrome de Turner, d'après *Leppig et al, Semin Reprod Med, 2001*. Les anomalies retrouvées sont : délétion du bras court (del(Xp)), délétion du bras long (del(Xq)), duplication (dup(X)), inversion (inv(X)), isochromosome pour le bras long (i(Xq)), isochromosome dicentrique (idic(X)), duplication et délétion (dup/del), anneau de l'X (r(X)) ; * = *XIST*.

Le caryotype sanguin classique sur cellules lymphocytaires permet l'analyse du nombre et de la structure des chromosomes. Cependant, d'après plusieurs études, il ne serait pas suffisant dans un certain nombre de cas, notamment pour le dépistage de matériel

chromosomique Y (35). Mais également en cas d'existence d'un éventuel mosaïcisme chromosomique, en effet un faible taux de mosaïcisme (<5-10%) dans les lymphocytes sanguins peut ne pas être détecté sur le caryotype standard (36,37). Le diagnostic de mosaïque est difficile à réaliser. Le degré voire même l'existence d'une mosaïque peut varier en fonction du tissu analysé (liquide amniotique, lymphocytes sanguins, cellules buccales, gonades, urine...) (38). En effet il n'existe pas de corrélation inter-tissu chez un même individu (36).

Une alternative possible pour le diagnostic de ST, lorsque celui-ci est suspecté mais que le caryotype est retrouvé normal, consiste en la réalisation d'un compte sur 100 cellules ainsi qu'un caryotype sur frottis jugal (2). Ce dernier est moins invasif qu'une analyse des fibroblastes lors d'une biopsie cutanée et permet d'obtenir une analyse génétique des chromosomes sur un autre tissu. Certaines études ont suggéré une différence de résultat de caryotypes selon les tissus analysés, entre le liquide amniotique, les lymphocytes, les cellules jugales et l'urine (25,37,39,40). Le caryotype gonadique serait même mieux représenté par les résultats de la FISH sur cellules buccales plutôt que sur lymphocytes sanguins selon certaines études (36).

La prévalence exacte des syndromes de Turner en mosaïque est difficile à évaluer. On estime qu'environ 50% d'entre elles présentent une monosomie X (45,X), 5 à 10% ont une duplication du bras long d'un chromosome X appelée isochromosome (46,X,i(Xq)) et le reste des patientes présente des caryotypes de type mosaïque (45,X / 46,XX) (2,9) (Figure 6). La mosaïque 47, XXX représente 3-4% des syndromes de Turner (50).

Figure 6. Distribution des caryotypes prénatal et postnatal dans le syndrome de Turner, d'après *Gravholt et al., Eur Journal of Endo. 2004.*

Caryotype	Prenatal	Postnatal
45,X	134 (64%)	162 (47%)
45,X/46,XX	45 (22%)	59 (17%)
45,X/46,X,i(Xq)*; 46,X,i(Xq); 45,X/46,X,i(Xq)/47,X,i(Xq),i(Xq) etc.	9 (4%)	41 (12%)
45,X/46,X,del(X); 46,X,del(X)	15 (7%)	27 (8%)
45,X/46,XX/47,XXX; 45,X/47,XXX; 45,X/46,XX/47,XXX/48,XXXX	5 (2%)	16 (5%)
45,X/46,X,r(X)	1 (<1%)	20 (6%)
45,X/46,XY		10 (3%)
matériel Y		11 (3%)
	209 (100%)	346 (100%)

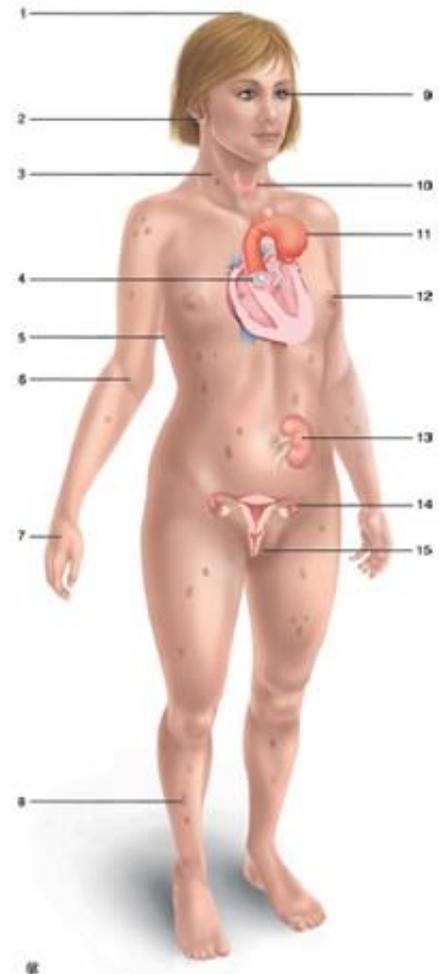
* i(Xq) = isochromosome X(q).

2.5. Phénotype clinique

2.5.1 Syndrome dysmorphique

Dans le syndrome de Turner, un syndrome dysmorphique est souvent présent (Figure 7). Les anomalies les plus fréquentes sont : une nuque courte (40%), une implantation basse des oreilles et des cheveux (40%), un pterygium coli (20%), un cubitus valgus (50%), un métacarpe IV raccourci (35%), un genu valgum (35%), une déformation de Madelung (5%). De plus, il existe souvent des naevi (25%), un strabisme (15%), un ptosis (10%), un épicanthus (20%), un thorax en bouclier avec un écartement des mammelons (30%), une scoliose (10%). Un palais ogival (35%), une micrognathie (60%), un développement dentaire anormal, un lymphoedème des mains ou des pieds (25%), des ongles convexes (10%) peuvent être présents (41).

Figure 7. Manifestations cliniques du syndrome de Turner d'après *Graff et al. EMC 2018*. 1. Petite taille ; 2. implantation basse des oreilles et des cheveux ; 3. pterygium coli ; 4. bicuspidie aortique ; 5. thorax en bouclier ; 6. cubitus valgus ; 7. métacarpe IV raccourci ; 8. nævi ; 9. strabisme ; 10. hypothyroïdie ; 11. coarctation de l'aorte ; 12. écartement des mammelons ; 13. reins en fer à cheval ; 14. ovaires de petite taille, ovaires en bandelette ; 15. utérus de petite taille.



2.5.2 Croissance

La petite taille est une caractéristique du Syndrome de Turner. Elle résulte d'un retard de croissance parfois avant la naissance ainsi que d'une diminution significative de la vitesse de croissance dans l'enfance ou bien un peu plus tard avec l'absence de survenue du pic de croissance pubertaire (9,42). Il a été observé qu'en l'absence de traitement par hormone de croissance avant l'âge de 14 ans, la taille finale des patientes était de 144,3 cm +/- 6,7 cm. La

taille finale de ces patientes ne semble pas impactée par la survenue d'une puberté spontanée ou déclenchée par traitement hormonal substitutif (42,43).

Sur les 2 à 3 DS de perte de taille observées chez ces patientes, on estime que 0,7 à 1,2 DS sont perdues avant la naissance et 1,3 à 1,8 au cours des trois premières années de vie (44,45). En effet, à la naissance, la taille moyenne est de 47,8cm (-1,4 DS) et la taille moyenne à l'âge de 12 ans est de 127,3 cm (-3 DS) (46,47). Il a été observé une corrélation négative entre la taille et la sévérité du syndrome de Turner, traduite par le nombre d'atteintes observées, soulignant l'importance de surveiller la croissance durant l'enfance afin de pouvoir initier un traitement par hormone de croissance voire déclencher la puberté (48).

La petite taille dans le syndrome de Turner a été associée avec une haplo-insuffisance d'une région chromosomique PAR 1 (Xp22.2) qui échappe à l'inactivation et dans laquelle est situé le gène de la boîte homéotique de la petite taille (*SHOX*) (20) (cf Figure 2). Les femmes avec un syndrome de Turner n'ont qu'une seule copie active de *SHOX*, expliquant leur petite taille (18,49). D'autres facteurs sont probablement également impliqués dans la petite taille du syndrome de Turner comme le manque d'œstrogènes, la perte des gènes additionnels du chromosome X ou bien l'effet plus général de l'aneuploïdie ou des pathologies osseuses non identifiées à ce jour.

Le traitement par hormone de croissance est devenu la référence dans les retards staturaux. Il est débuté de plus en plus tôt, actuellement autour de 7,4 ans au lieu de 10,8 ans auparavant (47). Il permet un gain chez ces patientes d'environ 6 cm ou 1 DS (50). Ce traitement est bien toléré, un suivi du taux de l'IGF-1 et du métabolisme glucidique doit cependant être réalisé au cours du traitement (51).

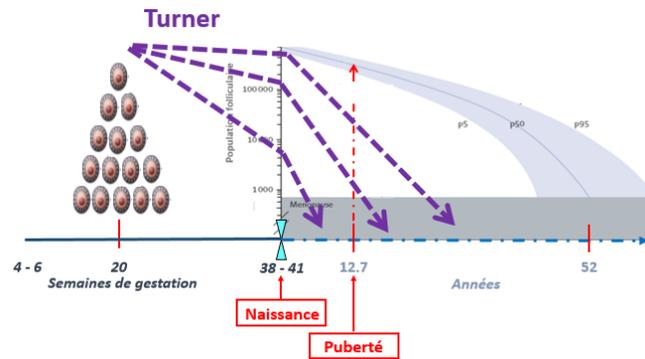
2.5.3. Fonction ovarienne

Physiopathologie de la dysfonction ovarienne dans le syndrome de Turner

Physiologiquement, il a été démontré que les cellules germinales ou ovocytes se multiplient rapidement dans l'ovaire jusqu'à la vingtième semaine d'aménorrhée, atteignant jusqu'à 6 millions. A la naissance, ce chiffre atteint environ un à deux millions puis diminue progressivement au cours de la vie jusqu'à la ménopause pour atteindre environ 1000 à l'âge

de 50 ans. En physiologie, il y a ainsi environ 400 à 450 cycles ovulatoire au cours de la vie reproductive d'une femme (52).

Figure 8. Folliculogénèse dans le Syndrome de Turner, d'après De Vos et al. *Lancet* 2010.



Chez les fœtus aux caryotypes 45,X, il a été démontré que les ovaires se développent initialement normalement jusqu'au 3^{ème} mois de vie intra-utéro environ, développement suivi par une accélération du processus physiologique de perte d'ovocytes associée à une accélération concomitante de la fibrose du stroma conduisant à la formation de gonades dénuées d'ovocytes, en bandelettes fibreuses (« streak gonads ») (Figure 8) (53). Modi et al. ont montré chez les fœtus Turner une apoptose ovocytaire accélérée de façon importante avec à 20 SA environ 70% des cellules germinales apoptotiques versus 3 à 5% chez les fœtus sains (54).

Bien qu'un seul chromosome X soit suffisant pour permettre une différenciation ovarienne, les ovocytes nécessitent deux chromosomes X actifs (à la différence de la plupart des cellules somatiques). Ainsi l'haplo-insuffisance de plusieurs gènes sur le chromosome X chez les fœtus atteints de syndrome de Turner entraîne une apoptose ovocytaire après 12 semaines d'aménorrhée et une perte ovocytaire importante au cours des dix premières années de vie (55).

Dans un certain nombre de cas, des ovocytes subsistent donnant des follicules chez des adolescentes atteintes de syndrome de Turner (56). La présence de ces derniers est corrélée aux taux de FSH mesurés.

Puberté

Les filles atteintes d'un syndrome de Turner présentent souvent une puberté retardée voire absente en raison d'une insuffisance ovarienne prématurée. Les mécanismes moléculaires exacts conduisant à l'épuisement de la réserve ovarienne chez ces patientes ne sont pas clairs. L'âge de déclenchement de la puberté diminue chez les filles atteintes d'un ST, de 14,4 ans

dans les années 1980 à 12,4 ans à la fin des années 1990. De même l'âge de la ménarche chez ces patientes a diminué de 16 à 13,9 ans (47).

Dans l'étude de Pasquino et al, sur une population de 522 patientes atteintes du syndrome de Turner, 6,5% d'entre elles présentent uniquement un développement mammaire spontané et 16,1% présentent un développement pubertaire complet et spontané avec une ménarche. Parmi ces dernières, 10,9% ont présenté un arrêt pubertaire pris en charge par un traitement hormonal substitutif (43). La fréquence des pubertés complètes spontanées était plus élevée qu'initialement attendu en cas de mosaïcisme tandis que cette fréquence était plus faible en cas de monosomie 45,X complète.

Une hypotrophie utérine a été décrite. Dans l'étude de Bakalov et al. 31% des patientes présentaient un utérus immature et 25% un utérus mature. La prise d'un traitement hormonal substitutif peut permettre un développement normal, même en cas de début tardif du traitement, sans influence du caryotype (57).

Fertilité et désir de grossesse

Le syndrome de Turner est l'une des principales causes d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP), définie par la triade aménorrhée de plus de 3 mois, déficit en estrogènes et deux dosages de FSH supérieurs à 25 UI/L à un mois d'écart, chez une femme de moins de 40 ans (58). Cependant l'IOP avec l'infertilité qui en découle ne sont pas systématiques dans le ST. En effet, des grossesses spontanées ont été observées chez environ 2-7% de ces femmes selon les études, même en cas de monosomie 45,X ou de présence de matériel chromosomique Y au caryotype (56,59,60).

Pasquino et al. ont observé des grossesses naturelles chez 3,6% des patientes (43). Dans d'autres études, ce taux atteignait 7,6%, ces grossesses naturelles étaient plus souvent observées en cas de mosaïcisme 45,X/46,XX, en particulier en cas de faible pourcentage de cellules 45,X (61,62). Une étude réalisée chez des femmes suédoises avec un syndrome de Turner retrouvait un taux de 12% de grossesses incluant les grossesses naturelles, ainsi que les grossesses obtenues par aide médicale à la procréation (insémination intra-utérine, fécondation in vitro et don d'ovocytes). Le taux de naissances vivantes était de 54% (62).

Dans une étude plus récente, Bernard et al ont étudié la fertilité spontanée de 480 femmes avec un syndrome de Turner (63). Au total, 27 patientes, soit 5,6% de la cohorte ont eu une

grossesse spontanée pour un total de 51 grossesses. Les patientes ayant obtenu des grossesses spontanées présentaient davantage de caryotype avec mosaïcisme (notamment des mosaïcismes 45X, 46XX) et 92,6% d'entre elles ont eu une ménarche spontanée. Mais seules 29 de ces grossesses sont arrivées à terme soit 3,8% des patientes de la cohorte. Concernant les autres grossesses, on retrouvait 31% de fausses couches spontanées précoces, 3 interruptions médicales de grossesses (une trisomie 21, une trisomie 13 et une autre cause), 2 interruptions volontaires de grossesses, et une mort fœtale in utéro.

Malgré l'existence de grossesses spontanées, il existe donc un risque important de fausses couches spontanées précoces, d'anomalies chromosomiques et de malformations chez les enfants. Tarani et al. ont retrouvé un taux de 29% de fausses couches spontanées précoces, 7% de mort périnatale, 20% de malformations ou anomalies chromosomiques et seulement 38% de naissances en bonne santé (64).

Le syndrome de Turner est l'une des principales causes d'hypogonadisme hypergonadotrope, on estime à 90% la proportion de patientes avec un syndrome de Turner qui nécessiteront un traitement hormonal substitutif pour initier, poursuivre ou maintenir des symptômes pubertaires. Le traitement hormonal substitutif (THS) à base d'estradiol et de progestérone a un effet à long terme sur la puberté, la fertilité, le capital osseux, le métabolisme et des effets neuropsychologiques (65). Ce dernier doit suivre autant que possible le développement physiologique de la puberté. Le consensus international est d'initier le THS entre les âges de 11 et 12 ans en l'absence de puberté spontanée et en présence de taux de FSH élevés de manière à approcher le timing de la puberté physiologique (3). Malgré les nombreux avantages de ce traitement dans les hypogonadismes, un pourcentage relativement important de patientes interrompent ou ne suivent pas le traitement, selon les études, on estime ce nombre autour de 15 à 20% (57,66). Les études ont également démontré que le traitement hormonal substitutif dans le syndrome de Turner n'augmente pas le risque de cancer du sein (67).

[Le gonadoblastome](#)

Le syndrome de Turner peut également être considéré comme résultant d'une monosomie pour le chromosome Y, aboutissant à la constitution d'une lignée cellulaire 45,X. Il peut cependant exister un chromosome Y complet ou un morceau de chromosome Y. Leur recherche d'un chromosome Y complet ou partiel doit être réalisée devant tout syndrome de Turner présentant des signes de virilisation, cela concerne environ 8-12% des patientes selon plusieurs

études (68). Les filles présentant un mosaïcisme incluant une population avec un chromosome Y présentent un risque augmenté de gonadoblastome (de 7 à 30%) (2). Il s'agit de tumeurs composées de cellules germinales et cellules du stroma localisées au niveau de leurs gonades atrophiques. Autour de 60% des gonadoblastomes se transforment en tumeurs malignes (principalement dysgerminomes, plus rarement carcinomes embryonnaires, tératomes, tumeurs du sac vitellin ou choriocarcinomes) (69).

Dans le syndrome de Turner, la recherche du chromosome Y est classiquement recherchée par hybridation in situ (70). En effet les analyses en FISH permettent de détecter un taux plus important de matériel Y par rapport à un caryotype standard (dans 15% des cas versus 11% dans l'étude de Hanson et al. (71)), ainsi qu'un taux de mosaïcisme plus important (chez 70% versus 45% des femmes, respectivement). D'après Mazzanti et al, la prévalence du gonadoblastome dans une série de syndromes de Turner avec présence de fragments Y gonadectomisés est de 33% (35), tous apparus avant l'âge de 16 ans, dont 50% ont évolué en tumeur maligne. La gonadectomie bilatérale prophylactique est recommandée dans ces circonstances en l'absence de marqueur connu permettant la détection précoce de cette tumeur (72), il n'existe pas de consensus sur la salpingectomie bilatérale associée (73).

2.5.4. Pathologies cardio-vasculaires

On estime que 22 à 70% des femmes atteintes d'un syndrome de Turner présentent une forme d'atteinte cardiovasculaire (74). Les pathologies cardiaques congénitales ou acquises dans le syndrome de Turner contribueraient pour 41% de l'augmentation de la mortalité dans le syndrome de Turner (75). La majeure partie est due aux dilatations aortiques et aux pathologies des valves aortiques.

Les pathologies cardio-vasculaires congénitales

La bicuspidie aortique est retrouvée dans environ 15 à 30% des cas versus 1 à 2% dans la population générale (74,76,77). La prévalence semble augmenter en raison de la meilleure sensibilité apportée par l'IRM cardiaque pour le diagnostic. Bien que présente dès la naissance, elle est fréquemment détectée plus tardivement au cours de la vie avec un âge moyen autour de 19,1 ans \pm 14,8. Plus de 95% des anomalies des valves aortiques dans le syndrome de Turner

résultent de la fusion des valvules coronaires droite et gauche. On retrouve davantage de dilatations aortiques en cas de présence d'une bicuspidie aortique (chez 25% des patientes versus 5% en cas de valve aortique tricuspide) (77). La présence d'une valve bicuspide accélère la calcification de celle-ci et provoque ainsi une sténose valvulaire prématurée (environ 4 à 16% des cas). De plus une mauvaise fermeture des valvules aortiques peut entraîner un reflux aortique, observé chez 6-45% des patientes, pouvant aggraver une dilatation aortique (78). Les anomalies congénitales des valves aortiques très sévères comme les dysplasies des valves aortiques ou les sténoses aortiques congénitales sont plus rares dans le ST (79).

La coarctation aortique est retrouvée chez 17% des femmes avec un ST versus 0,04% dans la population générale (Figure 9) (74,80). Elle coexiste fréquemment avec une bicuspidie aortique. Associées à cette anomalie, on retrouve également d'autres malformations aortiques comme un arc aortique transverse allongé et plissé (environ 50%), une artère subclavière droite aberrante (environ 8%) et certains cas isolés d'arc aortique cervical (80,81).

L'apport de l'IRM cardiaque a permis le diagnostic de 5 à 8% de coarctations non diagnostiquées au préalable (80). La chirurgie de réparation de la coarctation aortique a permis d'améliorer grandement la survie des patientes atteintes bien qu'elle n'atteigne malgré tout pas celle des femmes saines (82). En effet, ces méthodes chirurgicales de réparation de la coarctation aortique n'empêchent pas totalement le risque de dissection, celle-ci pouvant se produire même plusieurs années après (83).

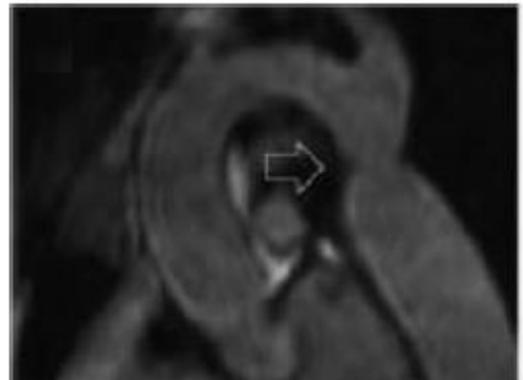


Figure 9. Coarctation aortique dans le syndrome de Turner, d'après *Mortensen et al. Endoc Review 2012*

D'autres anomalies congénitales peuvent être retrouvées dans le syndrome de Turner telles que : des anomalies du septum atrial ou ventriculaire, une anomalie partielle du drainage pulmonaire veineux, une veine cave supérieure persistante, la persistance du canal artériel, une sténose des valves pulmonaires (74). Le risque d'anomalies cardiaques congénitales est augmenté en cas de monosomie 45,X au caryotype.

