

Insights into Turner's syndrome

Le syndrome de Turner : du diagnostic à la prise en charge

Hadj kacem. F ⁽¹⁾, Trimeche. O ⁽¹⁾, Belabed. W ⁽¹⁾, Rekik. N ⁽¹⁾, Elleuch. M ⁽¹⁾,
Ben Salah. D ⁽¹⁾, Mnif. F ⁽¹⁾, Charfi. N ⁽¹⁾, Hachicha. M ⁽²⁾, Kammoun.Th ⁽²⁾, Mnif. M ⁽¹⁾,
Abid.M ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hôpital Hedi Chaker, service d'endocrinologie, 3027, Sfax, Tunisie

⁽²⁾ Hôpital Hedi Chaker, service de pédiatrie, 3027, Sfax, Tunisie

RÉSUMÉ

Le syndrome de Turner (ST) est une pathologie génétique correspondant à une perte partielle ou totale d'un des chromosomes X. La physiopathologie du ST est complexe impliquant essentiellement l'haploinsuffisance des gènes situés sur le chromosome X et échappant à son inactivation physiologique. Sur le plan phénotypique, le retard de croissance (RC), l'insuffisance ovarienne primitive (IOP) ainsi que le syndrome dysmorphique constituent les principales manifestations de ce syndrome. Il englobe également un large éventail de pathologies associées telles que les maladies auto-immunes (MAI), les cardiopathies congénitales et les malformations rénales. La confirmation diagnostique du ST repose essentiellement sur l'analyse du caryotype sanguin. Les anomalies chromosomiques retrouvées sont : la monosomie X représentant près de la moitié des anomalies génétiques, suivie par les formes en mosaïque et plus rarement les anomalies structurales du chromosome X. Les principaux objectifs thérapeutiques du ST sont d'optimiser la croissance staturale, traiter l'hypogonadisme et dépister les pathologies associées au ST, dans l'optique d'améliorer la qualité de vie des patientes atteintes. La prise en charge (PEC) de cette maladie repose en conséquence sur le traitement par hormone de croissance, un traitement hormonal substitutif (THS) ainsi qu'un dépistage des comorbidités associées au ST. C'est dans ce contexte qu'un suivi à long terme ainsi qu'une PEC multidisciplinaire est impérative.

Mots clés : Syndrome de Turner, Etudes d'associations génétiques, Insuffisance ovarienne primitive, Retard de croissance staturo-pondéral, Malformations

ABSTRACT

Turner syndrome (TS) is a genetic disorder characterized by the partial or total loss of one of the X chromosomes. The pathophysiology of TS is complex and primarily involves haploinsufficiency of genes located on the X chromosome that escape physiological inactivation. The main clinical features of this syndrome include growth retardation, primary ovarian insufficiency and dysmorphic syndrome. Additionally, TS encompasses a wide range of pathologies, including autoimmune diseases, congenital heart defects, renal malformations, and other conditions. The diagnosis of TS is mainly based on the analysis of blood karyotype. Chromosomal abnormalities found include X monosomy, which represents nearly half of the genetic abnormalities in TS, followed by mosaic forms and less commonly, structural abnormalities of the X chromosome. The main therapeutic goals are to ensure optimal growth, induce puberty, provide hormonal replacement therapy, screen for and treat associated pathologies, aiming to improve the quality of life of patients. Consequently, the management of TS is based on Somatotropin, treatment of hypogonadism and associated comorbidities. Therefore, long-term follow-up and multidisciplinary approach are mandatory.

Key words : Turner syndrome, Genetic association studies, Primary ovarian insufficiency, Failure to thrive, Congenital abnormalities

Auteur correspondant :

Oumeyma Trimeche ;Trimeche.oumeymaa@gmail.com

INTRODUCTION :

Le syndrome de Turner (ST) est une pathologie génétique, complexe, qui touche 1/4000 à 1/2000 naissances féminines. Il est défini par l'absence partielle ou totale d'un chromosome X chez un sujet de sexe féminin [1]. La confirmation diagnostique du ST repose essentiellement sur l'analyse du caryotype sanguin. Les anomalies chromosomiques retrouvées sont : la monosomie X représentant près de la moitié des anomalies génétiques du ST, suivie par les formes en mosaïque et plus rarement les anomalies structurales du chromosome X [2]. Sur le plan phénotypique, le retard de croissance (RC), l'insuffisance ovarienne primitive (IOP) ainsi que le syndrome dysmorphique constituent la triade caractéristique de ce syndrome. Des pathologies associées peuvent être retrouvées également dans le ST, justifiant ainsi une prise en charge multidisciplinaire.

PHYSIOPATHOLOGIE :

La physiopathologie du ST est complexe impliquant majoritairement l'haploinsuffisance des gènes situés sur le chromosome X, échappant à son inactivation physiologique.

En effet, l'haploinsuffisance du gène SHOX est parmi les principaux mécanismes étiopathogéniques avancés pour expliquer la petite taille quasi-constamment observée dans le ST. Ce gène est situé dans la région pseudo autosomale du chromosome X et Y, dont le produit est exprimé dans plusieurs tissus, notamment au niveau des chondrocytes. Physiologiquement, ce gène assure une chondrogenèse normale ainsi qu'une croissance staturale et donc, une diminution de l'expression de ce gène sera à l'origine d'un RC et des anomalies osseuses.

Quant au syndrome dysmorphique, il résulte des conséquences conjointes de la dysplasie osseuse et du lymphœdème.

Relativement à l'IOP, elle serait le corollaire de l'haploinsuffisance de gènes situés dans deux régions cruciales au fonctionnement ovarien : POF1 et POF2, contenant des gènes impliqués dans la fonction ovarienne tels que : FMR, BMP15, DIA-PH2 et RPS4X [3].

EPIDÉMIOLOGIE :

L'incidence et la prévalence du ST diffèrent selon les pays. En effet, la prévalence de cette maladie varie entre 2 et 77,5 cas par 100 000 femmes et l'incidence annuelle moyenne entre 5 et 46 nouveaux cas par an [4-7]. Dans le Maghreb et particulièrement en Tunisie, il n'y pas d'études épidémiologiques multicentriques ou de registre national permettant la détermination de l'exacte prévalence et incidence de ce syndrome. Cependant, dans l'étude de Kammoun et al. [8] l'incidence était de 14,8 nouveaux cas par an.

L'âge médian au diagnostic au cours de ST est de 15 ans, avec trois pics :

- Durant la période périnatale, Le diagnostic est suspecté en prénatal devant des anomalies évocatrices à l'échographie foetale : l'épaississement de la clarté nucale, l'hygroma kystique, l'hydrops foetalis, le retard de croissance intra-utérin, les anomalies cardiaques surtout gauches et les anomalies rénales. Ensuite, en post natal, c'est le syndrome dysmorphique et le lymphœdème qui orientent vers le ST.

- Entre l'âge de 5 et 20 ans, la recherche de ce syndrome est motivée par un RC et par les troubles pubertaires.

- Entre l'âge de 30 et 40 ans, c'est principalement l'infertilité qui fait évoquer le diagnostic [1].

PHÉNOTYPE CLINIQUE :

Le RC est un trait clinique caractéristique du ST, présent dans 90 à 95 % des cas [9]. Pendant la vie foetale, le retard de croissance intra-utérin est souvent observé. De la naissance à l'âge de 3 ans, la vitesse de croissance est plutôt constante, se ralentissant ensuite et le fléchissement de la taille devient évident vers 6 ans et sévère vers 10 ans. Compte tenu de la fréquence élevée du retard pubertaire dans le ST, le pic statural ne se produit pas et la croissance se poursuit jusqu'à l'âge de 20 ans avec une vitesse très faible. Malgré cette croissance prolongée dans le temps, la taille finale adulte est moins de 20 cm en moyenne par rapport à la population générale [10]. Les facteurs déterminants de la taille adulte finale dans le ST sont : la formule chromosomique, la taille à la naissance et la taille parentale [1] [10].

Sur le plan histologique, le stock folliculaire ovarien au cours de la vie foetale est normal chez les patientes ayant un ST jusqu'à l'âge de 18 semaines, puis une atrésie folliculaire accélérée survient, laissant des ovaires dépourvus d'ovogonies. Ceci explique les troubles de la fertilité fréquemment observés dans le ST tandis que l'absence de sécrétion d'oestrogènes par les ovaires est à l'origine des troubles du développement pubertaire [11]. En effet, le développement mammaire spontané est rapporté dans seulement 20 à 50 % des patientes [9,12] et la ménarche spontanée est présente dans 15 à 38,8 % [5,9]. Parallèlement une IOP est trouvée dans 80 % des cas [9].

En ce qui concerne le syndrome dysmorphique, il est noté dans environ 60 % des cas, dominé par la micrognathie, le cubitus valgus, l'implantation basse des cheveux, le cou court et large et les nævi [1]. Les figures 1,2,3 et 4 montrent certaines anomalies morphologiques pouvant être notées dans le ST.