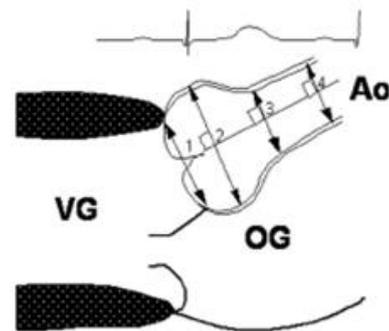
Les pathologies cardio-vasculaires acquises

Les caryotypes en mosaïques sont quant à eux associés à un risque plus élevé de pathologies cardiovasculaires acquises (74). Les principales pathologies acquises à risque en terme de mortalité sont la dilatation et la dissection aortiques. L'incidence des dissections aortiques est estimée à 36/100 000 ST par an versus seulement 6/100 000 dans la population générale (84).

Le syndrome de Turner est la cause la plus fréquente de dissection aortique chez la femme. Elle survient chez 1 à 2% des femmes avec un ST (84), en moyenne 40 ans avant l'âge attendu et avec un pic d'incidence entre 30 et 50 ans. La dissection est prédominante au niveau de la portion ascendante de l'aorte dans le ST (63%) par rapport à la portion descendante (37%). A ce jour les facteurs de risque de dissection aortique identifiés dans le ST sont : l'hypertension artérielle, le caryotype 45,X, la dilatation aortique et les pathologies obstructives du cœur gauche incluant la bicuspidie aortique, la coarctation aortique et les autres anomalies obstructives de l'arc aortique (74).

La mesure de la dilatation aortique est un outil indispensable pour évaluer le risque de dissection aortique. Cette dernière est évaluée par IRM cardiaque d'après plusieurs repères, éventuellement associée à l'échocardiographie. La mesure de la dilatation se fait généralement au niveau du sinus de Valsalva ou de la jonction sino-tubulaire (Figure 10.) rapportée à la mesure de la surface corporelle pour tenir compte de la taille des patientes, généralement inférieure à celle de la population générale.

Figure 10. Repères de mesure du calibre aortique : 1 Anneau aortique, 2 Sinus de Valsalva, 3 Jonction sino-tubulaire, 4 Aorte ascendante 10 mm au-dessus du sinus de Valsalva *d'après le protocole national de diagnostic et de soins du syndrome de Turner de l'HAS 2008.*



Le diagnostic de dilatation aortique sera retenu lorsque le diamètre aortique est supérieur à 2 DS au-dessus de la moyenne. Il est difficile de définir un seuil de calibre aortique à risque, cependant on parlera de dilatation modérée à partir de 20mm/m² et il est habituel d'avoir recours à un avis spécialisé à partir de 25mm/m² (dilatation sévère) ou bien en cas de progression de plus de 10% par an (85). La prévalence de la dilatation aortique est proche de 30% lorsqu'elle

est rapportée à la surface corporelle (86). Certains facteurs favorisant la dilatation aortique dans le ST ont été identifiés : la surface corporelle, l'âge, la pression artérielle, le caryotype, la coarctation aortique, l'allongement de l'aorte transverse, la bicuspidie aortique (74).

L'hypertension artérielle peut être présente à tous les âges dans le syndrome de Turner. Elle touche 21 à 40% des enfants et des adolescentes, et 50 à 58% des adultes (74). Les femmes avec un ST présentent également davantage d'accidents vasculaires cérébraux (75,87), de cardiopathies ischémiques, mais également d'arythmies (88).

Les facteurs de risque cardio-vasculaire tel que le diabète de type 2 sont également augmentés dans le ST, aggravant le pronostic (89). Il est présent chez 25% des femmes avec un ST, et est plus souvent observé en cas de caryotype contenant un isochromosome X pour le bras long (isoXq) (89). En effet la tolérance au glucose est altérée dans 25 à 78% des cas après une hyperglycémie provoquée orale (90). Concernant les autres facteurs de risque cardio-vasculaire, en cas de ST, on observe davantage d'obésité, d'hypertension artérielle et d'hypertriglycémie (91).

2.5.5. Pathologies hépatiques et métaboliques

Dans le syndrome de Turner, on observe principalement trois catégories d'atteintes hépatiques, la stéatose hépatique (la plus fréquente), la NASH (stéatohépatite non-alcoolique) et les modifications architecturales hépatiques comme la cirrhose et les lésions biliaires (92).

L'augmentation des enzymes hépatiques est commune dans le syndrome de Turner, on estime sa prévalence à 36% avec une incidence annuelle sur 5 ans de 3,4%, sans influence du caryotype, de la consommation d'alcool, des hépatites virales, du statut oestrogénique ou de l'auto-immunité (93). Elle prédomine généralement sur les GGT mais peut également porter sur les PAL et dans environ la moitié des cas concerne les monosomies 45,X. On retrouve également associée à cette augmentation des enzymes hépatiques, une augmentation des triglycérides, du cholestérol total et des apolipoprotéines A et B.

La cirrhose est davantage présente dans le ST que dans la population générale, son risque relatif a été estimé à 5,69 (IC95 [1,55 – 14,56]) dans une cohorte de 500 patientes (87). Un des mécanismes proposés serait l'association avec la coarctation aortique qui résulterait en une ischémie hépatique chronique avec une hypoperfusion et une fibrose péri-portale conduisant à la cirrhose hépatique (94). Roulot et al. (95) ont étudié des résultats de biopsie

hépatique chez des patientes avec un ST, des modifications architecturales sont retrouvées chez 37% d'entre elles avec notamment des hyperplasies nodulaires régénératives, des hyperplasies nodulaires focales et des cirrhoses.

Des lésions biliaires ont été décrites dans le syndrome de Turner avec la cholangite sclérosante, la cholangite biliaire primitive (CBP), la paucité ductulaire et l'atrésie biliaire (96). Les maladies inflammatoires chroniques intestinales sont un facteur de risque connu pour la cholangite sclérosante primitive et celles-ci sont présentes avec un risque de deux à dix fois supérieur dans le ST (87).

Dans le syndrome de Turner, la prévalence du syndrome métabolique est estimée autour de 4,7%. Les signes de stéatose hépatique sont associés avec le syndrome métabolique et l'insulino-résistance de façon significative mais pas avec le taux des enzymes hépatiques (97). L'indice de masse corporelle, la mesure du tour de taille et de la masse grasse sont supérieurs en cas de ST par rapport à la population générale. L'IMC serait le facteur contributif le plus important dans l'apparition d'anomalies des enzymes hépatiques dans le ST (98,99). Ostberg et al. (100) ont caractérisé l'obésité dans le ST par IRM et des techniques d'impédancemétrie, ils ont observé que les femmes atteintes de ST présentaient des marqueurs biochimiques de l'excès d'adiposité avec des taux plus élevés de cholestérol total, d'interleukines-6 et de Protéine C réactive. Cette étude confirme que l'obésité centrale qu'on observe chez les ST se reflète par un excès de tissu adipeux viscéral.

2.5.6. Pathologies auto-immunes

L'auto-immunité est augmentée dans le syndrome de Turner, on retrouve ainsi davantage de diabète de type 1, de thyroïdite et de maladie cœliaque (87). Ce risque serait multiplié par 2 par rapport à la population générale féminine et par 4 par rapport à celle masculine. Il est particulièrement augmenté pour la thyroïdite d'Hashimoto mais également pour le diabète de type 1, la maladie cœliaque, le vitiligo, l'alopecie areata, la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn, le psoriasis, le purpura thrombopénique idiopathique ou encore l'arthrite rhumatoïde juvénile (101–103). La physiopathologie est complexe et dépend de plusieurs mécanismes (104).

Dans l'étude de Mortensen (102), on retrouvait des auto-anticorps chez 58% des patientes, dont 18% possédaient des anticorps visant plusieurs organes. Les anti-TPO étaient

présents chez 45% des patientes dont 33% présentaient également une hypothyroïdie associée. Les anticorps de la maladie cœliaque étaient présents chez 18% des femmes, dont 26% présentaient les symptômes de la maladie. 9% de l'effectif possédaient les anticorps de la maladie cœliaque ainsi que les anti-TPO. Une patiente présentait des anticorps anti-surrénalien sans insuffisance surrénalienne associée.

L'hypothyroïdie est donc plus fréquente dans le ST, associée à des taux de TSH plus importants et des taux de T4 plus faibles. La fonction thyroïdienne doit ainsi être régulièrement contrôlée au cours du suivi (105). Elsheikh et al. ont observé que 83% des femmes avec un isochromosome X possédaient des anticorps anti-thyroïdiens versus 33% des femmes possédant un autre caryotype, elles avaient également davantage de risque de présenter une hypothyroïdie franche nécessitant un traitement substitutif (106). L'incidence des pathologies thyroïdiennes auto-immunes augmente avec l'âge dans le ST.

La fréquence du diabète de type 1 est augmentée dans le syndrome de Turner. Une étude danoise observait un risque multiplié par 11 chez les patientes avec un ST par rapport à la population générale (87). En cas de ST, un tiers des patientes démontre une tolérance au glucose altérée due à une sécrétion d'insuline inadaptée en réponse à une prise orale ou intraveineuse de glucose, tandis que la sensibilité à l'insuline est normale (89). Cependant les études décrivent plutôt un phénotype d'installation progressive d'intolérance au glucose suivant la physiopathologie du diabète de type 2 (89,91,107,108).

La prévalence de la maladie cœliaque est augmentée dans le ST, on observe en effet un risque multiplié par 2 dans les cinq premières années de vie, qui devient multiplié par cinq chez les patientes de plus de 10 ans au moment du diagnostic de maladie cœliaque (109). L'auto-immunité envers le foie représentée par les anticorps anti-LKM (Liver Kidney Microsomes), les anti-muscles lisses et les anti-mitochondriaux, n'est pas sur-représentée dans le syndrome de Turner par rapport à la population générale (99).

2.5.7. Pathologies otologiques

Les femmes atteintes d'un syndrome de Turner présentent davantage de pathologies otologiques par rapport à la population générale, pouvant aller de l'hypoacousie jusqu'à la surdité avec nécessité d'un appareillage. En effet les patientes avec un ST souffrent fréquemment d'otites moyennes aiguës (OMA) à répétition entre l'âge de 1 à 6 ans, avec un pic

autour de 3 ans (110). Cette pathologie est exacerbée par l'hypoplasie et la dysfonction du palais mou et des trompes d'Eustache ainsi que par une nuque raccourcie et contribue à la surdité de transmission ou mixte fréquemment observée chez les femmes avec un ST (111).

Une étude sur les pathologies otologiques en cas de ST (111) retrouvait 29% d'anomalies tympaniques à l'otoscopie, 21% des patientes présentaient une hypoacousie, 24% des antécédents d'otites moyennes aiguës à répétition, 18% un antécédent d'adénoïdectomie, 24% une pose d'aérateurs trans-tympaniques et 5,6% une tympanoplastie. Ces pathologies n'étaient pas associées avec un caryotype en particulier. Stenberg et al. retrouvaient dans leur étude 61% de patientes avec des OMA à répétition, 57% avec des anomalies otologiques et une surdité de transmission présente chez 43% des patientes (110). Dans une étude de Güngör, seules 33% des patientes présentaient une audition normale, 10,5% avaient une surdité de transmission et 98,7% une surdité de perception sur les hautes fréquences (8 - 18 kHz) (112). Cette complication semble résulter d'une presbyacousie précoce qui sera détectable à l'audiométrie après plusieurs années d'évolution. Une consultation otologique régulière associée à un suivi audiométrique est donc indispensable en cas de ST.

2.5.8. Malformations rénales

Les malformations congénitales du système urinaire sont présentes chez 30 à 40% des patientes avec un syndrome de Turner, avec notamment des anomalies de rotation ou de double système de collection (113). Les anomalies rénales fonctionnelles sont plus fréquentes en cas de monosomie 45,X versus un caryotype en mosaïque (114,115). La meilleure technique pour les détecter reste l'échographie rénale et des voies urinaires bien que la scintigraphie rénale soit performante pour la détection des anomalies rénales fonctionnelles. Ces anomalies comprennent les reins en fer à cheval (environ 29% ces cas), des anomalies du tractus urinaire à type de duplication, l'hydronéphrose, et les infections urinaires à répétition, (113,116).

2.5.9. Développement cognitif et psychosocial

Dans le syndrome de Turner un retard de développement global est rare, cependant il est fréquemment observé des capacités de perceptions visuelles et spatiales altérées chez les adultes et les enfants quelle que soit l'origine ou le statut socio-économique (117).

Les patientes présentant un syndrome de Turner doivent aussi bénéficier d'une prise en charge psychologique. En effet, durant la petite enfance, on ne retrouve pas de différences par rapport à la population générale, mais progressivement, on observe une différence dans le développement psychosocial et intellectuel par rapport aux filles du même âge (118). Le profil cognitif fréquemment retrouvé dans le syndrome de Turner se caractérise par une bonne aptitude verbale avec des difficultés toutefois pour les tâches orales (119), et une faiblesse relative dans les domaines arithmétiques, de vision spatio-temporelle et fonctions exécutives (120). Elles auraient également plus de difficultés à interpréter certains signaux et à se comporter de façon appropriée sur le plan social (121). Certaines de ces caractéristiques persisteraient à l'âge adulte.

L'étude socio-économique de Stochholm et al. (122) montrait que les patientes avec un ST avaient moins de partenaires, moins de grossesses et un âge de retraite plus faible. Avant l'âge de 30 ans, un revenu plus faible était significativement plus fréquent. Malgré davantage de problèmes de santé que la population générale, les femmes atteintes de ST jugent leur propre qualité de vie comme relativement satisfaisante (123). Concernant l'annonce du diagnostic, il a été montré que de garder le secret sur la pathologie dans l'enfance avait un effet négatif sur le bien-être de la patiente, tandis qu'une annonce diagnostique complète et empathique améliorait l'acceptation de la pathologie (124).

2.6. Age au diagnostic

La grande variabilité du phénotype entraîne un retard au diagnostic du syndrome de Turner. D'après Stochholm et al., l'âge médian au diagnostic est de 15,1 ans, en particulier 13,3 ans pour les caryotypes 45,X, 14,2 ans pour les caryotypes avec isochromosome X et 19,1 ans pour les autres caryotypes (125). Sari et al. retrouvaient un âge moyen au diagnostic de $10,1 \pm 4,4$ ans (126). Les mosaïques 45,X/46,XX, au phénotype généralement moins sévère, sont diagnostiquées plus tardivement que les monosomies 45,X dans plusieurs études (9,48). On note au cours des années une diminution de l'âge moyen au diagnostic se rapprochant davantage de 8 ans dans certaines études (9,76) et même 5,89 ans dans une étude récente au Royaume-Uni (127).

Diagnostic prénatal

On observe un caryotype 45,X dans 1 à 2% des embryons, 10% des fausses couches spontanées et 1% des décès néonataux (128). Une étude anglaise a montré que 10% des patientes étaient diagnostiquées en anténatal (127). Dans la période prénatale, le diagnostic est habituellement posé lors des échographies obstétricales devant un hydrops fœtal (œdème généralisé), une hyperclarté nucale, un hygroma kystique cervical, une cardiopathie comme la coarctation de l'aorte ou bien d'autres pathologies du cœur gauche, un fémur court, des malformations rénales, ou bien des anomalies de quantité de liquide amniotique (2,32). On observe également dans 50% des cas une tachycardie fœtale et un retard de croissance intra-utérin (129). On retrouve également des taux anormaux de plusieurs marqueurs associés avec des grossesses aneuploïdes dans le sérum maternel (9,130).

Diagnostic à la naissance

Un cinquième à un tiers des filles atteintes sont diagnostiquées à la naissance devant un lymphœdème des mains et des pieds (27,3%) ou un syndrome dysmorphique (27,3%) avec notamment le pterygium colli (127). Ce syndrome doit également être suspecté devant une hypoplasie ventriculaire gauche, une coarctation de l'aorte, une sténose congénitale de la valve aortique, ou bien des anomalies du septum atrioventriculaire (2,74). On observe un plus petit poids de naissance avec dans la cohorte de Sari et al. (126) un taux de 33% de petits pour l'âge gestationnel (PPAG), la taille moyenne était inférieure de 1,3 cm et le poids inférieur de 0,36 kg par rapport à un nouveau-né sain sans influence du type de caryotype.

Diagnostic dans l'enfance

Environ un tiers des diagnostics est réalisé au cours de l'enfance devant une petite taille ou une cassure de la courbe de croissance, à l'exception des petites tailles familiales ou des retards constitutionnels ; le syndrome de Turner est en effet la première cause de petite taille chez des filles en bonne santé par ailleurs (2). L'étude d'Apperley et al. observait une petite taille chez 52,8% des filles diagnostiquées (127). Au moins 12% des filles présentaient tous les critères pour réaliser un diagnostic plus précoce mais n'ont été diagnostiquées que plus tardivement (âge moyen de 8,78 ans).

Diagnostic à l'adolescence ou à l'âge adulte

Pour le reste des patientes, le diagnostic est posé à l'adolescence devant un retard pubertaire ou une aménorrhée primaire mais également devant une petite taille (127). A l'âge adulte le diagnostic est généralement posé devant une infertilité, une aménorrhée secondaire, ou encore des fausses couches à répétition (2).

2.7. Corrélation phénotype – génotype sur le caryotype sanguin

La grande variabilité des caractéristiques phénotypiques indique que plusieurs gènes localisés sur l'X sont responsables du phénotype complet (1). Un certain nombre d'études ont étudiées cette corrélation avec la majorité des atteintes rencontrés dans le ST (2,131–133), d'autres étudiaient davantage les données épidémiologiques (75,125) ou encore les spécificités de la formule chromosomique contenant une lignée 47,XXX (134). Et enfin certaines études analysaient uniquement l'une des atteintes rencontrées dans le ST comme les troubles de la croissance ou de la puberté (43,135–137), les pathologies auto-immunes (89,106), les troubles de la fertilité (63,138), les atteintes cardio-vasculaires (76,84) ou rénales (113). Les principaux éléments de ces études sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques phénotypiques en fonction du caryotype en cas de Syndrome de Turner

Caryotype	%	Phénotype	Références
45,X	45	Phénotype le plus sévère : malformations rénales et cardiaques très fréquentes, taille moyenne plus faible, moins de puberté spontanée et davantage d'IOP, plus de lymphoedème fœtaux	Bucerzan et al., 2017 Fiot et al., 2016
45,X / 46,XX	16	Phénotype le moins sévère : moins de RCIU, taille moyenne plus élevée, puberté et ménarche spontanée plus fréquente, moins d'IOP, plus de grossesses spontanées, moins de syndrome métabolique, d'hypothyroïdie et d'hypoacousie, plus de malformation du système collecteur urinaire	Bernard et al., 2016 Pimblett et al., 2015 Yesikaya et al., 2015
46,Xi(Xq) 45,X / 46,X,i(Xq)	15	Risque augmenté d'autoimmunité, en particulier thyroïdite, MICI et hypoacousie, anomalies congénitales rares surtout cardio-vasculaires, diabète plus fréquents	Donadille et al., 2012 Hagen et al., 2010
46,Xr(X)	8	Ménarche spontanée dans 33% des cas, peu d'anomalies cardiaques congénitales, possibles anomalies cognitives en cas de petit anneau de l'X, syndrome métabolique	Homer et al., 2010
45,X / 46,XY	6	Risque augmenté de gonadoblastome, signes de virilisation	Bakalov et al., 2009
45,X / 46,X,idelic(Y)	1	Risque augmenté de gonadoblastome, signes de virilisation	Schoemaker et al., 2008
46,XXp-	2	Phénotype similaire à celui de la monosomie 45,X	Stochholm et al., 2006 Sybert et al., 2004
46,XXq-	3	Phénotype variable, davantage de diabète de type 2, présence plus fréquente d'anticorps anti-thyroïdiens et de risque d'hypothyroïdie franche	Elsheikh et al., 2002 Sybert, 2002
47, XXX	3	Retard cognitif inconstant, puberté spontanée fréquente mais IOP également fréquentes, lymphoedèmes rares	Elsheikh et al., 2001 Bilge et al., 2000
Autres	1,5		Pasquino et al., 1997

2.8. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de ce travail de thèse est de comparer dans une cohorte de femmes adultes ayant un syndrome de Turner, le caryotype lymphocytaire et le caryotype jugal.

Les objectifs secondaires sont de corrélérer les résultats de ces deux types de caryotype au phénotype clinique des patientes. Le but est d'estimer si le caryotype jugal possède une meilleure valeur prédictive vis-à-vis du phénotype clinique que le caryotype lymphocytaire.

3. Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une étude de cohorte, rétrospective, analytique, monocentrique, au sein du service d'endocrinologie de l'hôpital Saint Antoine qui est un centre constitutif des maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement (CMERCD), appartenant à la filière FIRENDO, entre Juillet 2017 et Juillet 2018.

Les critères d'inclusion étaient : syndrome de Turner chez une patiente adulte, suivie dans le centre CMERCD, ayant au moins 5% de cellules 45,X, sur un caryotype réalisé précédemment.

Recueil du phénotype clinique

Le phénotype clinique des patientes était évalué en consultation de suivi ou bien lors d'une hospitalisation de jour par un interrogatoire, un examen clinique ainsi que des examens complémentaires indiqués dans le bilan initial et de suivi du syndrome de Turner (bilan biologique sanguin complet, échocardiographie, IRM cardiaque, ostéodensitométrie, audiogramme, échographie hépatique, rénale, et thyroïdienne).