Figure 1 : Pterygium colli et naevi

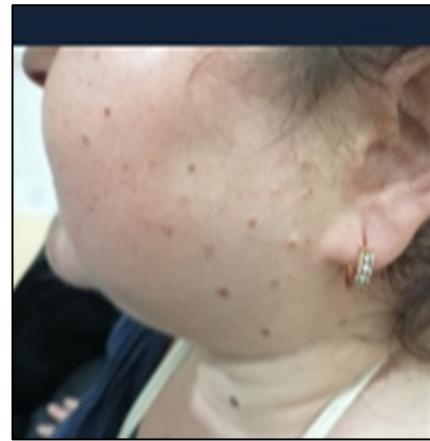


Figure 3 : Micrognathie et naevi



Figure 2 : Implantation basse des cheveux



Figure 4 : Quatrième métacarpien court

RÉSULTATS DE LA CYTOGÉNÉTIQUE :

Le ST est une maladie génétique dont le diagnostic repose essentiellement sur l'analyse du caryotype. Selon les recommandations de l'association américaine de génétique, si le diagnostic est suspecté, une analyse d'un minimum de 20 cellules doit être faite. En cas de suspicion d'un faible mosaïcisme, une analyse de 10 cellules supplémentaires est nécessaire [13].

La fréquence des différentes formules chromosomiques dans le ST est clarifiée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Fréquence des anomalies chromosomiques dans le syndrome de Turner

Caryotype	Fréquence
45, X	32 à 50,7 %
Mosaïcisme sans anomalies de structure de l'X	
	20,6 à 47 %
45, X/46, XX	10,8 à 30 %
Anomalies de structure de l'X	
	21 à 28,7 %
45, X/46, X i(Xq)	5,1 à 9,5 %
Chromosome X en anneau	
	4 à 5,1 %
Chromosome Y	
	4 à 6,2 %

Selon le consensus de l'European Society of Endocrinology (ESE), la recherche du matériel Y par les techniques de biologie moléculaire n'est indiquée qu'en présence d'un phénotype masculin. En effet, le risque de gonadoblastome dans le ST est de moins de 1% rendant la recherche du matériel Y inutile dans la majorité des cas. De plus, et étant donné que le risque de développer un gonadoblastome est associé à un gène situé à proximité du centromère de Y (GBY) à distance du gène SRY, la recherche de ce dernier n'est plus donc indiquée [1]. Toutefois, les recommandations de la haute autorité de santé (HAS) parues en 2021 sur le ST, indiquent la recherche du matériel Y par FISH ou PCR, si celui-ci n'était pas antérieurement décelé par le caryotype standard [2]

Pathologies associées au syndrome de Turner :

Associée à la triade classique comprenant un RC, une IOP et un syndrome dysmorphique, le ST peut être associé à d'autres pathologies : des MAI, des cardiopathies congénitales, des malformations rénales, des anomalies hépatobiliaires, des maladies métaboliques, des pathologies oto-rhino-laryngées ainsi que des tumeurs.

Pathologies cardiovasculaires

- Cardiopathies congénitales

Les malformations cardiaques sont présentes chez 8 à 49 % des patientes ayant un ST, incluant : la pseudocoarctation de l'aorte (31,4 à 49%), la bicuspidie aortique (25 à 39,2%), la coarctation de l'aorte (12 à 15,7%), la dilatation aortique (23%), les anomalies veineuses (26 à 31%) et l'artère sous-clavière aberrante (8%) [14]. Étant donné la fréquence élevée des malformations cardiaques, la HAS préconise la pratique d'un examen cardiovasculaire, un ECG, une échographie transthoracique (ETT) et une IRM cardiaque lors du diagnostic [2].

- Hypertension artérielle

La prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) dans le ST augmente avec l'âge, elle passe de 25 % chez les adolescentes à 50 % chez les adultes [14]. Les mécanismes de l'HTA primaire dans le ST sont encore mal élucidés. Toutefois, le syndrome métabolique, la stimulation du système nerveux sympathique ainsi que le déficit œstrogénique sont les facteurs incriminés dans sa genèse [15].

- Dissection aortique

Les turnériennes ont à un risque plus élevé que la population générale de développer cette anomalie. Donato et al. estimaient que cette incidence est de 40 pour 100 000 turnériennes versus 6 pour 100 000 dans la population générale. Parmi les facteurs de risque de développer cette anomalie : la coarctation de l'aorte, la bicuspidie aortique, l'HTA et la grossesse [14].

Pathologies rénales

Les malformations rénales les plus fréquemment décrites dans la littérature sont : le rein en fer à cheval (11%), la duplication rénale et des voies urinaires (5 à 10%) et l'aplasie rénale (3%).

Pathologies hépatiques et digestives

Les anomalies hépatiques incluant une cytolysé hépatique et ou une cholestase, souvent asymptomatiques, sont retrouvées dans le ST dans 50 à 80% des cas, justifiant ainsi le dépistage systématique par bilan hépatique annuel [1].

De surcroît, et étant présente dans 4,2% des cas, la maladie cœliaque doit être recherchée à partir de l'âge de 2 ans par les anti-transglutaminases, puis tous les 2 ans durant l'enfance, ensuite si présence d'une symptomatologie évocatrice à l'âge adulte [1,2].

Maladies métaboliques

- Diabète

Dans le ST, la fréquence de diabète est de 10% et augmente avec l'âge passant de 3,1% entre 20 et 39 ans à 29% entre 60 et 74 ans. Quant au prédiabète, il est constaté dans 15 à 50% des patientes [9]. La particularité du diabète type 2 dans le ST réside dans sa survenue à un âge plus précoce que dans la population générale [16].

- Dyslipidémie

L'hypercholestérolémie est constatée chez 37 à 50% des turnériennes. Outre l'insulinorésistance et l'obésité, cette fréquence élevée de dyslipidémie dans le ST peut être due au déficit œstrogénique mais aussi au déficit en hormones thyroïdiennes [1].

Maladies auto-immunes

Les MAI sont présentes chez 20 à 50% des turnériennes, dominées par les dysthyroïdies pouvant atteindre 38,6% des cas [17], majoritairement représentées par la thyroïdite d'Hashimoto. Les autres MAI observées dans le ST sont : la maladie cœliaque, le diabète type 1, le vitiligo, le psoriasis et la pelade [18].

Pathologies Oto-rhino-laryngées

Les otites à répétitions sont parmi les pathologies les plus fréquemment notées dans le ST (80 %) alors que la surdité est constatée dans 30 % des cas.

Pathologies tumorales

Parmi trois études rétrospectives à large échelle étudiant la fréquence des cancers dans le ST, une seule a démontré une augmentation du risque de tout cancer confondu. Cependant, le risque d'avoir un mélanome ou d'une néoplasie cérébrale était élevé dans les trois études. Néanmoins l'étiopathogénie derrière l'augmentation de l'incidence de ses tumeurs reste à élucider. En revanche, le ST semble être un facteur protecteur du cancer du sein. Ce fait serait en rapport avec l'hypoestrogénie relative chez ses femmes [1].

Prise en charge thérapeutique :

Traitement du retard de croissance

L'un des objectifs thérapeutiques primordiaux du ST est d'assurer une croissance staturale optimale. Parmi les traitements disponibles pouvant concrétiser cet objectif : l'hormone de croissance recombinante seule ou combinée à l'oxandrolone, comme cela a été recommandé par l'ESE en 2017. Ce traitement doit être initié tôt, au moins quatre ans avant le début de la puberté et idéalement vers l'âge de 4 à 6 ans. La dose recommandée du traitement par GH est de 45 à 50 µg/kg/jour soit 1,5 fois plus importante que la dose requise dans le traitement de l'insuffisance somatotrope. Il doit être poursuivi jusqu'à ce que la vitesse de croissance soit inférieure à 2 cm/an ou l'âge osseux soit à 14 ans [1].

Un bilan pré thérapeutique avant l'initiation de la somatotropine est nécessaire, comportant : un âge osseux, une IGF1 et une HbA1C voire une glycémie à jeun. Ensuite le suivi sera clinique et biologique. L'examen clinique, qui doit être réalisé chaque 6 mois, va préciser la taille, la vitesse de croissance, l'aggravation potentielle d'une scoliose et la recherche des effets indésirables du traitement. Quant aux examens paracliniques nécessaires pour le suivi, les recommandations préconisent : un âge osseux chaque 2 à 3 ans, une HbA1C ± glycémie à jeun et une IGF1 sérique annuellement [2]. Si la vitesse de croissance est insuffisante malgré une bonne observance thérapeutique et en dehors d'autres étiologies favorisant le RC (hypothyroïdie, maladie coeliaque, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin), une augmentation de la posologie est possible. En revanche, une diminution de la dose est préconisée en cas d'un taux d'IGF1 dépassant les 2,5 déviations standards [2]. Quant à la dose maximale du traitement par hormone de croissance, elle est de 68 µg/kg/jour [1].