Les données phénotypiques recueillies sont : la taille, le poids (calcul de l'IMC et de la surface corporelle), l'existence d'une puberté spontanée ou non, la prise d'un traitement par GH, l'âge de la ménarche, l'existence d'une aménorrhée primaire ou secondaire et l'âge de l'aménorrhée secondaire, l'antécédent de gonadectomie, la survenue de grossesses naturelles, la présence d'une ostéoporose, l'existence d'une bicuspidie et/ou coarctation aortique, la

présence d'une HTA, l'existence d'une dilatation aortique et sa mesure à l'échographie et à l'IRM cardiaque, la présence d'une pathologie auto-immune (diabète de type 1, hypothyroïdie, maladie cœliaque), l'existence de malformations rénales, d'une hypoacousie et/ou surdité et enfin d'anomalies hépatiques. Le recueil de ces données cliniques a été réalisé par l'intermédiaire du dossier informatisé sur le logiciel Orbis ainsi qu'à l'aide du dossier au format papier de la patiente.

Caryotype lymphocytaire

Le caryotype sanguin (ou lymphocytaire) était prélevé dans le service d'endocrinologie de Saint Antoine, soit au cours d'une consultation de suivi, soit lors d'une hospitalisation de jour. Un caryotype était réalisé, après consentement de la patiente. Tous les caryotypes jugaux ont été réalisés dans le service de cytogénétique du Pr Siffroi, de l'hôpital Trousseau. Il était secondairement complété par une analyse en FISH lorsqu'une mosaïque était détectée.

Le caryotype standard est réalisé sur les lymphocytes sanguins après prélèvement de sang veineux périphérique recueilli stérilement sur tube héparinate de lithium. Le sang total est incubé 48 à 72 heures dans un milieu de culture contenant une lectine à fort pouvoir mitogène permettant une stimulation de la croissance des lymphocytes T. Après la phase de multiplication des cellules, celles-ci sont bloquées au stade de métaphase afin de pouvoir observer les chromosomes. Pour cela, on ajoute de la colchicine qui empêche la formation du fuseau mitotique et bloque la mitose au stade de métaphase. Les cellules sont ensuite soumises à un choc hypotonique, indispensable pour obtenir un bon étalement, puis les constituants cellulaires sont fixés grâce à un fixateur puis étalés sur une lame de verre. Une coloration au Giemsa permet de compter et de classer les chromosomes en fonction de leur taille et de leur indice centromérique.

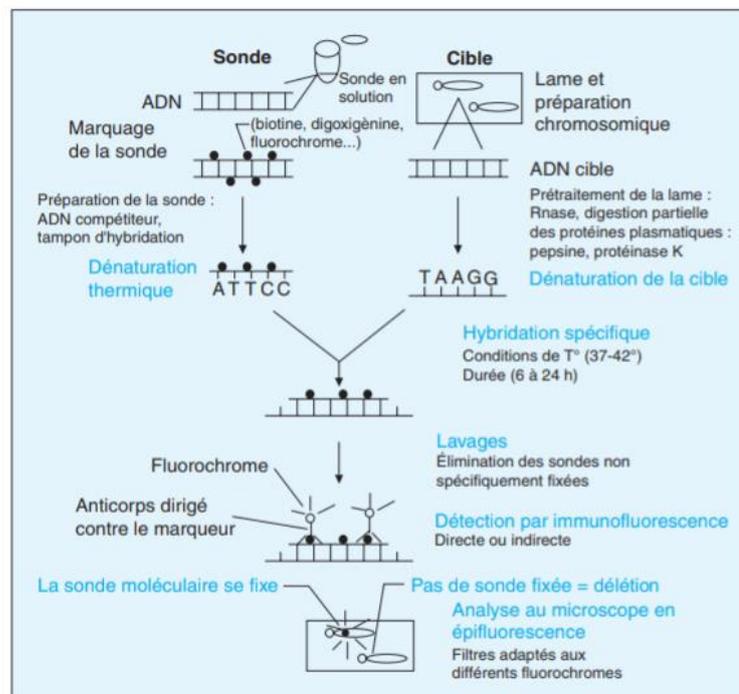
Caryotype jugal

Des caryotypes sur cellules buccales ont été réalisés chez des patientes porteuses de syndrome de Turner, après consentement éclairé, par simple frottis jugal avec étalement sur lames et analyse moléculaire par Hybridation In Situ (FISH) après culture cellulaire. Le frottis buccal est réalisé en collectant des cellules de la partie interne de la joue. Les cellules buccales sont ensuite mises en cultures puis centrifugées. Les échantillons sont incubés à 37°C puis fixés.

L'analyse du frottis buccal est réalisée par la technique d'hybridation par FISH, une technique moléculaire permettant une analyse très fiable grâce à des sondes centromériques spécifiques, non opérateur-dépendantes.

La FISH utilise des sondes reconnaissant certains points précis sur le chromosome X (Figure 11). Les sondes sont de petits fragments d'ADN dénaturés, capables de s'hybrider sur des séquences spécifiques d'ADN également dénaturées. Les sondes sont marquées par l'ajout de fluorochromes qui sont des molécules capables d'être excitées par une longueur d'onde donnée et de restituer une partie de cette énergie sous l'aspect d'une longueur d'onde de moindre énergie. L'hybridation est l'opération qui consiste à mettre en présence la sonde marquée et dénaturée, généralement par la chaleur, et l'ADN des chromosomes et des noyaux également dénaturés. Le fluorochrome est excité par une lumière spécifique, il émet à son tour une lumière transmise aux oculaires du microscope pour être observée par l'œil de l'observateur ou au niveau d'une caméra qui numérise ce signal.

Figure 11. Le principe de l'Hybridation In Situ, les différentes étapes sur préparation chromosomique d'après *Adbelmoula, Ann Biol Clin 2004*



Les résultats sont présentés en fonction du nombre de signaux de l'X pour les noyaux analysés, entre 1 et 3. Les fragments d'Y ont été comptabilisés. En cas de monosomie 45,X complète au caryotype standard, on retrouvera la présence de 100% de noyaux avec un seul

signal pour l'X à la FISH ; en cas de mosaïque 45,X/46,XX à 50%, on observera 50% de noyaux avec un signal pour l'X et 50% des noyaux avec 2 signaux pour l'X. Les résultats de la FISH doivent donc être interprétés en fonction de la formule du caryotype standard en cas d'anomalies de structure de l'X. De plus, la FISH ne permet pas une analyse de la structure des chromosomes, c'est une technique d'étude ciblée, à la différence du caryotype qui permet d'explorer l'ensemble du génome. Ainsi les chromosomes en anneaux ou dicentriques par exemple ne pourront pas être observés sur l'analyse du frottis buccal.

Description du score du syndrome de Turner

Il n'existe pas à l'heure actuelle de score ou d'échelle permettant une classification des atteintes présentes dans le syndrome de Turner. Dans le but de comparer de manière objective le degré de sévérité du phénotype présenté par les patientes, nous avons élaboré un outil d'aide à la classification des patientes en fonction de la gravité des atteintes présentées. Cet outil se présente sous la forme d'un score intitulé « score de Turner » (cf Tableau 2) recensant les caractéristiques cliniques classées en deux catégories : celle des critères majeurs et celle des critères mineurs. Les critères considérés comme majeurs sont les atteintes présentant un impact important sur la vie des patientes atteintes de syndrome de Turner :

- Le retard de croissance avec une taille finale inférieure à 155cm (avec ou sans traitement par hormone de croissance)
- L'insuffisance ovarienne prématurée
- La dilatation aortique définie par un diamètre mesuré au sinus de Valsalva supérieur ou égal à 20 mm/m².
- L'atteinte hépatique caractérisée par une cytolyse hépatique avec des transaminases supérieures à deux fois la normale.
- Une ou plusieurs malformations rénales

D'autres pathologies fréquemment retrouvées dans le phénotype du syndrome de Turner ont été répertoriées dans les critères mineurs :

- L'hypoacousie ou surdité définie par une atteinte à l'audiogramme
- Une hypothyroïdie avec présence d'anticorps positifs
- Le diabète de type 1
- La présence d'une maladie cœliaque, confirmée par la présence d'anticorps

- Une malformation cardiaque à type de bicuspidie ou coarctation aortique
- Une hypertension artérielle

Tableau 2. Le score de Turner

Score de Turner	
Majeur	
Taille < 155 cm	2
IOP	2
Index Ao > 20 mm/m ²	2
Cytolyse Hépatique	2
Malformations rénales	2
Mineur	
Surdité	1
Hypothyroïdie	1
Diabète T1	1
Maladie coeliaque	1
Bicuspidie/ Coarctation	1
HTA	1
Total	16

Un score de 2 points a été accordé de façon arbitraire aux critères majeurs et 1 point pour la présence des critères mineurs. On retrouve d'autres pathologies dans le syndrome de Turner qui n'ont pas été prises en compte dans ce score car jugées soit peu fréquentes soit comme n'ayant pas un retentissement majeur en terme de comorbidité et mortalité.

Des disparités concernant la présence ou non et en quelle proportion de matériel chromosomique Y ont été recherchées. Les résultats des analyses génétiques ont ensuite été corrélés aux données cliniques, notamment à l'aide du Score de Turner décrit précédemment pour tenter d'établir une corrélation entre pourcentage de monosomie et sévérité phénotypique.

Analyses statistiques

Des analyses statistiques à visée descriptive ont été utilisées pour analyser les résultats ainsi que des corrélations statistiques. Des tests de χ^2 et de Student ont été réalisés pour analyser les résultats. Pour le calcul des corrélations, une corrélation de Spearman pour les données qualitatives ordinales et une corrélation de Pearson pour les données quantitatives ont été réalisées. ρ et r sont les coefficients de corrélation respectifs (corrélation nulle si = [0] et corrélation parfaite si = [1]). Un $p < 0,05$ était considéré comme significatif.

4. Résultats

90 patientes atteintes d'un syndrome de Turner et suivies dans le service ont été incluses dans cette étude.

4.1 Données phénotypiques des patientes de la cohorte

Les caractéristiques cliniques de la population sont présentées dans le Tableau 3. L'âge moyen des patientes au moment de l'examen était de 29,4 ans (17-49 ans), avec un âge moyen au diagnostic de ST à 10,1 ans (0-40 ans).

La puberté était spontanée chez 32,2% des patientes. Lorsqu'elle était spontanée la ménarche est survenue en moyenne à 12,7 ans avec des cycles qui sont restés réguliers chez 15,5% des patientes. L'aménorrhée était primaire chez 7,8% des patientes et secondaire chez 16,6% d'entre elles. Concernant la fertilité, 4,3% des patientes ont présenté une ou plusieurs grossesses naturelles.

Parmi les atteintes cardio-vasculaires, une bicuspidie aortique était présente chez 22,5% des patientes et une coarctation aortique chez 7,9% d'entre elles. La dilatation aortique était en moyenne mesurée à 19,1 mm/m² (13,9 – 29,9 mm/m²) d'après les mesures de l'IRM cardiaque. Dans la cohorte, 36% des patientes présentaient une dilatation modérée avec un index aortique supérieur ou égal à 20mm/m² et 5,6% une dilatation sévère supérieure ou égale à 25mm/m². Une hypertension artérielle était retrouvée chez 8,9% des patientes.

Parmi les pathologies auto-immunes, une hypothyroïdie avec présence d'anticorps était présente chez 54,4% des patientes, un diabète de type 1, plus rarement, chez 2,2%. Une maladie cœliaque était présente dans 10% des cas. L'hypoacousie et/ou la surdité étaient présentes chez 55,1% des femmes dans notre cohorte avec 12,4% des patientes appareillées. Les anomalies hépatiques avec élévation des transaminases au-dessus de deux fois la normale étaient observées dans 17,8% des ST.

Le score de Turner qui s'évalue de 0 à 16 points au maximum par 5 critères majeurs et 6 critères mineurs était en moyenne à 5,8 points dans notre cohorte avec une distribution allant de 1 à 11 points.

Tableau 3. Caractéristiques cliniques de la population.

Caractéristiques cliniques de la population				
	<i>Moyenne</i>	<i>Distribution</i>	<i>Nombre</i>	<i>(%)</i>
Age au diagnostic (ans)	10,1 ± 8,5	0 - 40		
Age à l'examen (ans)	29,4 ± 8,2	17 - 49		
Taille (cm)	153,1 ± 7,6	136 - 175		
Poids (Kg)	58,2 ± 15,5	34 - 139		
IMC (kg/m ²)	24,7 ± 5,6	14,9 - 55,7		
BSA (m ²)	1,5 ± 0,2	1,19 - 2,30		
Puberté Spontanée			29 (90)	32,2%
Traitement par GH			72 (90)	80%
Age ménarche (ans)	12,7 ± 1,83	10,5 - 15,5		
Cycles réguliers			14 (90)	15,5%
Aménorrhée primaire			61 (90)	67,8%
Aménorrhée secondaire			15 (90)	16,6%
Age aménorrhée secondaire (ans)	23,3 ± 8,6	13 - 38		
Gonadectomie			9 (10)	90%
Grossesse naturelle			4 (90)	4,4%
Ostéoporose			13 (90)	14,4%
Bicuspidie Aortique			20 (89*)	22,5%
Coarctation aortique			7 (89*)	7,9%
Diamètre aortique Echo (mm)	28,3 ± 4,4	17 - 39		
Diamètre aortique IRM (mm)	29,1 ± 4,3	23 - 45		
Index Aortique (mm/m ²)	19,1 ± 2,9	13,9 - 29,9		
Dilatation ≥ 20mm/m ²			32 (89*)	36%
Dilatation ≥ 25mm/m ²			5 (89*)	5,6%
Hypertension artérielle			8 (90)	8,9%
Hypothyroïdie			49 (90)	54,4%
Diabète de Type 1			2 (90)	2,2%
Malformations rénales			19 (89*)	21,3%
Surdité / Hypoacousie			49 (89*)	55,1%
Surdité appareillée			11 (89*)	12,4%
Maladie cœliaque			9 (90)	10%
Anomalie Hépatique			16 (90)	17,8%
Score de Turner	5,8 ± 2,4	1 - 11		

*Données manquantes pour 1 patiente

4.2. Résultats des caryotypes lymphocytaires

Les résultats des analyses génétiques par caryotype lymphocytaire (ou sanguin) ont été analysés (Tableau 4). Concernant le caryotype lymphocytaire, en moyenne 36 cellules étaient analysées. L'analyse a compris 212 noyaux en moyenne lorsque la FISH était réalisée en complément. Au niveau sanguin, on retrouvait 25,5% de monosomie 45,X.

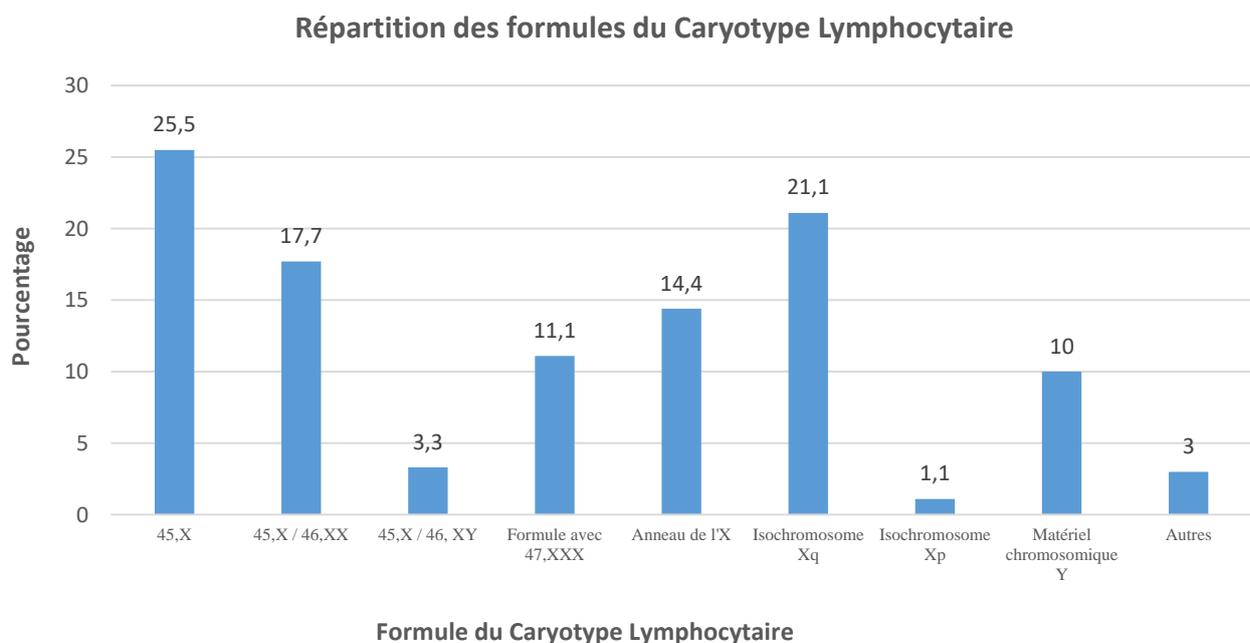
Parmi les autres caryotypes, 24,4% des formules étaient des mosaïques (45,X/46,XX ; 45,X/47,XXX ; 45,X/46,XX/47,XXX), on avait 17,7% de formules 45,X/46,XX, 21,1% des caryotypes avec un isochromosome pour le bras long du chromosome X (Xq), 1,1% avec un

isochromosome pour le bras court de l'X (Xp), 14,4% avec un anneau du chromosome X. Dans la population étudiée, une formule 45,X/46,XY, un caryotype contenant du matériel Y et une formule 47,XXX ont été retrouvés respectivement dans 3,3%, 10% et 11,1% des cas. 3 caryotypes sur les 90 contenaient d'autres anomalies structurales de l'X non citées ci-dessus.

Tableau 4. Résultats des caryotypes lymphocytaires de la population étudiée

Caractéristique génétiques de la population - Caryotype Lymphocytaire				
	Nombre (Total) N = 90	%	Moyenne	Distribution
Nombre cellules analysées			36	12 - 200
Nombre de noyaux analysés			212	75 - 500
Monosomie 45,X (%)	23 (90)	25,5%		
Mosaïque 45,X / 46,XX	16 (90)	17,7%		
Mosaïque 45,X / 46, XY	3 (90)	3,3%		
Formule contenant 47,XXX	10 (90)	11,1%		
Anneau de l'X	13 (90)	14,4%		
Isochromosome X Bras Long (Xq)	19 (90)	21,1%		
Isochromosome X Bras Court (Xp)	1 (90)	1,1%		
Matériel chromosomique Y	9 (90)	10%	35%	0 - 70
Autres	3 (90)	3%		

Figure 12. Répartition des formules du caryotype lymphocytaire



4.3. Résultats des caryotypes jugaux

Les résultats des analyses génétiques par caryotype jugal (ou buccal) sont présentés dans le Tableau 5. Au niveau du frottis sur cellules jugales, 234 noyaux ont été examinés en FISH en moyenne. On comptait 24,4% des caryotypes avec un seul signal pour l’X uniquement, donc en faveur d’une monosomie 45,X. 63,3% des caryotypes comportaient deux signaux pour l’X au moins et 48,9% des caryotypes comportaient une lignée avec un signal pour l’X et une lignée avec deux signaux pour l’X donc évocateur de caryotype 45,X/ 46,XX, toutefois on ne peut confirmer ou exclure la présence d’anomalies structurales de l’X au caryotype jugal. 12,2% des caryotypes présentaient trois signaux pour l’X avec un taux moyen de 4% de la population cellulaire soit la présence d’une lignée cellulaire 47,XXX. 8,8% des caryotypes de l’effectif contenaient du matériel chromosomique Y avec un taux moyen de 2% de la population cellulaire.

Tableau 5. Résultats des caryotypes jugaux de la population étudiée

Caractéristique génétiques de la population - Caryotype Frottis Jugal			
	Moyenne		Distribution
Noyaux analysés	234		100 - 500
	Nombre (Total) N = 90	Proportion (%)	Distribution
1 Signal pour l’X (%)	86 (90)	95,5	0 - 100
2 Signaux pour l’X (%)	57 (90)	63,3	0 - 100
3 Signaux pour l’X (%)	11 (90)	12,2	0 - 80
1 Signal pour X et Y (%)	8 (90)	8,8	0 - 50
Matériel chromosomique Y	8 (90)	8,8	0 - 50
Monosomie 45,X (1 Signal pour l’X à 100%)	22 (90)	24,4	
Lignées cellulaires 1 et 2 signaux pour l’X uniquement	44 (90)	48,9	

4.4. Comparaison entre les caryotypes lymphocytaires et jugaux

Comparaison entre caryotype lymphocytaire et jugal sur le pourcentage de lignée cellulaire 45,X

Les résultats des analyses génétiques ont été comparés (Tableau 6 et Figure 13). Le taux de monosomie 45,X (pourcentage de cellules 45,X pour chaque caryotype) retrouvé a été comparé entre les deux méthodes d’étude génétique. La moyenne du taux de monosomie 45,X était de $64,7 \pm 34,4\%$ sur le caryotype jugal et de $66,7 \pm 34,2\%$ sur le caryotype sanguin. Aucune

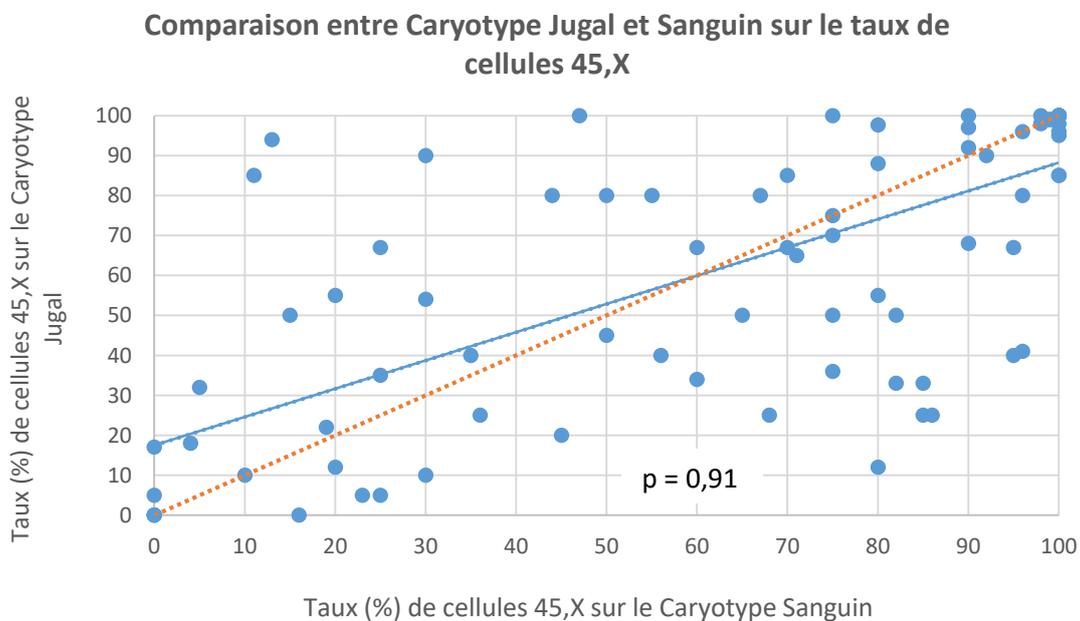
différence significative n'a été mise en évidence concernant le taux de lignée cellulaire 45,X avec un $p = 0,91$.