Selon l'étude multicentrique et longitudinale GeNeSIS réalisée sur une période de 15 ans et incluant 1118 filles ayant un ST, 55 à 70% des filles traitées ont atteint une taille finale normale (> -2 DS) [19]. Les facteurs contribuant à l'efficacité de ce traitement sont : la taille initiale, la taille cible parentale, l'âge jeune au début du traitement, sa longue durée avant la puberté et la dose adéquate de GH [1].

Traitement de l'insuffisance ovarienne primitive

L'objectif principal d'un traitement hormonal substitutif est de permettre un développement des caractères sexuels secondaires et de l'utérus, une prévention de la déminéralisation osseuse sans induction d'une maturation osseuse rapide pouvant entraver la croissance staturale, ainsi qu'une prévention des maladies cardiovasculaires.

Le traitement par œstrogènes est indiqué pour les

patientes dont les gonadotrophines sont élevées vers l'âge de 11 à 12 ans ou celles ayant un âge osseux de 11 ans. En dehors de ces cas, une surveillance d'une survenue spontanée de la puberté sera préconisée [20].

Avant l'initiation du traitement hormonal, un bilan pré-thérapeutique est nécessaire, incluant la recherche par l'interrogatoire des facteurs de risque de thrombose, la mesure de la pression artérielle, un bilan hépatique, un bilan lipidique et un bilan hormonal (E2, FSH, LH, AMH). Étant donné que les fortes doses d'E2 peuvent compromettre la croissance staturale, une faible dose d'E2 est indiquée au début de l'induction pubertaire. En effet, il est recommandé de commencer par le 1/10ème de la dose adulte soit 0,2 mg/jour de 17 β œstradiol. Ensuite, la posologie peut être augmentée progressivement tous les six mois, afin d'atteindre la dose adulte en 2 à 3 ans. Cette augmentation progressive est cruciale afin de mimer la puberté physiologique sans compromettre la taille finale. L'E2 préférée est l'œstrogène naturelle (17 β-œstradiol) administrée par voie percutanée vue sa faible interférence avec la croissance staturale et le non-premier passage hépatique [1].

La progestérone sera introduite après 2 ans de traitement par E2 ou si survenue de menstruations. Ensuite, le traitement par E2 et progestérone sera cyclique afin de permettre la survenue des menstruations et de prévenir l'hyperplasie endométriale. La progestérone naturelle 200 mg ou la dydrogestérone 10 mg sont préférées aux progestatifs de synthèse, qui sont susceptibles d'augmenter le risque de méningiome [1].

En cas de puberté spontanée, il est important de faire le dosage de FSH, LH, E2 et AMH afin de dépister à temps une IOP et d'introduire un traitement substitutif [9].

Concernant la surveillance, c'est essentiellement le développement des caractères sexuels secondaires, le pronostic de la taille finale et l'âge de la patiente qui incitent à adapter le traitement œstrogénique. Toutefois, le dosage d'E2 peut être envisagé pour la titration thérapeutique. Le THS doit être poursuivi jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause, soit vers 50 ans. Notons, que la poursuite du traitement doit être individualisée et réévaluée à chaque consultation [21].

Sous E2, on espère un développement d'un bourgeon mammaire après six mois de traitement et une atteinte d'un stade IV de Tanner après une moyenne de 2,25 ans [1].

Pronostic :

Sociétal

Dans la littérature, et malgré les troubles neuro-cognitifs à type de dyscalculie, de désorientation temporo-spatiale souvent présentes chez ces patientes, elles avaient un niveau d'instruction ainsi qu'une activité professionnelle comparable à la population générale [1].

De fertilité

Une grossesse spontanée au cours du ST ne se produit que dans 4,8 à 7,6%, des cas plus fréquemment en présence d'un mosaïcisme. Par ailleurs, en cas de grossesse spontanée, le risque de morbi-mortalité fœto-maternelle est plus important que dans la population générale. En effet, le taux d'avortement spontané est de l'ordre de 30,8 à 45,1% chez les turnériennes versus 8 à 20% chez les autres femmes. De même, le risque de prééclampsie, de prématurité et d'accouchement par césarienne est augmenté chez ces malades. D'autre part, il semble que le risque de malformations fœtales est plus important puisque deux tiers des enfants issus de ses grossesses, auront un ST ou une trisomie 21. Les turnériennes doivent être donc éduquées sur le faible taux de grossesse spontanée et l'évolution quasi constante vers l'IOP. Ainsi, la quasi-majorité des femmes ayant un ST sont infertiles et de ce fait doivent être informées sur leurs options thérapeutiques disponibles [1].

Particulièrement, les patientes ayant un mosaïcisme au caryotype, doivent être informées sur la possibilité de la réalisation d'une cryopréservation de tissus ovariens ou d'ovocytes après stimulation ovarienne adéquate. Le don d'ovocytes est parfois la seule option thérapeutique possible. Une grossesse se produit alors dans 16 à 40% des cas [1].

Mortalité

La mortalité dans le ST est augmentée par un facteur de trois. Une réduction de l'espérance de vie de 13 ans est constatée dans le ST, attribuée essentiellement aux pathologies cardiovasculaires acquises, mais aussi congénitales [22], les pathologies hépatiques et néoplasiques [23].

Surveillance :

Le tableau 2 résume les modalités cliniques et paracliniques de suivi des patientes ayant un syndrome de Turner.

Tableau 2 : les modalités cliniques et paracliniques de suivi des patientes ayant un syndrome de Turner

Paramètres de surveillance	Au diagnostic	Durant l'enfance	A l'âge adulte
Poids/IMC	Oui	Chaque visite	Chaque visite
Pression artérielle	Oui	Chaque visite	Chaque visite
Bilan hépatique complet, bilan rénal et HbA1c	Annuellement à partir de l'âge de 10 ans		
Fonction thyroïdienne (TSH+ Ft4)	Oui	Annuellement	Annuellement
25 OH vitamine D	–	Chaque 2-3 ans après l'âge de 9-11 ans	Chaque 3 à 5 ans
Anticorps anti-transglutaminase	–	Tous les deux ans à partir de l'âge de 2 ans	Si symptômes évocateurs
Evaluation cardiovasculaire*	Oui	Chaque 5 ans	Chaque 10 ans ou avant une grossesse
Echographie rénale	Oui	–	–
Ostéodensitométrie	–	–	Chaque 5 ans si arrêt du traitement oestrogénique
Examen ORL	Oui	Chaque 3 ans	Chaque 5 ans
Examen ophtalmologique	Oui	–	–
Evaluation dentaire	Oui	–	–
Recherche d'une dysplasie congénitale de la hanche	Oui	–	–
Examen dermatologique	Oui	Annuellement	Annuellement
Examen musculosquelettique	–	Vers l'âge de 5-6 ans et de 12-14 ans	–

*évaluation cardiovasculaire inclut : un examen clinique, un ECG, une échographie cardiaque et une IRM cardiaque

Corrélation génotype-phénotype :

Monosomie de X

La monosomie du chromosome X est associée à un phénotype clinique sévère : un RC et une dysgénésie gonadique quasi-constantes ainsi qu'une incidence élevée de cardiopathies et de malformations rénales [22].

Mosaïcisme sans anomalies de structure chromosomique

Il est établi par plusieurs études en effet que les patientes ayant un mosaïcisme sans anomalies de structure ont un phénotype clinique plus modéré, se traduisant par une taille plus grande, une puberté spontanée ainsi que des grossesses plus fréquentes que celles ayant d'autres formules chromosomiques. De plus, elles semblent être protégées quant à la survenue d'une pathologie cardiovasculaire, lymphatique ou auto-immune [1] [24].

Isochromosome X

L'isochromosome Xq est associé à un phénotype clinique aussi sévère que la monosomie X. De plus, les patientes ayant cette anomalie génétique ont un risque supplémentaire de développer des MAI, des troubles auditifs et des pathologies cardiovasculaires [24].

Chromosome en anneau

Le phénotype des patientes ayant un chromosome en anneau dépend essentiellement de la taille de l'anneau, qui est corrélée à la perte du matériel génétique. Plus spécifiquement, si le gène XIST-impliqué dans l'initiation de l'inactivation de X- est perdu, le phénotype sera sévère. D'une manière générale, les patientes ayant ce type d'anomalie génétique, ont un dysfonctionnement gonadique dans 97% des cas, une petite taille et des anomalies morphologiques typiques du ST. De plus, un élément clinique semble être distinctif de cette anomalie génétique : la syndactylie. En revanche, le lymphoedème est plus rarement trouvé chez ses patientes : 9% versus 33% des patientes ayant une monosomie de X. Enfin, il paraît que le retard mental est plus prévalent chez ses patientes notamment celles ayant un petit anneau (20 à 86%) [25].