Tableau 6. Comparaison entre caryotype sanguin et frottis jugal

	Caryotype Jugal	Caryotype sanguin	<i>p-value</i>
Moyenne du taux de lignée cellulaire 45,X (%)	64,7 ± 34,4 %	66,7 ± 34,2 %	0,91

En analysant les résultats pour chacune des patientes de la cohorte, comme indiqué sur la Figure 14, un certain nombre de points s'écartent de manière plus ou moins importante de la ligne de référence (en pointillés rouges) qui suppose que les deux tests sont équivalents. Les résultats retrouvent 4 caryotypes jugaux avec une monosomie 45,X qui n'est pas retrouvée sur le caryotype sanguin. En effet, dans le caryotype sanguin, des taux de 98, 90, 75 et 47% de cellules 45,X ont été identifiés. A l'inverse, on retrouve 5 caryotypes sanguins avec une monosomie 45,X qui n'est pas retrouvée au caryotype jugal avec 98, 96, 95, et 85% de cellules 45,X (Tableau complet des résultats génétiques en annexes : Tableau 11).

Figure 13. Comparaison entre Caryotype Jugal et Sanguin sur le taux de cellules 45,X



L'analyse des taux de cellules 45,X sur les caryotypes sanguins et jugaux, a montré des résultats identiques dans 30% des cas. Le caryotype sanguin retrouve un taux supérieur de cellules 45,X dans 38,9% des cas, tandis que le caryotype jugal montre un taux supérieur dans

31,1% des cas, la différence n'est pas significative avec un p à 0,35. Dans 20% des cas il s'agit d'une faible différence inférieure ou égale à 10%, toutefois on observe des différences supérieures à 50% chez 10 patientes dont 1 avec une différence de plus de 80% (Tableau 11 : patiente 67 : 13% de cellules 45,X au caryotype sanguin versus 94% au caryotype jugal)

Tableau 7. Ecart entre les taux de cellules 45,X entre caryotype sanguin et caryotype jugal

	Nombre de caryotypes	%	Moyenne du taux de cellules de différence (%)
Résultats identiques	27	30	
Différence de 1 à 10 %	18	20	5,2
Différence de 11 à 20%	16	17,8	15,9
Différence de 21 à 30%	10	11,1	25,6
Différence de 31 à 40%	6	6,7	35,4
Différence de 41 à 50%	3	3,3	44,7
Différence de 51 à 60%	6	6,7	55,8
Différence de 61 à 70%	2	2,2	64,5
Différence de 71 à 80%	1	1,1	74
Différence de 81 à 90%	1	1,1	81
Supériorité du caryotype sanguin	35	38,9	24,4 ± 21
Supériorité du caryotype jugal	28	31,1	24,7 ± 19

Comparaison entre caryotypes lymphocytaire et jugal sur le taux de matériel Y

Une comparaison a également été réalisée sur la détection du matériel chromosomique Y entre le caryotype sur frottis jugal et le caryotype sanguin (cf Figure 14 et Tableau 8). Du matériel chromosomique Y a été retrouvé chez 10 patientes sur les 90 patientes de l'effectif. Cependant, chez deux patientes, du matériel Y a été identifié sur le caryotype sanguin mais pas le caryotype jugal. La situation inverse a été retrouvée chez une seule patiente de l'effectif. On obtenait ainsi la détection de matériel Y chez 9 patientes sur 90 pour le caryotype sanguin et 8 patientes sur 90 pour le caryotype jugal.

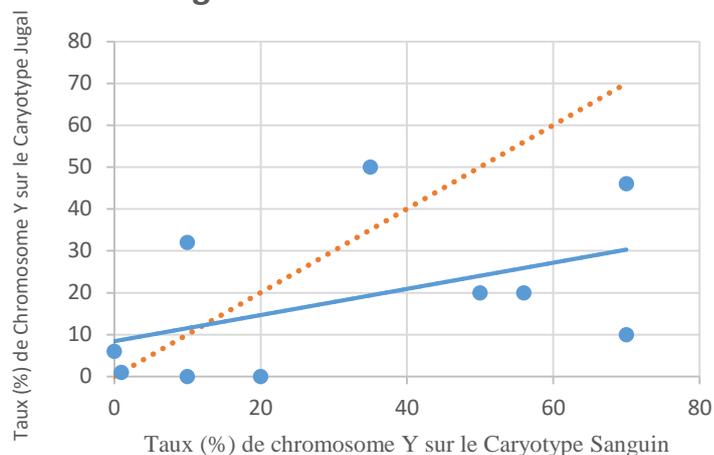
En comparant les résultats pour chaque patiente, on observe des résultats significativement différents pour 9 sur les 10, la différence entre les deux moyennes de taux de cellules Y est également significative avec p à 0,03. Ces résultats ainsi que l'aspect de la courbe sur la Figure 14 suggèrent une meilleure détection du matériel Y sur le caryotype sanguin par rapport au caryotype jugal.

Tableau 8 et Figure 14. Comparaison entre Caryotype Jugal et Sanguin sur le taux de cellules avec matériel Y

	Taux de cellules avec matériel Y (%)		p
	Sanguin	Jugal	
Patiente 6	70	10	<0,01*
Patiente 15	10	32	<0,01*
Patiente 34	20	0	<0,01*
Patiente 38	1	1	1
Patiente 57	35	50	0,04*
Patiente 59	10	0	<0,01*
Patiente 67	0	6	0,03*
Patiente 68	70	46	<0,01*
Patiente 69	50	20	<0,01*
Patiente 71	56	20	<0,01*
Total	32,2	18,5	0,03*

*Résultat significatif

Comparaison entre Caryotype Jugal et Sanguin sur le taux de matériel Y



Analyse des caractéristiques cliniques selon les résultats du caryotype sanguin

Les caractéristiques cliniques ont été analysées selon les résultats du caryotype sanguin et selon les formules avec une monosomie 45,X, une mosaïque 45,X/46,XX, un isochromosome Xq, un anneau de l’X et du matériel chromosomique Y, les résultats sont présentés sur la Figure 15.

Le phénotype était globalement plus sévère en présence d’une monosomie 45,X avec 60,8% des femmes ayant une taille inférieure à 155cm, 95,6% d’IOP, 26% de bicuspidie aortique. 43,5% de ces femmes avaient une dilatation aortique supérieure ou égale à 20mm/m² et 8,7% une dilatation sévère supérieure ou égale à 25mm/m². 69,5% des femmes présentaient une hypothyroïdie et 34,7% des malformations rénales.

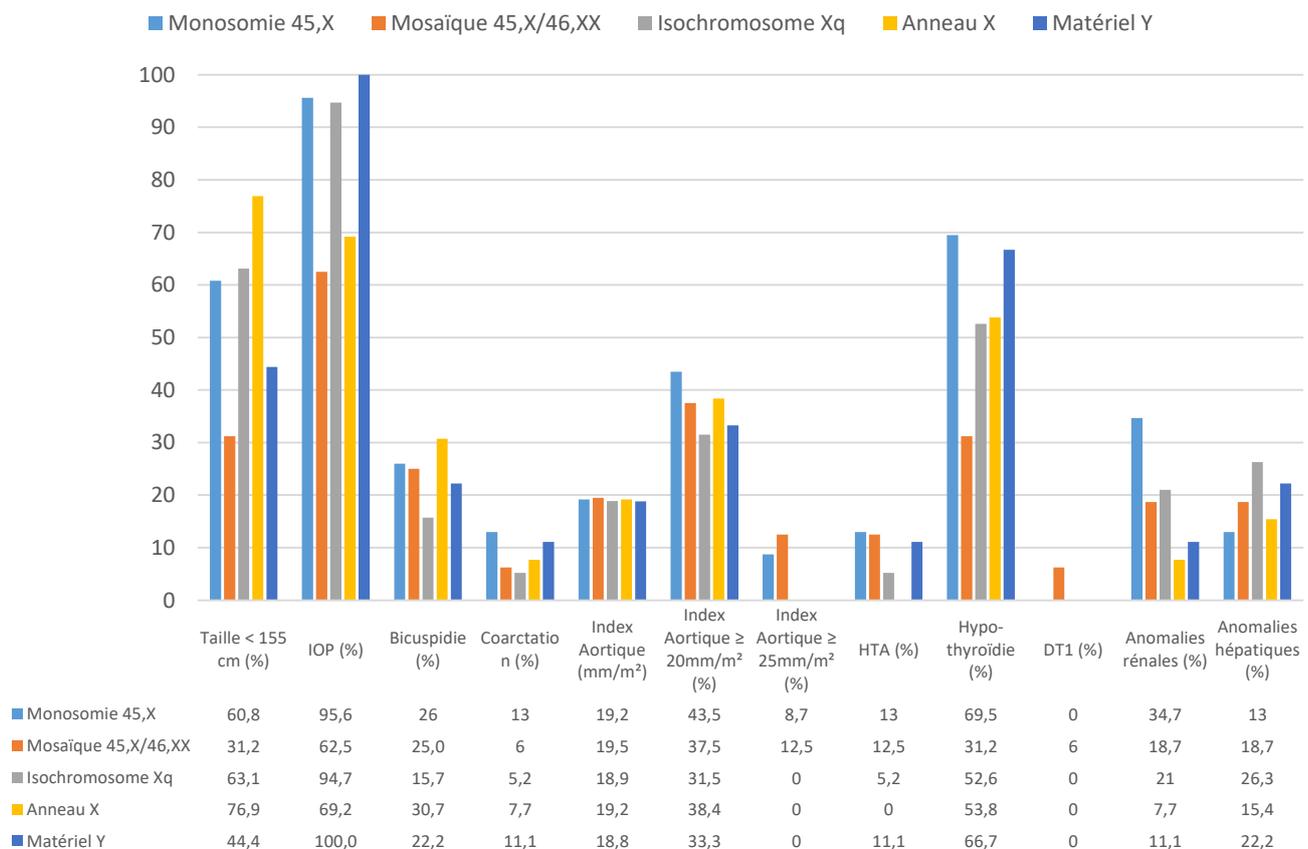
Le phénotype est également assez marqué en cas de présence d’un anneau de l’X dans la formule chromosomique. Les critères phénotypiques observés retrouvent 76,9% de ces patientes ayant une taille inférieure à 155cm, 30,7% de bicuspidies et 7,7% de coarctations aortiques, 38,4% des femmes avec une dilatation aortique supérieure ou égale à 20mm/m² et 53,8% d’hypothyroïdies. Paradoxalement, on ne compte que 69,2% d’IOP, pathologie pourtant très fréquente dans la cohorte étudiée.

Pour un caryotype avec présence de matériel chromosomique Y, on retrouve au phénotype en particulier 100% d'IOP, 22,2% de bicuspidie et 11,1% de coarctation aortique, 11,1% d'hypertension artérielle, 66,7% d'hypothyroïdies et 22,2% d'anomalies hépatiques.

En cas d'isochromosome pour le bras long de l'X (Xq), on observe un phénotype relativement marqué sur quelques critères, principalement avec 63,1% des patientes ayant une taille inférieure à 155 cm, 94,7% d'entre elles présentant une IOP, 26,3% avec des anomalies hépatiques et 21% avec des malformations rénales.

Les caryotypes présentant une mosaïque 45,X/46,XX sont associés avec un pourcentage de 31,2% de taille inférieure à 155cm, 6% de coarctation aortique et 31,2% d'hypothyroïdie. Le pourcentage de dilatation aortique $\geq 20\text{mm/m}^2$ était de 12,5%, de diabète de type 1 et de malformations rénales de 6% et 18,7% respectivement.

Figure 15. Caractéristiques cliniques en fonction du Caryotype Sanguin



Analyse des caractéristiques cliniques en fonction des différentes formules du caryotype jugal

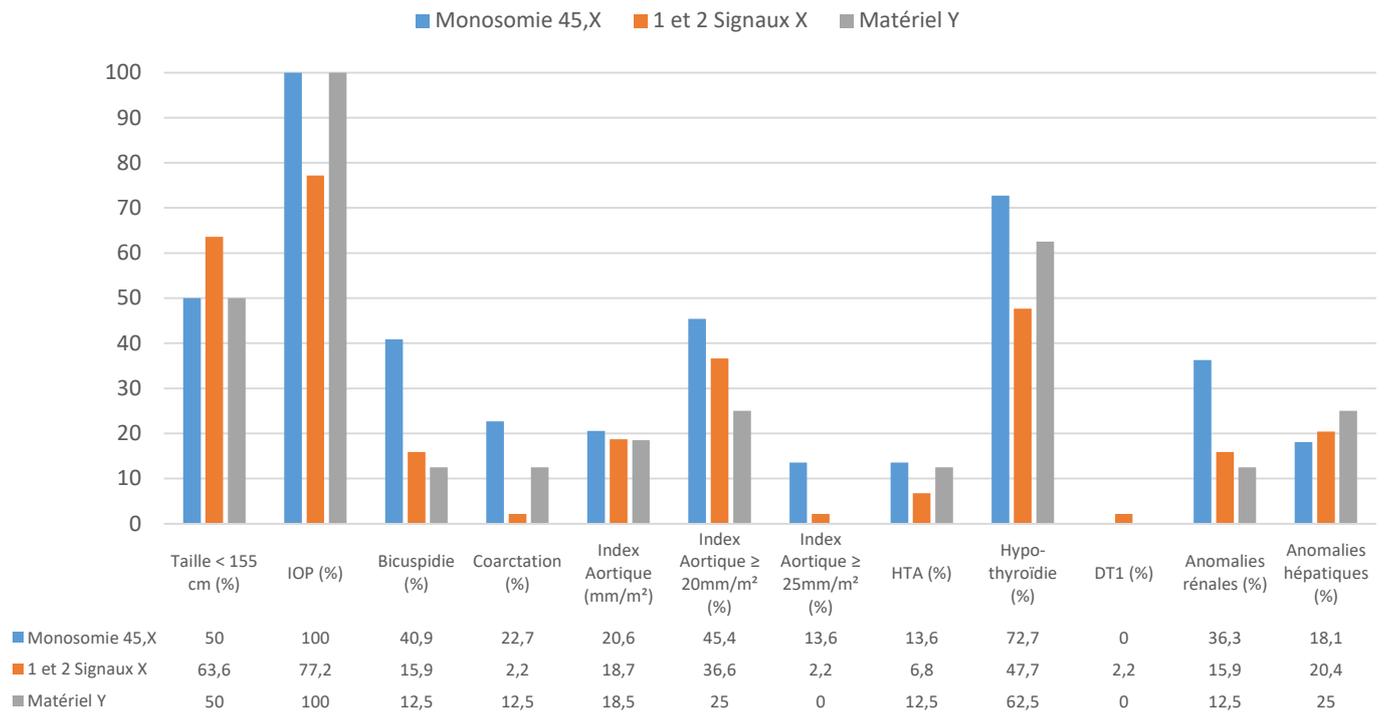
Les résultats des caractéristiques cliniques selon le caryotype jugal sont présentés sur la Figure 16 selon trois formules différentes : la monosomie 45,X, la mosaïque avec 1 et 2 signaux pour l'X et la présence de matériel chromosomique Y.

En présence d'une monosomie 45,X on observait une taille inférieure à 155 cm chez 50% des patientes, 100% d'IOP et 72,7% d'hypothyroïdie. Au niveau cardio-vasculaire, le taux de bicuspidie aortique était de 40,9%, celui de coarctation aortique de 22,7% et celui d'HTA de 13,6%. Une dilatation aortique sévère était présente chez 13,6% des patientes et des malformations rénales chez 36,3% d'entre elles. Une proportion plus importante de ces pathologies sévères est donc retrouvée en présence d'une monosomie 45,X sur le caryotype jugal.

Les formules en mosaïque avec 1 et 2 signaux pour l'X sont moins fréquemment associées à ces pathologies avec 77,2% d'IOP, 47,7% d'hypothyroïdie et 15,9% d'anomalies rénales. Concernant les pathologies cardio-vasculaires, 15,9% de bicuspidies, 2,2% de coarctations aortiques, 6,8% d'HTA et 2,2% de dilatations aortiques sévères étaient présentes. Il existait également 2,2% de diabète et 20,4% d'anomalies hépatiques.

Concernant les caryotypes avec présence de matériel Y, 100% des patientes de l'effectif présentaient une IOP, 12,5% une bicuspidie et une coarctation aortique, 25% une dilatation aortique supérieure ou égale à 20mm/m² mais aucune avec une dilatation supérieure à 25mm/m², et 12,5% une hypertension artérielle. 62,5% de ces femmes avec un ST présentaient une hypothyroïdie, aucun diabète de type 1 n'était retrouvé, on notait également 12,5% de malformations rénales et 25% d'anomalies hépatiques.

Figure 16. Caractéristiques cliniques en fonction du Caryotype Jugal



Caractéristiques cliniques gynécologiques en fonction du caryotype lymphocytaire, et jugal

Sur le plan gynécologique (Figure 17), la majorité de pubertés spontanées étaient observées en présence d'un anneau de l'X (46,1%) ainsi que dans les mosaïques sur caryotype sanguin (43,7%) ou jugal (34,1%), elles étaient plus rares en cas de monosomie 45,X (13,6 sur le caryotype jugal et 21,7% sur le caryotype sanguin). Concernant l'âge de la ménarche, il n'existait pas de forte disparité. L'âge minimum était observé en présence d'un isochromosome Xq (11 ans) et l'âge maximum en présence de matériel Y sur le caryotype sanguin ($15,5 \pm 1,9$ ans).

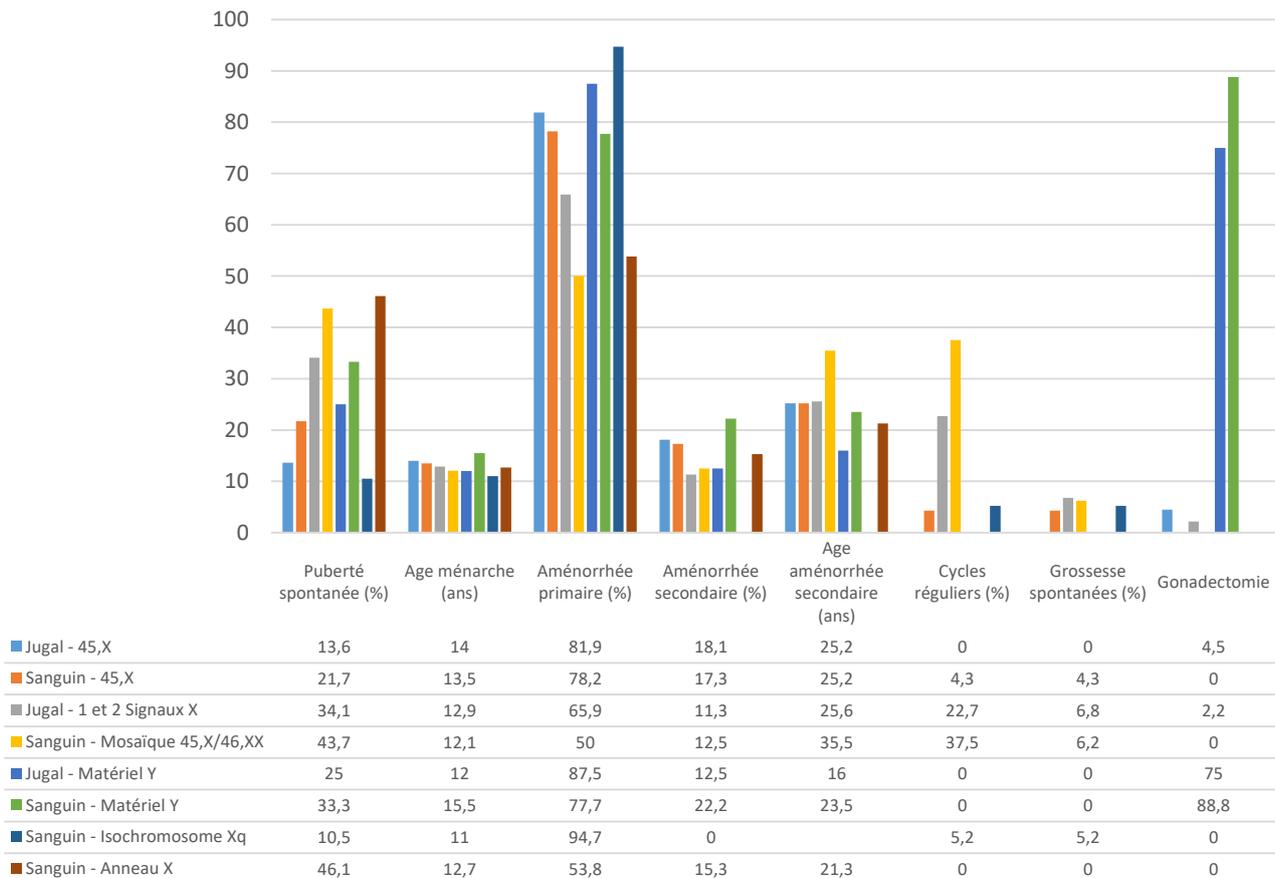
Il existait un fort taux d'aménorrhée primaire avec 94,7% en présence d'un isochromosome Xq, 81,9% en cas de monosomie au caryotype jugal, 87,5% en présence de matériel Y sur le caryotype jugal. Les aménorrhées secondaires, moins nombreuses, étaient davantage présentes sur le caryotype jugal en cas de monosomie 45,X et sur le caryotype sanguin en présence de matériel Y.

Lorsqu'une aménorrhée secondaire était observée en cas de mosaïque, elle était plus tardive avec une moyenne de $35,5 \pm 8,3$ ans en cas de mosaïque 45,X/46,XX sur le caryotype

sanguin versus $25,2 \pm 8,4$ ans en cas de monosomie. En effet les cycles sont restés réguliers chez 37,5% des femmes avec une mosaïque 45,X/46,XX sur le caryotype sanguin versus 4,3% en cas de monosomie 45,X sur caryotype sanguin, et chez aucune d'entre elles en présence d'un anneau de l'X. Des grossesses spontanées sont survenues chez 6,2% des femmes avec une mosaïque 45,X/46,XX sur le caryotype sanguin, 6,8% selon le caryotype jugal et 5,2% des patientes avec un isochromosome Xq. En présence de matériel chromosomique Y, la gonadectomie avait été réalisée chez respectivement 88,8% et 75% des patientes d'après le caryotype sanguin et jugal.

D'après ces différents résultats, les phénotypes semblent plus sévères en cas de monosomie 45,X, surtout par rapport au phénotype en présence d'une mosaïque. Toutefois en présence d'un isochromosome Xq il est également fréquemment observé un nombre d'atteintes plus importantes du syndrome de Turner.

Figure 17. Caractéristiques cliniques gynécologiques en fonction des caryotypes sanguin et jugal



Comparaison des caractéristiques cliniques en fonction des caryotypes sanguin et jugal et selon la formule

En analysant les résultats génétiques par pathologies et en comparant les résultats entre le caryotype sanguin et jugal (Tableau 9), des différences ont pu être observées.

En cas de monosomie 45,X, des résultats significatifs étaient retrouvés concernant l'IOP présente chez 100% de ces patientes pour le caryotype jugal, versus 95,6% des patientes pour le caryotype sanguin ($p = 0,03$). De même, 40,9% de bicuspidies aortiques étaient retrouvées sur le caryotype jugal versus 26% avec le caryotype sanguin ($p = 0,03$). Aucune différence significative n'était retrouvée entre les deux méthodes pour les autres pathologies en présence d'une monosomie.

Les résultats des mosaïques 45,X/46,XX au caryotype sanguin et des mosaïques avec 1 et 2 signaux pour l'X au caryotype jugal ont été comparés. Une différence dans la taille moyenne était retrouvée avec respectivement $151,9 \pm 7,6$ cm versus 157,7 cm sur les caryotypes jugal et sanguin, cette différence est statistiquement significative ($p = 0,03$). En effet le caryotype jugal retrouve un taux de 63,6% de femmes avec une taille inférieure à 155cm versus 31,2% selon le caryotype sanguin ($p < 0,01$). Plusieurs résultats significatifs étaient observés notamment pour les aménorrhées primaires ($p = 0,03$), l'âge de survenue de l'aménorrhée secondaire ($p < 0,01$) ainsi que les taux d'IOP ($p = 0,03$) et la proportion des patientes avec des cycles réguliers ($p = 0,03$).

Concernant les autres pathologies, une différence significative existait en faveur du caryotype jugal concernant la présence d'une hypothyroïdie ($p = 0,02$), d'une maladie coeliaque ($p < 0,01$) et d'une hypoacousie ($p < 0,01$). A l'inverse la dilatation aortique sévère avec une dilatation $\geq 25\text{mm/m}^2$ était significativement plus fréquente selon le caryotype sanguin ($p = 0,01$). Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les deux techniques concernant les autres pathologies étudiées.

En présence de matériel chromosomique Y, une différence significative était présente sur un paramètre, le taux de gonadectomie de 75% versus 88,8% pour les caryotypes jugal et sanguin respectivement ($p \leq 0,01$).

Tableau 9. Comparaison des résultats des caryotypes sanguin et jugal en fonction de la pathologie

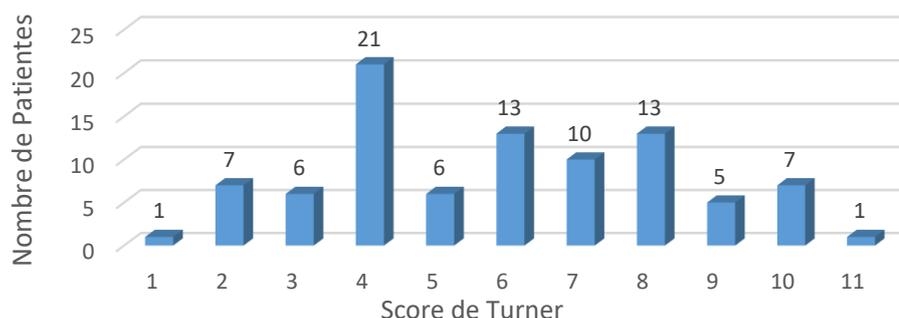
	45,X (%)			2 signaux X / 45,X/ 46,XX (%)			Matériel Y (%)			Iso Xq (%)	Anneau X (%)
	Jugal	Sang	p	Jugal	Sang	p	Jugal	Sang	p	Sang	Sang
Taille moyenne (cm)	154,5 ± 7,4	152,8 ± 7,4	0,39	151,9 ± 7,6	157,7 ± 7,6	0,03*	153,6 ± 6,9	154 ± 6,9	0,91	150,9 ± 7,8	150,6 ± 7,1
Taille < 155 cm (%)	50	60,8	0,12	63,6	31,2	<0,01*	50	44,4	0,51	63,1	76,9
Puberté spontanée (%)	13,6	21,7	0,13	34,1	43,7	0,21	25	33,3	0,25	10,5	46,1
Age ménarche (ans)	14 ± 1,9	13,5 ± 1,8	0,21	12,9 ± 1,8	12,1 ± 1,8	0,21	12	15,5 ± 1,9	1	11	12,7 ± 1,9
Aménorrhée primaire (%)	81,9	78,2	0,63	65,9	50	0,03*	87,5	77,7	0,10	94,7	53,8
Aménorrhée secondaire (%)	18,1	17,3	1	11,3	12,5	0,96	12,5	22,2	0,10	0	15,3
Age aménorrhée secondaire (ans)	25,2 ± 8,4	25,2 ± 8,4	1	25,6 ± 8,6	35,5 ± 8,3	<0,01*	16	23,5 ± 7,6	1		21,3 ± 7,6
IOP (%)	100	95,6	0,03*	77,2	62,5	0,03*	100	100	1	94,7	69,2
Cycles réguliers (%)	0	4,3	0,1	22,7	37,5	0,03*	0	0	1	5,2	0
Grossesses naturelles (%)	0	4,3	0,1	6,8	6,2	1	0	0	1	5,2	0
Gonadectomie	4,5	0	0,09	2,2	0	0,41	75	88,8	0,01*	0	0
Bicuspidie (%)	40,9	26	0,03*	15,9	25	0,15	12,5	22,2	0,1	15,7	30,7
Coarctation (%)	22,7	13,6	0,1	2,2	6	0,31	12,5	11,1	0,93	5,2	7,7
Index Aortique (mm/m ²)	20,6 ± 2,8	19,2 ± 2,8	0,33	18,7 ± 2,8	19,5 ± 2,9	0,49	18,5 ± 2,2	18,8 ± 2,7	0,84	18,1 ± 2,8	19,2 ± 2,9
Index Aortique ≥ 20mm/m ² (%)	45,4	43,5	0,9	36,6	37,5	1	25	33,3	0,25	31,5	38,4
Index Aortique ≥ 25mm/m ² (%)	13,6	8,7	0,38	2,2	12,5	0,01*	0	0	1	0	0
HTA (%)	13,6	13,6	1	6,8	12,5	0,26	12,5	11,1	0,93	5,2	0
Hypothyroïdie (%)	72,7	69,5	0,73	47,7	31,2	0,02*	62,5	66,7	0,63	52,6	53,8
Diabète de type 1 (%)	0	0	1	2,2	6	0,31	0	0	1	0	0
Anomalies rénales (%)	36,3	34,7	0,92	15,9	18,7	0,73	12,5	11,1	0,93	21	7,7
Anomalies hépatiques (%)	18,1	13	0,42	20,4	18,7	0,90	25	22,2	0,76	26,3	15,4
Maladie cœliaque (%)	11,1	11,1	1	33,3	0	<0,01*	22,2	11,1	0,05*	11,1	33,3
Hypoacousie / Surdité (%)	36,7	38,7	0,88	40,8	12,2	<0,01*	10,2	10,2	1	20,4	6,1

*Résultat significatif

Comparaison du Score de Turner en fonction du caryotype lymphocytaire, ou jugal

Le score de Turner est un outil destiné à évaluer la sévérité du phénotype. Sa distribution dans notre effectif s'échelonne de 1 à 11 points dans notre population (sur un total de 16 points au maximum) et s'approche d'une distribution gaussienne (Figure 18).

Figure 18. Distribution de la population selon le score de Turner



Les moyennes du score de Turner pour notre effectif ont été analysées en fonction des caryotypes jugal et sanguin et des différentes formules chromosomiques (Tableau 10). On observe le score de Turner le plus élevé en cas de monosomie 45,X, avec une moyenne de $7,18 \pm 2,15$ d'après le caryotype jugal et de $6,91 \pm 1,92$ selon le caryotype sanguin. La différence entre caryotype jugal et sanguin n'est pas significative ($p = 0,66$).

En présence d'une mosaïque 45,X/46,XX sur le caryotype sanguin, le score de Turner est le plus faible à $4,5 \pm 2,17$; tandis que sur le caryotype jugal, il est de $5,52 \pm 2,3$ (non significatif, $p = 0,13$). En présence de matériel chromosomique Y, le score de Turner est identique entre caryotype sanguin et jugal à $6 \pm 2,39$ et $6 \pm 2,07$ respectivement, score plus faible qu'en cas de monosomie et plus élevé qu'en présence d'une mosaïque.

En présence d'anomalies structurales de l'X visualisés au caryotype sanguin comme pour l'isochromosome Xq, le score de Turner retrouvé est de $6,05 \pm 2,11$. Lorsqu'il s'agit de la présence d'un chromosome X en anneau, le score de Turner était à $5,61 \pm 2,46$.

Tableau 10. Comparaison des moyennes et écarts-types du score de Turner selon le Caryotype Jugal et Sanguin et selon la formule

	Score de Turner			
	Jugal	Sang	<i>p</i>	IC 95%
45,X	$7,18 \pm 2,15$	$6,91 \pm 1,92$	0,66	[-0,9 ; 1,5]
1 et 2 Signaux X / 45,X/ 46,XX	$5,52 \pm 2,3$	$4,5 \pm 2,17$	0,13	[-0,3 ; 2,3]
Présence de matériel Y	$6 \pm 2,07$	$6 \pm 2,39$	1	[-2,3 ; 2,3]
Isochromosome Xq		$6,05 \pm 2,11$		
Anneau X		$5,61 \pm 2,46$		

Corrélation phénotype – génotype selon les caryotypes jugal et sanguin

Une corrélation a été réalisée entre le phénotype et le génotype sur le pourcentage de cellules 45,X selon le caryotype jugal et sanguin, les résultats sont transcrits dans le Tableau 11. 86 caryotypes jugaux et 85 caryotypes sanguins étaient analysés (présence de 4 caryotypes jugaux et 5 caryotypes sanguins sans lignée cellulaire 45,X).

Il existait une corrélation entre le phénotype et le pourcentage de cellules 45,X sur le caryotype jugal pour plusieurs éléments. Une corrélation positive était observée avec l'âge de la ménarche, l'IOP, la présence de bicuspidies et coarctations aortiques, la valeur de l'index aortique, l'hypoacousie ou surdité et enfin le score de Turner ($p < 0,05$). Une corrélation négative était retrouvée pour la survenue d'une puberté spontanée et la persistance de cycles réguliers ($p < 0,05$).

Concernant la corrélation entre le phénotype et le taux de cellules 45,X au caryotype sanguin, une corrélation positive existait pour l'aménorrhée primaire, l'IOP, la valeur de l'index aortique, l'hypoacousie ou surdité et le score de Turner ($p < 0,05$). Une corrélation négative existait pour la survenue d'une puberté spontanée et la persistance de cycles réguliers ($p < 0,05$).

Tableau 11. Corrélation entre le pourcentage de cellules 45,X selon le caryotype jugal et sanguin et le phénotype clinique.

	Pourcentage de cellules 45,X					
	Jugal (N = 86)			Sanguin (N=85)		
	ρ	r	p	ρ	r	p
Taille	-0,08		0,43	-0,14		0,18
Taille < 155 cm		-0,04	0,66		0,03	0,78
Puberté spontanée		-0,24	0,02*		-0,23	0,03*
Age ménarche	0,4		0,04*	0,26		0,19
Aménorrhée primaire		0,07	0,55		0,25	0,01*
Aménorrhée secondaire		-0,07	0,55		-0,13	0,25
Age aménorrhée secondaire	-0,05		0,87	0,02		0,93
IOP		0,2	0,03*		0,24	0,02*
Cycles réguliers		-0,23	0,03*		-0,24	0,02*
Grossesses naturelles		-0,06	0,57		-0,06	0,52
Bicuspidie		0,22	0,03*		0,11	0,31
Coarctation		0,3	< 0,01*		0,05	0,59
Index Aortique	0,02		0,04*	0,27		0,01*
Index Aortique $\geq 20\text{mm/m}^2$		0,1	0,35		0,14	0,18
Index Aortique $\geq 25\text{mm/m}^2$		0,12	0,25		0,15	0,15
HTA		0,04	0,66		0,07	0,52
Hypothyroïdie		0,2	0,05		0,2	0,05
Diabète de type 1		-0,02	0,79		-0,08	0,43
Anomalies rénales		0,16	0,13		0,16	0,12
Anomalies hépatiques		-0,03	0,72		0,01	0,9
Maladie cœliaque		-0,05	0,6		-0,13	0,22
Hypoacousie / Surdité		0,23	0,03*		0,28	<0,01*
Score de Turner		0,23	0,02*		0,31	<0,01*

*Résultat significatif

5. Discussion

Le syndrome de Turner regroupe un ensemble très polymorphe de caryotypes et de phénotypes cliniques avec une sévérité dans les atteintes très variable. A ce jour, il est très difficile au moment du diagnostic ou même au cours du suivi de prévoir l'évolution des différentes atteintes du syndrome de Turner et d'estimer leur sévérité. Cette étude avait donc pour but d'apporter des réponses à ces problématiques, de façon à mieux conseiller les familles ayant un diagnostic anténatal de ST mais aussi d'anticiper l'évolution de la pathologie et ainsi d'optimiser la prise en charge des patientes avec un ST.

Les examens et analyses cliniques et paracliniques ont tous été réalisés dans le même centre. De même les caryotypes sur frottis buccal ont tous été réalisés dans le même service et par la même méthodologie, évitant ainsi tout biais d'analyse.

5.1. Formules chromosomiques selon les caryotypes sanguin et jugal

Sur le plan génétique, la définition du ST englobe les monosomies complètes mais aussi les mosaïques à partir de 5 à 10% de cellules 45,X, ainsi que les anomalies de structure portant sur le bras long du chromosome X. Ceci constitue un ensemble comprenant des formules chromosomiques très variées, et ce d'autant plus qu'elles varient selon les tissus avec parfois des monosomies complètes dans certains tissus et des mosaïques dans d'autres. Il est licite de se poser la question de savoir dans quel tissu il est le plus judicieux d'analyser le caryotype, pour obtenir une sensibilité et une spécificité maximale dans le diagnostic.

Concernant les caractéristiques génétiques de notre population (Tableau 4 et 5), le caryotype, réalisé sur lymphocytes sanguins, retrouvait un taux de 25,5% de monosomies 45,X, un taux inférieur à celui de 45% environ généralement décrit dans d'autres études dont notamment l'étude de Pimblett et al. (41,6%), celle de Yesilkaya et al. (50,7%) ou encore celle de Schoemaker et al. (36,2 %) (9,75,132,133). On peut facilement expliquer ce résultat par l'amélioration des techniques de génétique moléculaire avec notamment l'analyse par FISH permettant d'examiner en moyenne 212 noyaux (distribution de 100 à 500 noyaux selon les patientes) contre seulement 36 cellules en moyenne analysées pour un caryotype standard et

permettant ainsi une bien meilleure détection des mosaïques, même à des taux faibles. Par ailleurs, notre étude ayant été réalisée dans un service adulte, un certain nombre de patientes sont diagnostiquées plus tardivement lors de bilans étiologiques d'insuffisance ovarienne prématurée ou de fausses-couches à répétition avec réalisation du caryotype sanguin. Ces diagnostics plus tardifs sont souvent associés à un phénotype moins bruyant associé à un taux plus élevé de mosaïque,

Nous avons comparé les deux méthodes d'analyse : le caryotype sanguin qui est le gold standard pour le diagnostic du syndrome de Turner à ce jour et le caryotype sur frottis jugal. Le caryotype sur frottis jugal a plusieurs intérêts : il est moins invasif que le caryotype sanguin puisqu'il est réalisé par un simple frottis buccal, il est indolore et peut être réalisé très rapidement au cours d'une consultation par exemple. Il est analysé par FISH, une technique moléculaire permettant une analyse très fiable grâce à des sondes centromériques spécifiques, non opérateur-dépendantes. Cependant, l'application de la cytogénétique moléculaire et sa mise en place routinière dans les laboratoires de cytogénétique restent confrontées au problème du coût, assez onéreux (139).

Le caryotype réalisé sur frottis jugal retrouvait un taux de monosomies 45,X de 24,4%, légèrement inférieur à celui de 25,5% observé sur le caryotype sanguin. Un taux de mosaïque avec deux populations cellulaires distinctes ayant 1 signal et 2 signaux pour l'X de 48,9% était observé avec le caryotype jugal, cela équivaut aux mosaïques 45,X/46,XX sans toutefois présumer de l'existence ou non d'anomalies structurales du deuxième X, versus un taux bien inférieur de 17,7% selon le caryotype sanguin. Concernant la détection du matériel chromosomique Y, le caryotype jugal retrouvait 8,8% de formules avec présence de Y contre 10% selon le caryotype sanguin. Ces résultats semblent démontrer une meilleure détection des mosaïques avec le caryotype jugal (taux de monosomie plus faible). Cependant, on observe une moins bonne détection du chromosome Y (Tableau 8 et Figure 14), contrairement à d'autres études (36,40).

5.2. Taux de lignée cellulaire 45,X selon les caryotypes sanguin et jugal

Nos résultats ne permettent pas de mettre en évidence une différence significative entre les caryotypes sanguin et jugal concernant le taux moyen de cellules 45,X détectées avec p à 0,91 (Tableau 6). Cependant en regardant les résultats pour chaque patiente individuellement

(Figure 14), des discordances sont observées puisque 4 caryotypes jugaux retrouvent une monosomie 45,X qui n'est pas retrouvée sur le caryotype sanguin et à l'inverse, le caryotype sanguin retrouve 5 monosomies 45,X qui n'en sont pas une sur le caryotype jugal. Les résultats ne sont en effet identiques entre les deux méthodes que dans 30% des cas (cf Tableau 7). Le caryotype jugal détecte davantage de cellules 45,X dans 31,1% des cas versus 38,9% des cas pour le caryotype sanguin, mais cette différence n'est pas significative (p à 0,31), ne permettant pas de démontrer une supériorité de l'un des caryotypes sur l'autre. Les disparités peuvent cependant être importantes, avec pour 11,1% des caryotypes une discordance entre le taux de cellules 45,X retrouvées supérieur à 50%.

Ainsi en l'absence de supériorité du caryotype jugal, il pourrait exister un bénéfice à réaliser les deux techniques conjointement afin d'obtenir des résultats plus précis et de ne pas étiqueter une monosomie 45,X à tort. En effet selon les tissus, les résultats du caryotype peuvent différer. Hanson et al. avaient retrouvé chez la moitié des femmes porteuses d'un ST une différence spécifique de tissus entre les lymphocytes et les cellules buccales (71). Ils avaient ainsi suggéré que les techniques de FISH soient utilisées en complément du caryotype standard pour obtenir une connaissance plus complète de la formule chromosomique de chaque patiente avec un ST. De même, l'étude de El Mansoury et al. utilisant la FISH avait permis de reclasser plusieurs patientes avec une monosomie complète en mosaïque avec la présence d'une autre lignée cellulaire (48).