Triple X

Le triple X dans le ST (45, X/47, XXX ou 45, X/46, XX/47, XXX, ...) est associé à un bon développement statural chez certaines patientes ainsi que la présence d'une fonction gonadique préservée dans la majorité des cas. A l'inverse, le retard mental semble être est plus fréquent [26].

Au total, certes la formule chromosomique peut orienter l'expression phénotypique du ST sans toutefois une corrélation absolue. En effet, ayant des idéogrammes chromosomiques parfaitement superposables, les turnériennes peuvent avoir un éventail d'atteintes phénotypiques très variables, soulignant ainsi l'hétérogénéité phénotypique mais

aussi l'implication d'autres facteurs notamment épigénétiques, des modifications de l'ARN et l'effet de l'empreinte parentale de certains gènes localisés sur le chromosome X. Ces faits sont mis en exergue dans la figure 5, concluant à un impact très complexe des effets génotypiques séquentiels sur l'expression phénotypique du ST, qui est considéré dès lors comme une conséquence d'un changement génomique, épi génomique et trans cryptomique, plutôt qu'une absence de chromosome X [2].

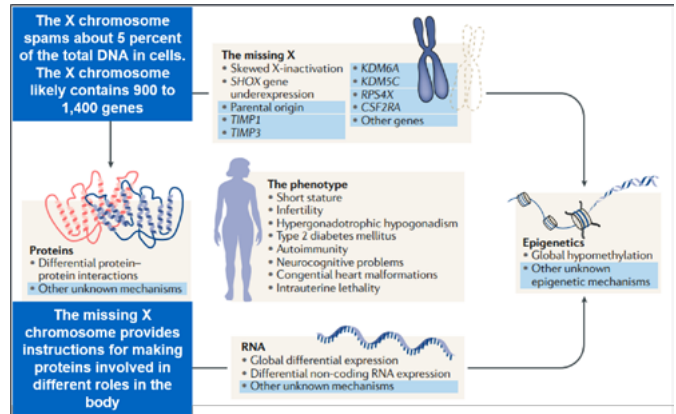


Figure 5 : Interaction génotype-phénotype [9]

CONCLUSION :

En guise de ce travail, nous insistons sur l'importance de diagnostiquer précocement le ST, afin d'améliorer le pronostic de ses patientes. De plus, nous mettons l'accent sur l'intérêt de la recherche des pathologies associées à ce syndrome et sa prise en charge multidisciplinaire. être retrouvées également dans le ST, justifiant ainsi une prise en charge multidisciplinaire.

REFERENCES

- [1] 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. 1 sept 2017;177(3):G1-70.
- [2] Fiot E, Alauze B, Donadille B, Samara-Boustani D, Houang M, De Filippo G, et al. Turner syndrome: French National Diagnosis and Care Protocol (NDPC; National Diagnosis and Care Protocol). Orphanet J Rare Dis. 12 juill 2022;17(Suppl 1):261.
- [3] Ibarra-Ramírez M, Martínez-de-Villarreal LE. Clinical and genetic aspects of Turner's syndrome. Med Univ. janv 2016;18(70):42-8.
- [4] Berglund A, Viuff MH, Skakkebaek A, Chang S, Stochholm K, Gravholt CH. Changes in the cohort composition of turner syndrome and severe non-diagnosis of Klinefelter, 47,XXX and 47,XYY syndrome: a nationwide cohort study. Orphanet J Rare Dis. 14 janv 2019;14:16.