5.3. Taux de lignée cellulaire Y selon les caryotypes sanguin et jugal

Concernant la détection du matériel chromosomique Y, au total, il était retrouvé chez 11,1% des patientes de l'étude. Le caryotype sanguin retrouvait une population cellulaire Y chez deux patientes chez lesquelles le caryotype jugal n'en retrouvait pas, et à l'inverse, ce dernier retrouvait du matériel Y chez une patiente chez qui le caryotype sanguin n'en retrouvait pas. On obtenait ainsi la détection de matériel Y chez 9 patientes sur 90 pour le caryotype sanguin et 8 patientes sur 90 pour le caryotype jugal (au total 10 patientes sur 90 pour les deux méthodes). Le taux moyen de cellules Y retrouvées était de 32,2% sur le caryotype sanguin et 18,5% sur le caryotype jugal avec une différence significative en faveur du caryotype sanguin (p à 0,03). Individuellement pour chaque patiente, la différence était significative chaque fois que le taux retrouvé au caryotype sanguin était supérieur à celui du caryotype jugal. Ces

résultats suggèrent une meilleure détection de la lignée cellulaire Y avec le caryotype standard, contrairement aux résultats retrouvés dans plusieurs autres études. Une étude hollandaise a été réalisée chez 162 ST ayant pour caryotype une monosomie 45,X (36), la FISH réalisée sur cellules jugales avait permis d'identifier du matériel Y chez 5 patientes soit 3% de la cohorte. Les résultats de la littérature suggèrent ainsi, à l'inverse de ceux retrouvés dans cette étude que le caryotype jugal détecterait mieux la présence de lignée cellulaire Y. Une plus petite étude brésilienne chez des patientes avec un ST et une monosomie 45,X était réalisée avec la recherche de matériel chromosomique Y par PCR sur cellules sanguines, cellules jugales et cheveux, au total 35% des patientes présentaient une mosaïque non connue avec présence de matériel Y (140). Deux autres études, de Hanson et al. et Abulhasan et al., retrouvaient également une supériorité de la FISH sur cellules jugales par rapport au caryotype standard pour la détection de matériel chromosomique Y (141,142).

Cependant, contrairement à notre étude, l'analyse inverse n'a pas été réalisée (réalisation chez des monosomies 45,X au caryotype jugal d'un caryotype sanguin et comparaison des résultats pour la lignée cellulaire Y). En effet dans cette étude le caryotype jugal détectait du matériel Y chez 1 patiente sur les 90 chez qui cela n'était pas connu d'après le caryotype sanguin (soit 1,1%), et la situation inverse était observée dans 2,2% des cas.

5.4. Relation phénotype - génotype selon les caryotypes sanguin et jugal

Il existe peu d'études ayant évalué le phénotype complet des patientes adultes avec un ST sur de larges cohortes, en fonction de leur caryotype. A ce jour, il existe essentiellement une étude danoise de Stochholm et al. (781 patientes), une étude anglaise de Cameron-Pimblett et al. (611 patientes) et une étude turque de Yesikaya et al. (842 patientes) (125,132,133). Toutes ces études sont basées sur les caryotypes lymphocytaires. Il n'existe pas d'étude à ce jour comparant les données phénotypiques et génotypiques en fonction du caryotype jugal.

On observait dans cette étude des différences significatives pour la fréquence de plusieurs pathologies entre le caryotype jugal et sanguin. Concernant la fertilité, une insuffisance ovarienne prématurée était observée dans 84,5% des cas. En cas de monosomie 45,X, l'IOP était présente chez 100% des patientes selon le caryotype jugal et 95,6% selon le lymphocytaire.

En cas de mosaïque 45,X / 46,XX, le taux était de 62,5% et 77,2% sur les caryotypes sanguin et jugal respectivement. Pour ces deux formules chromosomiques, les différences entre caryotype sanguin et jugal étaient statistiquement significatives (p à 0,03 et $<0,01$). Sybert et al. observaient une IOP chez 78% des patientes, en particulier, sur le caryotype sanguin, dans 90% des monosomies 45,X, et 60% des mosaïques 45,X/46,XX (2).

Sur le plan cardio-vasculaire, on observait 22,8% de bicuspidie aortique. En cas de monosomie 45,X il existait selon le caryotype sanguin 26% de bicuspidies, et 40,9% d'après les analyses du caryotype jugal. En présence d'une mosaïque 45,X/46,XX, sur le caryotype sanguin il existait 25% de bicuspidies versus 15,9% sur le caryotype jugal. Les différences observées étaient significatives pour les résultats de la bicuspidie aortique avec p à 0,03. Dans les études réalisées sur les maladies cardio-vasculaires dans le ST, en moyenne la bicuspidie aortique était présente dans 12 à 34% des cas (9,76,131,143). Plus spécifiquement, elle était retrouvée en moyenne chez 9,5 à 22,2% des monosomies 45,X, chez 6,9 à 9,7% des mosaïques 45,X/46,XX selon les études (76,132,133).

Il était également observé d'après le caryotype jugal une dilatation aortique modérée $\geq 20\text{mm/m}^2$ dans 45,4% des cas et une dilatation sévère $\geq 25\text{mm/m}^2$ chez 13,6% des patientes avec une monosomie 45,X. Au caryotype sanguin, on retrouvait respectivement 43,5% et 8,7% de dilatations sévères. En cas de mosaïque 45,X/46,XX au caryotype jugal il existait 36,6% de dilatation modérée et 2,2% de dilatation sévère versus 37,5% et 12,5% au caryotype sanguin. La différence entre caryotypes jugal et sanguin concernant les dilatations sévères était significative (p à 0,01).

Une différence significative existait entre les deux méthodes génétiques en cas de mosaïcisme sur le taux d'hypothyroïdie avec 47,7% au caryotype jugal et 31,2% au caryotype sanguin (p à 0,02). Il en est de même pour la maladie coéliqua avec la présence de 33,3% selon le caryotype jugal et 0% avec le caryotype sanguin ($p < 0,01$). Dans la littérature, le taux retrouvé d'hypothyroïdie était plus important en cas de monosomie 45,X et plus faible en cas de mosaïque 45,X/46,XX (102,132).

Pour l'hypoacousie, une différence importante existait dans les mosaïques 45,X/46,XX entre caryotype jugal et sanguin avec respectivement 40,8% des patientes atteintes versus 12,2% ($p < 0,01$), les valeurs étaient similaires entre les deux méthodes pour les autres formules. Des malformations rénales étaient présentes chez 21,3% des patientes, principalement en

présence de monosomie 45,X, il n'était pas observé de différence significative entre les deux méthodes d'analyse génétique.

Cette étude a permis l'obtention de données sur les caractéristiques phénotypiques en fonction des résultats du caryotype jugal et pourra constituer un point de comparaison pour d'autres études. Il était retrouvé d'après le caryotype jugal des résultats significativement différents de ceux observés selon le caryotype sanguin à différents endroits. En cas de monosomie 45,X, la fréquence des IOP ainsi que celle des bicuspidies aortiques était plus élevée. Lorsqu'il s'agissait d'une mosaïque 45,X/46,XX, il était observé davantage d'aménorrhée primaire, un âge moyen de survenue de l'aménorrhée secondaire plus précoce, davantage d'IOP et donc moins de cycles réguliers. De même il existait moins de dilatations aortiques sévères mais davantage de pathologies auto-immunes avec un plus grand nombre d'hypothyroïdies, de maladies cœliaques et également davantage d'hypoacousie. Le caryotype jugal permettrait donc une meilleure prédiction de l'IOP et de la bicuspidie en cas de monosomie 45,X. Il en est de même pour les pathologies auto-immunes et otologiques en cas de mosaïque 45,X/46,XX.

Le phénotype apparaît également plus sévère en cas de présence de matériel chromosomique X et d'isochromosome Xq par rapport aux mosaïques 45,X/46,XX. En effet qu'il s'agisse des résultats du caryotype sanguin ou jugal, la fréquence des pathologies étudiées est supérieure dans la monosomie 45,X par rapport aux mosaïques 45,X/46,XX, en particulier concernant l'absence de puberté spontanée, l'IOP, les pathologies cardio-vasculaires, l'hypothyroïdie et les anomalies rénales.

5.5. Corrélation phénotype – génotype selon les caryotypes sanguin et jugal

La corrélation entre le phénotype clinique et les résultats des caryotypes jugal et sanguin a été réalisée sur le taux de cellules 45,X (Tableau 11). Les études réalisées précédemment s'accorde en effet pour affirmer que les monosomies 45,X présentent des phénotypes globalement plus sévères que les mosaïques 45,X/46,XX (2,75,76,102,125,131–133). Ces résultats permettent de supposer une implication du taux de cellules 45,X dans la sévérité et la

fréquence des pathologies présentées. A ce jour, aucune étude n'a réalisé de corrélation phénotype – génotype avec les résultats de caryotypes jugaux.

D'après les résultats du caryotype sanguin, une corrélation positive existait pour l'aménorrhée primaire, l'IOP, la valeur de l'index aortique, l'hypoacousie ou surdité et le score de Turner. Ces résultats signifient que ces pathologies sont d'autant plus fréquentes que le taux de monosomie 45,X augmente sur le caryotype. A l'inverse, une corrélation négative existait pour la survenue d'une puberté spontanée et la persistance de cycles réguliers, c'est-à-dire que lorsque que le taux de monosomie diminue, une puberté spontanée et des cycles réguliers sont d'autant plus fréquents.

Selon les résultats du caryotype jugal, l'augmentation du taux de lignée cellulaire 45,X dans la formule est corrélée positivement avec l'augmentation de l'âge de la ménarche, de la fréquence des IOP, des bicuspidies et coarctations aortiques, des hypoacousies et surdité ainsi qu'avec l'augmentation de la valeur de l'index aortique et de la valeur du Score de Turner. Au contraire, une corrélation négative était également retrouvée, c'est-à-dire qu'avec la diminution du taux de cellules 45,X, on observait une augmentation des pubertés spontanées et de la présence de cycles réguliers.

L'ensemble de ces résultats était statistiquement significatif. Ils suggèrent une bonne valeur prédictive du caryotype jugal vis-à-vis du phénotype clinique des patientes avec un ST. En effet on retrouve une corrélation significative avec le caryotype jugal concernant neuf des items cliniques examinés versus sept selon le caryotype sanguin, ce qui pourrait suggérer une supériorité du caryotype jugal pour la prédiction des atteintes cliniques retrouvées dans le ST par rapport au caryotype sanguin.

En comparant les coefficients de corrélation (ρ et r) entre les caryotypes sanguin et jugal, on pouvait cependant observer une association très légèrement plus forte entre le phénotype et le caryotype sanguin pour l'IOP, la valeur de l'index aortique, l'hypoacousie et surdité, la régularité des cycles et le score de Turner (ρ et/ou r sanguin $>$ ρ et/ou r jugal en valeur absolue). La relation inverse existait pour la puberté spontanée dont l'association avec le caryotype jugal était légèrement supérieure à celle du caryotype sanguin. Ces résultats doivent être confirmés dans d'autres études.

5.6. Intérêt de l'analyse génétique d'un autre tissu

La réalisation d'un caryotype sur un autre tissu comme le frottis jugal permet d'apporter des précisions supplémentaires sur les lignées cellulaires présentes. Compte tenu du pourcentage important de mosaïcisme selon les tissus dans le ST et de l'impact possible de la présence d'un dérivé Y ou non, Freriks et al. ont comparé les résultats de caryotypes réalisés sur frottis jugal avec ceux réalisés sur lymphocytes sanguins (36) à la recherche d'une mosaïque chez les patientes étiquetée de monosomie complète au caryotype standard. Il était retrouvé un taux de 30% de mosaïques au niveau du tissu buccal chez des patientes avec des monosomies au caryotype lymphocytaire, du matériel Y était retrouvé chez 8% d'entre elles (cf Figure 20). Chez 4 de ces patientes, une gonadectomie était réalisée, avec analyse PCR du tissu ovarien chez deux d'entre elles, retrouvant du matériel Y dans un cas. Le caryotype gonadique serait donc mieux représenté par les résultats de la FISH sur cellules buccales plutôt que sur lymphocytes sanguins. Une autre étude de Nazarenko et al. réalisée sur 21 patients 45,X avec une PCR-Y négative retrouvait en FISH sur cellules buccales la présence d'une autre lignée cellulaire chez 6 patientes (40).

L'intérêt de réaliser un caryotype complémentaire sur un autre tissu est renforcé par les études réalisées sur des résultats d'analyses prénatales de liquide amniotique ou villosités choriales. En effet le diagnostic prénatal peut indiquer un caryotype correspondant à un ST, cependant, le phénotype de l'individu ne peut être prédit d'après le caryotype sur villosités choriales ou cellules du liquide amniotique. En l'absence de malformations détectables à l'échographie, le phénotype est souvent moins sévère avec un syndrome poly-malformatif plus réduit (32). Tout diagnostic établi en prénatal doit être confirmé par un caryotype en post-natal, en cas de caryotype normal sur les lymphocytes sanguin, un autre tissu peut être analysé comme les cellules buccales au caryotype jugal. Cependant on observe des différences de sévérité entre les patientes diagnostiquées en anténatal sur le liquide amniotique et celles diagnostiquées en post-natal sur le sang en cas de mosaïque 45,X / 46,XX. Tokita et al trouvaient chez les ST diagnostiquées en prénatal une plus grande proportion à une croissance normale ainsi qu'au développement d'une puberté spontanée (144). Elles présentaient moins de signes cliniques du syndrome de Turner comme la nuque épaisse et le lymphœdème et moins de malformations rénales. Ces différences soulignent l'importance d'une confirmation du caryotype en post-natal

ainsi que des précautions qu'il convient de prendre concernant les informations délivrées aux parents en anténatal en cas de mosaïque 45,X / 46,XX.

De plus, dans le syndrome de Turner, un caryotype sanguin retrouvant une monosomie complète 45,X ne permet pas d'affirmer formellement l'absence de mosaïque tissulaire. On sait que le taux de mosaïcisme est variable selon les tissus et même si cette monosomie est confirmée dans un voire plusieurs tissus, on ne peut exclure l'existence d'une mosaïque dans un autre tissu comme l'ovaire ou la paroi aortique (25).

5.7. Le Score de Turner en fonction du caryotype sanguin ou jugal

Nous avons ensuite analysé les résultats en fonction du score de Turner permettant d'estimer le degré de sévérité du phénotype en prenant en compte les éléments fréquents et ayant un retentissement sur la mortalité (Tableau 2). Le score s'échelonne donc de 0 à 16 points. Après analyses du phénotype de nos patientes (Figure 18), les scores de Turner retrouvés s'échelonnaient de 1 à 11 points avec une distribution proche d'une courbe de Gauss. Le score moyen de l'ensemble des patientes était de $5,83 \pm 2,4$ points, soit un score intermédiaire.

Les résultats du score de Turner ont été analysés selon les caryotypes jugal et sanguin et selon la formule (Tableau 10). Le score de Turner est le plus élevé en cas de monosomie 45,X au caryotype jugal à $7,18 \pm 2,15$ points suivi par les monosomies 45,X au caryotype sanguin à $6,91 \pm 1,92$ points, la différence n'est pas significative avec $p > 0,66$. Cependant on observe une bonne corrélation de ce score au phénotype puisque ce caryotype a déjà été établi comme associé au phénotype le plus sévère (2,75,125,132,133).

Un score relativement élevé à $6,05 \pm 2,11$ points était retrouvé en présence d'un isochromosome Xq, en effet, cette anomalie structurale de l'X est fréquemment associée avec plusieurs pathologies du ST comme les maladies auto-immunes (diabète, MICI, hypothyroïdies) ainsi que les hypoacousies bien que les anomalies cardiaques congénitales soient plus rares (75,101,106,132,133).

En présence de matériel chromosomique Y, le score de Turner était également supérieur à la moyenne de l'étude avec $6 \pm 2,39$ points sur le caryotype sanguin et $6 \pm 2,07$ points sur le caryotype jugal (différence non significative). En effet, dans notre cohorte ainsi que dans

d'autres études, on retrouve certaines pathologies assez fréquemment comme l'hypothyroïdie, la bicuspidie, l'IOP les anomalies rénales et hépatiques, il existe cependant peu de données sur la corrélation génotype-phénotype pour ces patientes (2,132).

Pour les formules avec la présence d'un chromosome X en anneau, le score de Turner était à $5,61 \pm 2,46$ points. Il était retrouvé dans cette étude notamment une petite taille fréquente, ainsi qu'une bicuspidie et une dilatation aortique, il existe une puberté spontanée assez fréquente et moins d'IOP par rapport à d'autres formules. Il existe peu de données sur la corrélation génotype-phénotype pour cette formule, mais les données retrouvées sont concordantes avec ces résultats (2,132).

Les résultats les plus faibles du score de Turner sont donc retrouvés en cas de mosaïque 45,X/46,XX, notamment sur le caryotype sanguin avec $4,5 \pm 2,17$ points, versus sur le caryotype jugal, $5,52 \pm 2,3$ points (différence non significative, p à 0,13).

5.8. Limites de l'étude

Cette étude comptait un nombre relativement restreint de patientes. Il serait utile d'inclure un nombre plus important de patientes et de résultats d'analyses génétiques, afin d'augmenter la puissance statistique de l'étude.

Les corrélations calculées entre les caryotypes jugal et sanguin et le phénotype sont d'intensité faible (ρ et r compris entre 0 et 0,2) et moyenne (ρ et r compris entre 0,2 et 0,5). Un effectif plus élevé pourrait permettre d'améliorer les coefficients de corrélation de façon à conclure à une relation de corrélation forte entre phénotype et génotype.

Par ailleurs, malgré les atouts évidents du caryotype sur frottis jugal cités ci-dessus, ce dernier permet d'obtenir seulement des résultats en terme de nombre de signaux pour l'X. En effet il n'est pas possible de connaître la formule exacte du caryotype et notamment la présence ou non d'anomalies chromosomiques comme des isochromosomes, des anneaux ou des délétions d'une portion du chromosome. Le caryotype standard reste donc l'examen diagnostic impératif et de première intention lorsqu'on suspecte un syndrome de Turner.

5.9. Perspectives

Notre étude est basée sur l'utilisation des caryotypes. Cependant plusieurs groupes ont évoqués l'utilisation de nouvelles méthodes, qui sont encore en cours d'étude. A titre d'exemple, le séquençage du génome entier est une technique de génomique permettant le diagnostic de syndrome de Turner. Murdock et al. ont étudié une population de syndromes de Turner ainsi qu'un groupe contrôle avec séquençage du génome entier (145). La sensibilité et la spécificité était de 100% avec l'absence de faux positifs ou faux négatifs, une mosaïque non connue a pu être détectée, ainsi que du matériel chromosomique Y chez une patiente, un isochromosome Xq ainsi que des taux de mosaïcisme à partir de 5% (145). Bien que les auteurs suggèrent que cette technique soit utilisée dans le dépistage systématique des nouveau-nés, celle-ci reste encore coûteuse et difficile à mettre en place à un niveau de dépistage. Une autre méthode de détection en cours d'étude est basée sur la détection des SNPs (single-nucleotide polymorphisms) avec une spécificité et une sensibilité de 96% avec toutefois des restrictions (146). Une autre méthode consiste à mesurer le rapport entre les allèles des chromosomes X inactivés (Xi) et activés (Xa) pour quantifier la quantité de chromosome X dans les cellules (147).

Le score de Turner peut se révéler être un outil intéressant, objectif et facile à calculer, pour évaluer la sévérité des atteintes retrouvées dans le syndrome de Turner et éventuellement adapter la prise en charge et la surveillance de ces patientes.

La surveillance des comorbidités dans le syndrome de Turner n'est pas encore optimale. Plusieurs études pointent des manquements dans les modalités de surveillance selon les recommandations faites par les sociétés savantes. La transition entre le suivi pédiatrique et le relais en service de médecine adulte notamment peut s'avérer particulièrement délicate avec des patientes perdues de vue. Dans son étude Devernay et al démontre que seules 3,5% des patientes (soit 20 sur 568 au total) réalisent l'ensemble des examens recommandés au cours des 4 années examinées dans l'étude (148). Selon une autre étude de Freriks and al., 30% des patientes ne bénéficiaient pas d'un suivi médical approprié (66). Une évaluation standardisée et multidisciplinaire lui a en effet permis de diagnostiquer plusieurs comorbidités encore inconnues chez des patientes adultes atteintes de ST.

Conclusion

Le syndrome de Turner constitue la pathologie chromosomique la plus fréquente chez la femme. Malgré sa fréquence et sa découverte depuis de nombreuses années, il persiste souvent un retard au diagnostic. L'examen diagnostique gold standard est le caryotype sur lymphocytes sanguins qui permet d'obtenir la formule chromosomique ainsi que de connaître l'existence d'éventuelles anomalies de structure chromosomique. Le caryotype sur frottis jugal avec la réalisation d'une FISH constitue un complément au caryotype sanguin, permettant d'apporter les informations liées à l'analyse d'un autre tissu, compte tenu de la fréquence des mosaïques tissulaires dans ce syndrome.

La supériorité du caryotype jugal par rapport au caryotype sanguin n'a pas pu être démontrée pour la détection du taux de lignée cellulaire 45,X ou bien du matériel chromosomique Y. Il n'existait pas à ce jour d'étude ayant examiné les caractéristiques phénotypiques en fonction des résultats du caryotype jugal.

Cependant, cette étude a démontré une meilleure valeur prédictive du caryotype jugal pour la détection des IOP et des bicuspidies aortiques dans la monosomie 45,X ainsi que pour l'aménorrhée primaire, l'IOP, les pathologies auto-immunes et l'hypoacousie en présence d'une mosaïque 45,X/46,XX. Une corrélation a également pu être établie entre le phénotype clinique et le taux de lignée cellulaire 45,X au caryotype jugal suggérant une bonne valeur prédictive du caryotype jugal vis-à-vis du phénotype clinique des patientes avec un ST.

Le caryotype jugal, peu invasif et très fiable, est un complément très intéressant au caryotype sanguin, notamment pour l'apport de l'analyse d'un autre tissu, mais sans toutefois permettre de le remplacer intégralement. En effet le caryotype jugal ne permet pas l'analyse des anomalies structurales du chromosome X en cas de mosaïque ; ces dernières sont importantes à connaître car elles peuvent être associées à des certaines pathologies.

Références bibliographiques

1. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *The Lancet*. 28 juill 2001;358(9278):309-14.
2. Sybert VP, McCauley E. Turner's Syndrome. *N Engl J Med*. 16 sept 2004;351(12):1227-38.
3. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, 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.
4. David M, Nicolino M. Historique et iconographie du syndrome de Turner. In: Pienkowski C, Tauber M, éditeurs. *Le syndrome de Turner*.
5. Wiedemann HR, Glatz J. Follow-up of Ullrich's original patient with « Ullrich-Turner » syndrome. *Am J Med Genet*. 1 oct 1991;41(1):134-6.
6. Turner H. Classic pages in Obstetrics and Gynecology - A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Am J Obstet Gynecol*. 15 mai 1972;113(2):279.
7. The chromosome number in man. *Am J Obstet Gynecol*. 15 mars 1978;130(6):722.
8. Ford CE, Jones KW, Polani PE, Almeida JCD, Briggs JH. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's Syndrome). *The Lancet*. 4 avr 1959;273(7075):711-3.
9. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol*. 12 janv 2004;151(6):657-87.
10. Nielsen J, Wohler 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.
11. Iyer NP, Tucker DF, Roberts SH, Moselhi M, Morgan M, Matthes JW. Outcome of fetuses with Turner syndrome: a 10-year congenital anomaly register based study. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. janv 2012;25(1):68-73.
12. Baena N, De Vigan C, Cariati E, Clementi M, Stoll C, Caballín MR, et al. Turner syndrome: evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. *Am J Med Genet A*. 15 août 2004;129A(1):16-20.
13. 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.
14. Power T, Langlois NEI, Byard RW. The Forensic Implications of Turner's Syndrome. *J Forensic Sci*. 1 mai 2014;59(3):671-5.
15. Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet*. 1983;64(1):24-7.
16. Kajii T, Ferrier A, Niikawa N, Takahara H, Ohama K, Avirachan S. Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. *Hum Genet*. 1980;55(1):87-98.
17. Ross MT, Grafham DV, Coffey AJ, Scherer S, McLay K, Muzny D, et al. The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature*. mars 2005;434(7031):325-37.
18. Ravel C, Siffroi J-P. Anomalies de structure du chromosome Y et syndrome de Turner. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 juin 2009;37(6):511-8.
19. Helena Mangs A, Morris BJ. The Human Pseudoautosomal Region (PAR): Origin, Function and Future. *Curr Genomics*. avr 2007;8(2):129-36.
20. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz 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.
21. Layman LC. Human gene mutations causing infertility. *J Med Genet*. mars 2002;39(3):153-61.
22. 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.
23. 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.
24. Machiela MJ, Zhou W, Karlins E, Sampson JN, Freedman ND, Yang Q, et al. Female chromosome X mosaicism is age-related and preferentially affects the inactivated X chromosome. *Nat Commun*. 13 juin 2016;7:11843.
25. Hook EB, Warburton D. Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss. *Hum Genet*. avr 2014;133(4):417-24.
26. Held KR, Kerber S, Kaminsky E, Singh S, Goetz P, Seemanova E, et al. Mosaicism in 45,X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? *Hum Genet*. janv 1992;88(3):288-94.
27. Russell LM, Strike P, Browne CE, Jacobs PA. X chromosome loss and ageing. *Cytogenet Genome Res*. 2007;116(3):181-5.

28. Brown CJ, Ballabio A, Rupert JL, Lafreniere RG, Grompe M, Tonlorenzi R, et al. A gene from the region of the human X inactivation centre is expressed exclusively from the inactive X chromosome. *Nature*. 3 janv 1991;349(6304):38-44.
29. Zinn AR, Page DC, Fisher EMC. Turner syndrome: the case of the missing sex chromosome. *Trends Genet*. 1 mars 1993;9(3):90-3.
30. Mathur A, Stekol L, Schatz D, MacLaren NK, Scott ML, Lippe B. The parental origin of the single X chromosome in Turner syndrome: lack of correlation with parental age or clinical phenotype. *Am J Hum Genet*. avr 1991;48(4):682-6.
31. Caquet R. Caryotype. In: Caquet R, éditeur. 250 examens de laboratoire (Onzième Édition). Paris: Elsevier Masson; 2010
32. Wolff DJ, Dyke DLV, Powell CM. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med*. janv 2010;12(1):52-5.
33. Bondy CA. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 janv 2007;92(1):10-25.
34. Leppig KA, Distèche CM. Ring X and other structural X chromosome abnormalities: X inactivation and phenotype. *Semin Reprod Med*. juin 2001;19(2):147-57.
35. Mazzanti L, Cicognani A, Baldazzi L, Bergamaschi R, Scarano E, Strocchi S, et al. Gonadoblastoma in Turner syndrome and Y-chromosome-derived material. *Am J Med Genet A*. 1 juin 2005;135(2):150-4.
36. Freriks K, Timmers HJLM, Netea-Maier RT, Beerendonk CCM, Otten BJ, van Alfen-van der Velden JAEM, et al. Buccal cell FISH and blood PCR-Y detect high rates of X chromosomal mosaicism and Y chromosomal derivatives in patients with Turner syndrome. *Eur J Med Genet*. 1 sept 2013;56(9):497-501.
37. Chu CE, Connor JM, Donaldson MD, Kelnar CJ, Smail PJ, Greene SA. Detection of Y mosaicism in patients with Turner's syndrome. *J Med Genet*. juill 1995;32(7):578-80.
38. Hall JG. Detection of Y-specific sequences in patients with Turner syndrome. *Am J Med Genet*. 15 nov 2002;113(1):114; author reply 115.
39. Bartmann AK, Ramos ES, Caetano LC, Rios AFL, Vila RA. TSPY detection in blood, buccal, and urine cells of patients with 45,X karyotype. *Am J Med Genet A*. 15 oct 2004;130A(3):320-1.
40. Nazarenko SA, Timoshevsky VA, Sukhanova NN. High frequency of tissue-specific mosaicism in Turner syndrome patients. *Clin Genet*. juill 1999;56(1):59-65.
41. Noordman I, Duijnhouwer A, Kapusta L, Kempers M, Roeleveld N, Schokking M, 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.
42. Ranke MB, Grauer ML. Adult height in Turner syndrome: results of a multinational survey 1993. *Horm Res*. 1994;42(3):90-4.
43. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous Pubertal Development in Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 juin 1997;82(6):1810-3.
44. Even L, Cohen A, Marbach N, Brand M, Kauli R, Sippell W, et al. Longitudinal analysis of growth over the first 3 years of life in Turner's syndrome. *J Pediatr*. oct 2000;137(4):460-4.
45. Davenport ML, Punyasavatsut N, Stewart PW, Gunther DF, Sävendahl L, Sybert VP. Growth failure in early life: an important manifestation of Turner syndrome. *Horm Res*. 2002;57(5-6):157-64.
46. Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Nilsson KO, Ritzén EM, Westphal O. Growth in infancy and childhood in girls with Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand*. déc 1991;80(12):1158-65.
47. Woelfle J, Lindberg A, Aydin F, Ong KK, Camacho-Hubner C, Gohlke B. Secular Trends on Birth Parameters, Growth, and Pubertal Timing in Girls with Turner Syndrome. *Front Endocrinol*
48. El-Mansoury M, Barrenäs M-L, Bryman I, Hanson C, Larsson C, Wilhelmsen L, et al. Chromosomal mosaicism mitigates stigmata and cardiovascular risk factors in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 66(5):744-51.
49. Kirsch S, Weiss B, Schön K, Rappold GA. The definition of the Y chromosome growth-control gene (GCY) critical region: relevance of terminal and interstitial deletions. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. déc 2002;15 Suppl 5:1295-300.
50. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 24 janv 2007;(1):CD003887.
51. Linglart A, Cabrol S, Berlier P, Stuckens C, Wagner K, de Kerdanet M, 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.
52. 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.
53. Weiss L. Additional evidence of gradual loss of germ cells in the pathogenesis of streak ovaries in Turner's syndrome. *J Med Genet*. déc 1971;8(4):540-4.

54. 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.
55. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *The Lancet.* 17 sept 2010;376(9744):911-21.
56. Hreinsson JG, Otala M, Fridström M, Borgström B, Rasmussen C, Lundqvist M, et al. Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2002;87(8):3618-23.
57. Bakalov VK, Shawker T, Cenicerros I, Bondy CA. Uterine development in Turner syndrome. *J Pediatr.* nov 2007;151(5):528-31, 531.e1.
58. Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 1 mai 2016;31(5):926-37.
59. Hovatta O. Pregnancies in women with Turner's syndrome. *Ann Med.* avr 1999;31(2):106-10.
60. Hadnott TN, Gould HN, Gharib AM, Bondy CA. Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: the U.S. National Institutes of Health experience. *Fertil Steril.* juin 2011;95(7):2251-6.
61. Birkebaek NH, Crüger D, Hansen J, Nielsen J, Bruun-Petersen G. Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome. *Clin Genet.* janv 2002;61(1):35-9.
62. Bryman I, Sylvé L, Berntorp K, Innala E, Bergström I, Hanson C, et al. Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. *Fertil Steril.* 30 juin 2011;95(8):2507-10.
63. Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtilot C, Salenave S, Brac de la Perrière A, et al. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl.* avr 2016;31(4):782-8.
64. Tarani L, Lampariello S, Raguso G, Colloridi F, Pucarelli I, Pasquino AM, et al. Pregnancy in patients with Turner's syndrome: six new cases and review of literature. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* avr 1998;12(2):83-7.
65. Gawlik A, Hankus M, Such K, Drosdzol-Cop A, Madej P, Borkowska M, et al. Hypogonadism and Sex Steroid Replacement Therapy in Girls with Turner Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* déc 2016;29(6):542-50.
66. Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CCM, Verhaak CM, Netea-Maier RT, Otten BJ, et al. Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2011;96(9):E1517-1526.
67. Bösze P, Tóth A, Török M. Hormone replacement and the risk of breast cancer in Turner's syndrome. *N Engl J Med.* 14 déc 2006;355(24):2599-600.
68. Ackermann A, Bamba V. Current controversies in turner syndrome: Genetic testing, assisted reproduction, and cardiovascular risks. *J Clin Transl Endocrinol.* 5 juin 2014;1(3):61-5.
69. Rojek A, Obara-Moszynska M, Kolesinska Z, Rabska-Pietrzak B, Niedziela M. Molecular Detection and Incidence of Y Chromosomal Material in Patients with Turner Syndrome. *Sex Dev.* 2017;11(5-6):254-61.
70. Dendrinou ML, Smorgick N, Marsh CA, Smith YR, Quint EH. Occurrence of Gonadoblastoma in Patients with 45,X/46,XY Mosaicism. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 1 juin 2015;28(3):192-5.
71. Hanson L, Bryman I, Barrenäs ML, Janson PO, Wahlström J, Albertsson-Wikland K, et al. Genetic analysis of mosaicism in 53 women with Turner syndrome. *Hereditas.* 2001;134(2):153-9.
72. Bispo AVS, Burégio-Frota P, Oliveira dos Santos L, Leal GF, Duarte AR, Araújo J, et al. Y chromosome in Turner syndrome: detection of hidden mosaicism and the report of a rare X;Y translocation case. *Reprod Fertil Dev.* oct 2014;26(8):1176-82.
73. Kanakatti Shankar R, Inge TH, Gutmark-Little I, Backeljauw PF. Oophorectomy versus salpingo-oophorectomy in Turner syndrome patients with Y-chromosome material: clinical experience and current practice patterns assessment. *J Pediatr Surg.* nov 2014;49(11):1585-8.
74. 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.
75. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Mortality in Women with Turner Syndrome in Great Britain: A National Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 déc 2008;93(12):4735-42.
76. Donadille B, Rousseau A, Zenaty D, Cabrol S, Courtilot C, Samara-Boustani D, et al. Cardiovascular findings and management in Turner syndrome: insights from a French cohort. *Eur J Endocrinol.* oct 2012;167(4):517-22.
77. Sachdev V, Matura LA, Sidenko S, Ho VB, Arai AE, Rosing DR, et al. Aortic valve disease in Turner syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 13 mai 2008;51(19):1904-9.
78. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 22 juin 2010;55(25):2789-800.
79. Völkl TMK, Degenhardt K, Koch A, Simm D, Dörr HG, Singer H. Cardiovascular anomalies in children and young adults with Ullrich-Turner syndrome the Erlangen experience. *Clin Cardiol.* févr 2005;28(2):88-92.

80. Ho VB, Bakalov VK, Cooley M, Van PL, Hood MN, Burklow TR, et al. Major vascular anomalies in Turner syndrome: prevalence and magnetic resonance angiographic features. *Circulation*. 21 sept 2004;110(12):1694-700.
81. Mortensen KH, Hjerrild BE, Andersen NH, Sørensen KE, Hørlyck A, Pedersen EM, et al. Abnormalities of the major intrathoracic arteries in Turner syndrome as revealed by magnetic resonance imaging. *Cardiol Young*. avr 2010;20(2):191-200.
82. 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.
83. Sybert VP. Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome. *Pediatrics*. janv 1998;101(1):E11.
84. Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, Hjerrild BE, Ledet T, Djurhuus CB, et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young*. oct 2006;16(5):430-6.
85. Le syndrome de Turner : protocole national de diagnostic et de soins. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 juill 2008;36(7-8):826-7.
86. Kim HK, Gottliebson W, Hor K, Backeljauw P, Gutmark-Little I, Salisbury SR, et al. Cardiovascular anomalies in Turner syndrome: spectrum, prevalence, and cardiac MRI findings in a pediatric and young adult population. *AJR Am J Roentgenol*. févr 2011;196(2):454-60.
87. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner Syndrome. *J Clin Epidemiol*. 1 févr 1998;51(2):147-58.
88. Sozen AB, Cefle K, Kudat H, Ozturk S, Oflaz H, Pamukcu B, et al. Atrial and ventricular arrhythmogenic potential in Turner Syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. sept 2008;31(9):1140-5.
89. Bakalov VK, Cheng C, Zhou J, Bondy CA. X-chromosome gene dosage and the risk of diabetes in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2009;94(9):3289-96.
90. Cicognani A, Mazzanti L, Tassinari D, Pellacani A, Forabosco A, Landi L, et al. Differences in carbohydrate tolerance in Turner syndrome depending on age and karyotype. *Eur J Pediatr*. oct 1988;148(1):64-8.
91. Elsheikh M, Conway GS. The impact of obesity on cardiovascular risk factors in Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. oct 1998;49(4):447-50.
92. Lee MC, Conway GS. Liver dysfunction in Turner syndrome and its relationship to exogenous oestrogen. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. oct 2013;25(10):1141-5.
93. El-Mansoury M, Berntorp K, Bryman I, Hanson C, Innala E, Karlsson A, et al. Elevated liver enzymes in Turner syndrome during a 5-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1 mars 2008;68(3):485-90.
94. Idilman R, De Maria N, Colantoni A, Kugelmas M, Van Thiel DH. Cirrhosis in Turner's syndrome: case report and literature review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. juin 2000;12(6):707-9.
95. Roulot D, Degott C, Chazouillères O, Oberti F, Calès P, Carbonell N, et al. Vascular involvement of the liver in Turner's syndrome. *Hepatol Baltim Md*. janv 2004;39(1):239-47.
96. Roulot D. Liver involvement in Turner syndrome. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. janv 2013;33(1):24-30.
97. Calcaterra V, Brambilla P, Maffè GC, Klersy C, Albertini R, Introzzi F, et al. Metabolic syndrome in Turner syndrome and relation between body composition and clinical, genetic, and ultrasonographic characteristics. *Metab Syndr Relat Disord*. avr 2014;12(3):159-64.
98. Salerno M, Di Maio S, Gasparini N, Rizzo M, Ferri P, Vajro P. Liver abnormalities in Turner syndrome. *Eur J Pediatr*. août 1999;158(8):618-23.
99. Koulouri O, Ostberg J, Conway GS. Liver dysfunction in Turner's syndrome: prevalence, natural history and effect of exogenous oestrogen. *Clin Endocrinol (Oxf)*. août 2008;69(2):306-10.
100. Ostberg JE, Thomas EL, Hamilton G, Attar MJH, Bell JD, Conway GS. Excess visceral and hepatic adipose tissue in Turner syndrome determined by magnetic resonance imaging: estrogen deficiency associated with hepatic adipose content. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2005;90(5):2631-5.
101. Jørgensen KT, Rostgaard K, Bache I, Biggar RJ, Nielsen NM, Tommerup N, et al. Autoimmune diseases in women with Turner's Syndrome. *Arthritis Rheum*. 1 mars 2010;62(3):658-66.
102. Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, Nexø E, Locht H, Jeppesen EM, et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome – influence of age. *Clin Exp Immunol*. mai 2009;156(2):205-10.
103. Aversa T, Lombardo F, Valenzise M, Messina MF, Sferlazzas C, Salzano G, et al. Peculiarities of autoimmune thyroid diseases in children with Turner or Down syndrome: an overview. *Ital J Pediatr*. 15 mai 2015;41:39.
104. Gawlik AM, Berdej-Szczot E, Błat D, Klekotka R, Gawlik T, Blaszczyk E, et al. Immunological Profile and Predisposition to Autoimmunity in Girls With Turner Syndrome. *Front Endocrinol*, 4 Juin 2018

105. El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Hypothyroidism is common in turner syndrome: results of a five-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2005;90(4):2131-5.
106. Elsheikh M, Wass JA, Conway GS. Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome--the association with karyotype. *Clin Endocrinol (Oxf).* août 2001;55(2):223-6.
107. Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B, Gerdes LU, Christiansen E, Schmitz O, 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.
108. Salgin B, Amin R, Yuen K, Williams RM, Murgatroyd P, Dunger DB. Insulin resistance is an intrinsic defect independent of fat mass in women with Turner's syndrome. *Horm Res.* 2006;65(2):69-75.
109. Mårild K, Størdal K, Hagman A, Ludvigsson JF. Turner Syndrome and Celiac Disease: A Case-Control Study. *Pediatrics.* févr 2016;137(2):e20152232.
110. 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.
111. Bois, Nassar M., Zenaty D., Léger J., Van Den Abbeele T., Teissier N. Otologic disorders in Turner syndrome. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 1 févr 2018;135(1):21-4.
112. 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.
113. Bilge I, Kayserili H, Emre S, Nayir A, Sirin A, Tükel T, et al. Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* oct 2000;14(12):1111-4.
114. Hamza RT, Shalaby MH, Hamed LS, Abdulla DBA, Elfekky SM, Sultan OM. Renal anomalies in patients with turner syndrome: Is scintigraphy superior to ultrasound? *Am J Med Genet A.* févr 2016;170A(2):355-62.
115. Flynn MT, Ekstrom L, De Arce M, Costigan C, Hoey HM. Prevalence of renal malformation in Turner syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* août 1996;10(4):498-500.
116. Carvalho AB, Guerra Júnior G, Baptista MTM, de Faria APM, Marini SHV de L, Guerra ATM. Cardiovascular and renal anomalies in Turner syndrome. *Rev Assoc Medica Bras* 1992. déc 2010;56(6):655-9.
117. Ross J, Roeltgen D, Zinn A. Cognition and the sex chromosomes: studies in Turner syndrome. *Horm Res.* 2006;65(1):47-56.
118. Culen C, Ertl D-A, Schubert K, Bartha-Doering L, Haeusler G. Care of girls and women with Turner syndrome: beyond growth and hormones. *Endocr Connect.* 23 mars 2017;6(4):R39-51.
119. Temple CM. Oral fluency and narrative production in children with Turner's syndrome. *Neuropsychologia.* 2002;40(8):1419-27.
120. Hong D, Kent JS, Kesler S. Cognitive profile of Turner Syndrome. *Dev Disabil Res Rev.* 2009;15(4):270-8.
121. Lepage J-F, Dunkin B, Hong DS, Reiss AL. Impact of cognitive profile on social functioning in prepubescent females with Turner syndrome. *Child Neuropsychol J Norm Abnorm Dev Child Adolesc.* mars 2013;19(2):161-72.
122. Stochholm K, Hjerrild B, Mortensen KH, Juul S, Frydenberg M, Gravholt CH. Socioeconomic parameters and mortality in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 6 janv 2012;166(6):1013-9.
123. Næss EE, Bahr D, Gravholt CH. Health status in women with Turner syndrome: a questionnaire study on health status, education, work participation and aspects of sexual functioning. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1 mai 2010;72(5):678-84.
124. Sutton EJ, Young J, McInerney-Leo A, Bondy CA, Gollust SE, Biesecker BB. Truth-telling and Turner Syndrome: The Importance of Diagnostic Disclosure. *J Pediatr.* 1 janv 2006;148(1):102-7.
125. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Højbjerg Gravholt C. Prevalence, Incidence, Diagnostic Delay, and Mortality in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 oct 2006;91(10):3897-902.
126. Sari E, Bereket A, Yeşilkaya E, Baş F, Bundak R, Aydın BK, et al. Anthropometric findings from birth to adulthood and their relation with karyotype distribution in Turkish girls with Turner syndrome. *Am J Med Genet A.* 170(4):942-8.
127. Apperley L, Das U, Ramakrishnan R, Dharmaraj P, Blair J, Didi M, et al. Mode of clinical presentation and delayed diagnosis of Turner syndrome: a single Centre UK study. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2018;2018:4.
128. Hook EB. Spontaneous Deaths of Fetuses with Chromosomal Abnormalities Diagnosed Prenatally. *N Engl J Med.* 9 nov 1978;299(19):1036-8.
129. Nicolaidis KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn.* avr 2002;22(4):308-15.
130. Ruiz C, Lamm F, Hart PS. Turner syndrome and multiple-marker screening. *Clin Chem.* déc 1999;45(12):2259-61.

131. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass J a. H. Turner's Syndrome in Adulthood. *Endocr Rev.* 1 févr 2002;23(1):120-40.
132. Pimblett AC-, Rosa CL, King TFJ, Davies MC, Conway GS. The Turner syndrome life course project: Karyotype-phenotype analyses across the lifespan. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1 nov 2017;87(5):532-8.
133. Yeşilkaya E, Bereket A, Darendeliler F, Baş F, Poyrazoğlu Ş, Küçükemre Aydın B, et al. Turner syndrome and associated problems in Turkish children: a multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* mars 2015;7(1):27-36.
134. Sybert VP. Phenotypic effects of mosaicism for a 47,XXX cell line in Turner syndrome. *J Med Genet.* mars 2002;39(3):217-20.
135. Homer L, Le Martelot M-T, Morel F, Amice V, Kerlan V, Collet M, et al. 45,X/46,XX mosaicism below 30% of aneuploidy: clinical implications in adult women from a reproductive medicine unit. *Eur J Endocrinol.* mars 2010;162(3):617-23.
136. Bucerzan S, Miclea D, Popp R, Alkhzouz C, Lazea C, Pop IV, et al. Clinical and genetic characteristics in a group of 45 patients with Turner syndrome (monocentric study). *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:613-22.
137. Fiot 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 Sep;175(3):X1. doi: 10.1530/EJE-15-1000e.
138. Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, Main KM, Boas M, Cleemann L, et al. Serum Levels of Anti-Müllerian 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.* 1 nov 2010;95(11):5003-10.
139. Abdelmoula NB. Apport de la cytogénétique moléculaire au diagnostic des anomalies chromosomiques. *Ann Biol Clin.* 2004;62:9.
140. Bianco B, Lipay MVN, Melaragno MI, Guedes AD, Verreschi ITN. Detection of hidden Y mosaicism in Turner's syndrome: importance in the prevention of gonadoblastoma. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* sept 2006;19(9):1113-7.
141. Hanson L, Bryman I, Janson PO, Jakobsen A-M, Hanson C. Fluorescence in situ hybridisation analysis and ovarian histology of women with Turner syndrome presenting with Y-chromosomal material: a correlation between oral epithelial cells, lymphocytes and ovarian tissue. *Hereditas.* 2002;137(1):1-6.
142. Abulhasan SJ, Tayel SM, al-Awadi SA. Mosaic Turner syndrome: cytogenetics versus FISH. *Ann Hum Genet.* mai 1999;63(Pt 3):199-206.
143. Mazzanti L, Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner Syndrome (ISGTS). *J Pediatr.* nov 1998;133(5):688-92.
144. Tokita MJ, Sybert VP. Postnatal outcomes of prenatally diagnosed 45,X/46,XX. *Am J Med Genet A.* mai 2016;170A(5):1196-201.
145. Murdock DR, Donovan FX, Chandrasekharappa SC, Banks N, Bondy C, Muenke M, et al. Whole-Exome Sequencing for Diagnosis of Turner Syndrome: Toward Next-Generation Sequencing and Newborn Screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 24 janv 2017;102(5):1529-37.
146. Rivkees SA, Hager K, Hosono S, Wise A, Li P, Rinder HM, et al. A Highly Sensitive, High-Throughput Assay for the Detection of Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 2011;96(3):699-705.
147. Zhang Q, Guo X, Tian T, Wang T, Li Q, Wang L, et al. Detection of Turner syndrome using X-chromosome inactivation specific differentially methylated CpG sites: A pilot study. *Clin Chim Acta.* 1 mai 2017;468:174-9.
148. Devernay M, Ecosse E, Coste J, Carel J-C. Determinants of Medical Care for Young Women with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 sept 2009;94(9):3408-13.

Annexes

Tableau 11. Tableau des résultats des analyses génétiques pour l'ensemble de la cohorte

	Caryotype Lymphocytaire			Caryotype Jugal				
	Formule chromosomique	% 45,X	Matériel Y (%)	1 Signal pour l'X (%)	2 Signaux pour l'X (%)	3 Signaux pour l'X (%)	1 Signal pour X et Y (%)	Matériel Y (%)
Patiente 1	45,X/46,Xdel(X)p11	5	0	32	68	0	0	0
Patiente 2	45,X	100	0	100	0	0	0	0
Patiente 3	45,X/46,XX	55	0	80	20	0	0	0
Patiente 4	45,X / 46,XX	70	0	85	15	0	0	0
Patiente 5	45,X	100	0	100	0	0	0	0
Patiente 6	45,X / 46,XY / 46XderY / 47,XYderY	30	70	90	0	0	10	10
Patiente 7	45,X / 46,XX	75	0	75	25	0	0	0
Patiente 8	45,X / 46,Xxidic(X)	86	0	25	75	2	0	0
Patiente 9	45,X / 46,Xr(X)	90	0	97	3	0	0	0
Patiente 10	45,X / 46,Xi(Xq) / 47,Xi(Xq) (Xq)	47	0	100	0	0	0	0
Patiente 11	45,X/46,XX	99	0	99	1	0	0	0
Patiente 12	45,X/46Xi(Xq)/47,Xi(Xq)i(Xq)	96	0	80	20	2	0	0
Patiente 13	45,X/46,X,der(X)i(Xq)	95	0	67	31	2	0	0
Patiente 14	45,X	100	0	100	0	0	0	0
Patiente 15	45,X/ 46,Xr(Y)	90	10	68	0	0	32	32
Patiente 16	45,X/46,Xi(Xq)	56	0	40	60	0	0	0
Patiente 17	45,X / 46,XX	98	0	100	0	0	0	0
Patiente 18	45,X	100	0	95	5	0	0	0
Patiente 19	45,X / 46,Xr(X)	67	0	80	20	0	0	0
Patiente 20	45,X / 46,Xi(Xq)	68	0	25	75	0	0	0
Patiente 21	45,X / 46,XX	75	0	100	0	0	0	0
Patiente 22	45,X / 46,XX	75	0	50	50	0	0	0
Patiente 23	46,X,i(Xq)	0	0	17	83	0	0	0
Patiente 24	45,X/46,Xr(X)	80	0	88	12	0	0	0
Patiente 25	45,X	100	0	100	0	0	0	0
Patiente 26	45,X/46,XX	16	0	0	100	0	0	0
Patiente 27	45,X	100	0	100	0	0	0	0
Patiente 28	45,X/46,Xr(X)	98	0	98	2	0	0	0
Patiente 29	45,X / 46,X,i(Xq)	60	0	34	66	0	0	0
Patiente 30	45,X	100	0	100	0	0	0	0
Patiente 31	45,X/46,Xr(X)	11	0	85	0	0	0	0
Patiente 32	45,X/46,XX	25	0	35	65	0	0	0
Patiente 33	45,X/46,XX	20	0	55	45	0	0	0
Patiente 34	45,X/46,XY	80	20	97,67	2,33	0	0	0
Patiente 35	45,X	100	0	85	15	0	0	0
Patiente 36	45,X/46,XX	20	0	12	88	0	0	0
Patiente 37	45,X	100	0	100	0	0	0	0
Patiente 38	45,X/46,Xr(Y)	99	1	99	0	0	1	1
Patiente 39	45,X	100	0	100	0	0	0	0
Patiente 40	45,X/46,Xi(Xq)	90	0	92	8	0	0	0
Patiente 41	45,X / 46,Xi(Xq)	75	0	36	64	0	0	0
Patiente 42	45,X/46,Xr(X)	85	0	33	67	0	0	0

Patiente 43	45,X/46Xi(Xq)	10	0	10	90	1	0	0
Patiente 44	45,X / 46,Xi(Xq)	36	0	25	75	0	0	0
Patiente 45	45,X / 46,X,i(Xq) / 47,X,i(Xq)i(Xq)	4	0	18	82	0	0	0
Patiente 46	45,X/46,XX	15	0	50	50	0	0	0
Patiente 47	45,X	100	0	85	15	0	0	0
Patiente 48	45,X	100	0	100	0	0	0	0
Patiente 49	45,X / 46, Xr(X)(XIST+)	96	0	96	4	0	0	0
Patiente 50	45,X/46,XX	50	0	45	55	0	0	0
Patiente 51	45,X	100	0	100	0	0	0	0
Patiente 52	45,X / 46,Xr(X)	70	0	67	33	0	0	0
Patiente 53	45,X	100	0	100	0	0	0	0
Patiente 54	45,X	100	0	100	0	0	0	0
Patiente 55	46,XXp-T(13p,Y)	0	0	0	100	0	0	0
Patiente 56	45,X/46,XrX	92	0	90	10	0	0	0
Patiente 57	45,X / 46,Xr(Y) SRY+	65	35	50	0	0	50	50
Patiente 58	45,X/46,Xr(X)	95	0	40	60	0	0	0
Patiente 59	45,X/46,Xidic(Y)	90	10	100	0	0	0	0
Patiente 60	45,X	100	0	100	0	0	0	0
Patiente 61	45,X	100	0	100	0	0	0	0
Patiente 62	45,X/47,XXX	45	0	20	0	80	0	0
Patiente 63	45,X/46,XX	60	0	67	33	0	0	0
Patiente 64	46,X,i(Xq),i(Xq)	0	0	0	100	0	0	0
Patiente 65	46,Xi(Xq)	0	0	5	95	0	0	0
Patiente 66	45,X/47,XXX	80	0	12	17	71	0	0
Patiente 67	45,X / 46,XrX	13	0	94	0	0	6	6
Patiente 68	45,X/46,Xi(Y)	30	70	54	0	0	46	46
Patiente 69	45,X/46,XY	50	50	80	0	0	20	20
Patiente 70	45,X / 46,Xr(X)	75	0	70	30	0	0	0
Patiente 71	45,X/46,XY	44	56	80	0	0	20	20
Patiente 72	45,X	100	0	96	4	0	0	0
Patiente 73	45,X / 46,Xr(X)	25	0	67	33	0	0	0
Patiente 74	45,X	100	0	100	0	0	0	0
Patiente 75	45,X/46,Xi(Xq)	82	0	50	50	0	0	0
Patiente 76	45,X/46,XX	23	0	5	95	0	0	0
Patiente 77	45,X	100	0	100	0	0	0	0
Patiente 78	45,X/46,Xi(Xp)	85	0	25	75	0	0	0
Patiente 79	45,X/46,Xi(Xq)	80	0	55	45	0	0	0
Patiente 80	45,X/46,Xi(Xq)	19	0	22	78	2	0	0
Patiente 81	45,X	100	0	98	2	0	0	0
Patiente 82	45,X/47,XXX	30	0	10	10	80	0	0
Patiente 83	45,X	100	0	100	0	0	0	0
Patiente 84	45,X/47,XXX	96	0	41	6	53	0	0
Patiente 85	45,X	100	0	100	0	0	0	0
Patiente 86	46,Xi(Xq)	0	0	0	100	0	0	0
Patiente 87	45,X/46,XX	25	0	5	95	0	0	0
Patiente 88	45X/46,XX/47,XXX	71	0	65	5	30	0	0
Patiente 89	45,X/47,XXX	82	0	33	0	67	0	0
Patiente 90	45,X/46,Xi(Xq)	35	0	40	60	0	0	0

Annexe 2. 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 2008.*

	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	X	X	X	X	
Caryotype (+/- recherche SRY)	X (X)	(X)	(X)	(X)	(X)
FSH +/- LH	X	X	X	X	X
TSH +/- T4L		> 4ans	X	X	X
Anticorps anti TPO		> 4 ans	X	X	X
Glycémie à jeun			> 10 ans	X	X
+/- HbA1c			> 10 ans	X	
+/- HGPO		Avant GH	Avant GH	Avant GH	
ASAT, ALAT, γ GT, PAL			X	X	X
Ac antitransglutaminase (IgA)		> 4 ans	X	X	X
Créatininémie	Si malfo rénale	Si malfo rénale ou HTA	Si malfo rénale ou HTA	Si malfo rénale ou HTA	Si malfo rénale ou HTA
Cholestérol T/HDL/LDL, Triglycérides			> 10 ans	X	X
Bilan de thrombophilie				Avant E2 si FDR TE	
Consultation cardiologue	X	X	X	X	X
Échographie cardiaque	X	X	X	X	X
Électrocardiogramme	X	X	X	X	X
IRM aortique		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				Avant induction pubertaire / après puberté	X
Ostéodensitométrie				Avant induction pubertaire / après puberté	X
Consultation ORL et étude audition		X	X	X	X
Consultation Ophtalmologie	Si strabisme	X	X	X	X
Consultation stomatologie Panoramique dentaire		Si anomalie clinique	X	X	X
Consultation diététique		Si surpoids, intolérance glucidique, diabète, dyslipidémie			
Consultation psychologue ± Tests psychométriques		X	X	X	X

Annexe 3. Suivi pédiatrique dans le syndrome de Turner, *d'après le protocole national de diagnostic et de soins du syndrome de Turner de l'HAS 2008.*

	< 6 ans	6 à 12 ans	12 à 18 ans
Examen clinique détaillé³	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 cyphose, scoliose (à partir de 8 - 10 ans)	1 fois/an	1 fois/an	1 fois/an
Courbe de croissance	1 fois/an	À chaque consultation	À chaque consultation
IGF1	Début traitement GH / 6-12 mois si traitement GH	Début traitement GH / 6 à 12 mois si traitement GH	
FSH ± LH			Contrôle avant induction pubertaire
TSH ± T4L, Ac anti-TPO	À partir de 4 ans	TSH ± T4L, Ac/2 ans si Ac anti-TPO négatifs TSH ± T4L 1 fois/an si Ac anti-TPO positifs T4L, TSH /6 mois si traitement par Lthyroxine	
Glycémie à jeun ± HbA1C ± HGPO	Avant traitement par GH	> 10 ans : glycémie à jeun ± HbA1C 1 fois /2 ans HbA1C /3 mois si diabète HGPO avant GH et si élévation modérée GAJ ou HbA1c	
ASAT, ALAT, gamma-GT		1 fois /2 ans	1 fois /2 ans
Ac antitransglutaminase (IgA)	> 4 ans : 1 fois /2 ans	1 fois /2 ans	1 fois /2 ans
Cholestérol Total/HDL/LDL, Triglycérides		> 10 ans : 1 fois /2 ans	1 fois /2 ans
Consultation cardiopédiatre avec échographie cardiaque	Selon maladie cardiaque	1 fois/an si cardiopathie ou HTA 1 fois /5 ans : systématique en l'absence de FDR Systématique avant passage en secteur adulte	
IRM aortique	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 / 2-3 ans	
Consultation Ophtalmologie	Vers 12 -18 mois Contrôle vers 2-3 ans	Selon avis ophtalmologique	
Âge osseux	1 fois /1 à 3 ans sous GH		
Ostéodensitométrie		Avant induction pubertaire Contrôle en fin de croissance ou puberté	
Échographie pelvienne		Avant induction pubertaire Contrôle en fin de croissance ou puberté	
Consultation de stomatologie	Selon clinique	Selon clinique	
Consultation diététique	Si surpoids, intolérance au glucose, diabète, dyslipidémie		
Consultation psychologue ± tests psychométriques	Vers 4 ou 5 ans (avant si signes d'appel)	Réévaluation selon les symptômes	
Consultation avec infirmier d'éducation	1 fois/an sous GH	1 fois/an sous GH	

Annexe 4. Suivi adulte dans le syndrome de Turner, *d'après le protocole national de diagnostic et de soins du syndrome de Turner de l'HAS 2008.*

	Age Adulte
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
TSH +/- T4I Anticorps anti TPO	TSH +/- T4I, Ac / 1 à 2 ans si Ac anti TPO négatifs TSH +/- T4I / an si Ac anti TPO positifs T4, TSH / 6 mois si traitement par Lévothyrox
Glycémie à jeun, HbA1c	1 fois / an 1 fois / 3 mois si diabète
ASAT, ALAT, γGT, PAL	1 fois / an
Créatininémie	Fréquence selon avis néphrologique (selon malformation) Si hypertension artérielle
Ac antitransglutaminase (IgA)	1 fois / 2 ans
Cholestérol (Total/HDL/ LDL) Triglycérides	1 fois / an
Consultation cardiologique + Échographie cardiaque	1 fois / 5 ans si absence de cardiopathie et TA annuelle normale 1 fois / an si pathologie cardiaque connue et/ou HTA
IRM aortique	Selon avis cardiologique
Échographie thyroïdienne	Si dysthyroïdie / nodule palpé / goitre
Échographie pelvienne	Préparation utérine hormonale ou suivi de grossesse
Consultation ORL et étude audition	Tous les 2 à 3 ans minimum ou plus rapproché selon avis ORL
Consultation ophtalmologie	Selon symptômes
Consultation diététique	Si surpoids, intolérance glucose, diabète, dyslipidémie
Consultation psychologue	Selon symptômes
Surveillance mammographie et FCU	Identique aux recommandations de la population générale
Coloscopie	Proposée à partir de l'âge de 45 ans +/- puis tous les 5 ans
Ostéodensitométrie	1 fois / 5 ans

Corrélation génotype – phénotype chez 90 patientes atteintes d'un syndrome de Turner

Introduction / Objectifs : Le syndrome de Turner (ST) défini par la perte complète ou partielle d'un des deux chromosomes X, est diagnostiqué le plus souvent sur un caryotype sanguin. On observe souvent une petite taille, une dysgénésie gonadique et un syndrome malformatif.

L'objectif principal de l'étude est de comparer chez des femmes avec un ST le caryotype lymphocytaire et jugal. L'objectif secondaire est de corréler les résultats des différents caryotypes au phénotype clinique.

Matériel et méthodes : Une étude de cohorte rétrospective a été réalisée entre Juillet 2017 et Juillet 2018 au sein du service d'endocrinologie de l'hôpital Saint Antoine, à Paris, sur 90 patientes atteintes d'un ST. Des caryotypes sur lymphocytes sanguins et sur cellules buccales ont été réalisés et les données phénotypiques recueillies grâce au dossier informatisé.

Résultats : Dans les mosaïques, le pourcentage de cellules 45,X était de $66,7 \pm 34,2\%$ en sanguin et de $64,7 \pm 34,4\%$ sur le caryotype jugal ($p = 0,91$). Le taux de matériel Y détecté est supérieur dans le caryotype sanguin versus le caryotype jugal ($p = 0,03$). Une corrélation positive existait entre le phénotype et le taux de cellules 45,X au caryotype jugal pour l'IOP, la bicuspidie et coarctation aortique, la mesure de l'index aortique et l'hypoacousie ($p < 0,05$).

Discussion : le caryotype jugal n'est pas supérieur pour la détection des lignées cellulaires 45,X ou Y. Il existe par contre une bonne valeur prédictive du caryotype jugal vis-à-vis du phénotype clinique des patientes avec un ST. Conclusion : Le caryotype jugal présente un grand intérêt en complément du caryotype sanguin.

Mots-clés : syndrome de Turner, phénotype, caryotype lymphocytaire, caryotype jugal, monosomie, mosaïque

Genotype – phenotype correlation in 90 patients with Turner's syndrome

Introduction: Turner's syndrome (TS), is the result of (partial) X chromosome monosomy. It is generally diagnosed on blood lymphocytes karyotype. The main clinical characteristics are a short stature and gonadal dysgenesis. The main objective was to compare in women with TS, blood cells karyotypes with buccal cells karyotypes. The second goal was to correlate the karyotype with the phenotype's results.

Study design: A retrospective cohort study was realized between July 2017 and July 2018 in the Endocrine department of Saint Antoine hospital in Paris. It included 90 women with TS. Blood and buccal cells karyotypes with FISH were performed. Clinical data were collected using the patients' electronic files.

Results: In mosaic, rate of 45,X cells was $66,7 \pm 34,2\%$ on blood cells and $64,7 \pm 34,4\%$ on buccal cells karyotype without a statistical difference ($p = 0,91$). Y chromosome material rate was higher in blood cell karyotype versus buccal cells karyotype ($p = 0,03$). A positive correlation existed between phenotype and the rate of 45,X cells on buccal cells for POF, bicuspid aortic valve and aortic coarctation, mesure of aortic diameter and hearing loss ($p < 0,05$).

Conclusion: No superiority of buccal cells karyotype could be demonstrated to detect 45,X cells or Y material. There is however a good predictive value of buccal cells karyotype towards phenotype of patients with TS. Buccal cells karyotype is interesting when associated with blood cells karyotype.

Keywords: Turner's syndrome, phenotype, blood karyotype, buccal cells karyotype, monosomy, mosaic.