- [5] Zelinska N, Shevchenko I, Globa E. Nationwide Study of Turner Syndrome in Ukrainian Children: Prevalence, Genetic Variants and Phenotypic Features. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* sept 2018;10(3):256-63.
- [6] Uçar A, Abacı A, Pirgon Ö, Dündar B, Tütüncüler F, Çatlı G, et al. A Synopsis of Current Practice in the Diagnosis and Management of Patients with Turner Syndrome in Turkey: A Survey of 18 Pediatric Endocrinology Centers. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* sept 2018;10(3):230-8.
- [7] Al Salloum A, El Mouzan MI, Al Herbish A, Al Omer A, Qurashi M. Prevalence of selected congenital anomalies in Saudi children: a community-based study. *Ann Saudi Med.* 2015;35(2):107-10.
- [8] Kammoun I, Chaabouni M, Trabelsi M, Ouertani I, Kraoua L, Chelly I, et al. Analyse génétique du syndrome de Turner : étude tunisienne de 89 cas. *Ann Endocrinol.* nov 2008;69(5):440-5.
- [9] Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol.* oct 2019;15(10):601-14.
- [10] Cabrol S. Le syndrome de Turner. *Ann Endocrinol.* févr 2007;68:2-9.
- [11] Pienkowski C, Menendez M, Cartault A, Lorenzini F, Lesourd F, Tauber M. Syndrome de Turner et procréation. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* oct 2008;36(10):1030-4.
- [12] Hankus M, Soltysik K, Szeliga K, Antosz A, Drosdzol-Cop A, Wilk K, et al. Prediction of Spontaneous Puberty in Turner Syndrome Based on Mid-Childhood Gonadotropin Concentrations, Karyotype, and Ovary Visualization: A Longitudinal Study. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(2):90-7.
- [13] Wolff DJ, Dyke DLV, Powell CM. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med.* 1 janv 2010;12(1):52-5.
- [14] Donato B, Ferreira MJ. Cardiovascular risk in Turner syndrome. *Rev Port Cardiol.* juill 2018;37(7):607-21.
- [15] Donadille B, Christin-Maitre S. Heart and Turner syndrome. *Ann Endocrinol.* juin 2021;82(3-4):135-40.
- [16] Allybocus ZA, Wang C, Shi Hr, Wu Qh. Endocrinopathies and cardiopathies in patients with Turner syndrome. *Climacteric.* 2 nov 2018;21(6):536-41.
- [17] Mohamed SOO, Elkhidir IHE, Abuzied AIH, Nouredin AAMH, Ibrahim GAA, Mahmoud AAA. Prevalence of autoimmune thyroid diseases among the Turner Syndrome patients: meta-analysis of cross sectional studies. *BMC Res Notes.* 29 nov 2018;11(1):842.
- [18] Wegiel M, Antosz A, Gieburowska J, Szeliga K, Hankus M, Grzybowska-Chlebowczyk U, et al. Autoimmunity Predisposition in Girls With Turner Syndrome. *Front Endocrinol [Internet].* 2019 [cité 23 avr 2022];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2019.00511>
- [19] Pfäffle R, Land C, Schönau E, Holterhus PM, Ross JL, Piras de Oliveira C, et al. Growth Hormone Treatment for Short Stature in the USA, Germany and France: 15 Years of Surveillance in the Genetics and Neuroendocrinology of Short-Stature International Study (GeNeSIS). *Horm Res Paediatr.* 2018;90(3):169-80.
- [20] Kasprzyk J, Włodarczyk M, Sobolewska-Włodarczyk A, Wieczorek-Szukała K, Stawerska R, Hilczer M, et al. Karyotype Abnormalities in the X Chromosome Predict Response to the Growth Hormone Therapy in Turner Syndrome. *J Clin Med.* 29 oct 2021;10(21):5076.
- [21] Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, Gawlik AM, Backeljauw PF, Gravholt CH, et al. Estrogen Replacement in Turner Syndrome: Literature Review and Practical Considerations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mai 2018;103(5):1790-803.
- [22] Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH. Turner's Syndrome in Adulthood. *Endocr Rev.* 1 févr 2002;23(1):120-40.
- [23] Fuchs MM, Attenhofer Jost C, Babovic-Vuksanovic D, Connolly HM, Egbe A. Long-Term Outcomes in Patients With Turner Syndrome: A 68-Year Follow-Up. *J Am Heart Assoc.* 4 juin 2019;8(11):e011501.
- [24] Viuff M, Skakkebaek A, Nielsen MM, Chang S, Gravholt CH. Epigenetics and genomics in Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* mars 2019;181(1):125-32.
- [25] Leppig KA, Disteche CM. Ring X and Other Structural X Chromosome Abnormalities: X Inactivation and Phenotype. *Semin Reprod Med.* 2001;19(2):147-58.
- [26] Sybert V. Phenotypic effects of mosaicism for a 47,XXX cell line in Turner syndrome. *J Med Genet.* mars 2002;39(3):217-20.
- [27] Dabrowski E, Johnson EK, Patel V, Hsu Y, Davis S, Goetsch AL, et al. Turner Syndrome with Y Chromosome: Spontaneous Thelarche, Menarche, and Risk of Malignancy. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 1 févr 2020;33(1):10-4.