

UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2021

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Suivi des patientes à l'âge adultes présentant un Syndrome de Turner  
Comparaison phénotype / génotype**

Présentée et soutenue publiquement le 22 Septembre 2021 à 16h  
au Pôle Formation

**Par Mélanie MERLE-BOUCHEZ**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Florence PETIT**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN**

**Madame le Docteur Christine LEFEVRE**

**Directrice de Thèse :**

**Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

AMH	Anti-Müllerian Hormon
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area
DMO	Densitométrie osseuse
ECG	Electrocardiogramme
FISH	Fluorescent In Situ Hybridization
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GGT	Gamma Glutamyl Transpeptidase
GH	Growth Hormone
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Hypertension Artérielle
IGF-I	Insulin-Like Growth Factor
IOP	Insuffisance Ovarienne Précoce
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LH	Luteinizing Hormone
NASH	Non Alcoholic Steato Hepatitis
PAL	Phosphatases alcalines
PAR	Région Pseudo Autosomale
SA	Semaines d'Aménorrhée
SHOX	Short Stature Homeobox
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques
SRY	Sex determining Region of the Y chromosome
ST	Syndrome de Turner
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor-Beta
THS	Traitement Hormonal Substitutif
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
XIST	X-Inactive Specific Transcript

# Table des matières

<b>RESUME</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>2</b>
<b>I. HISTORIQUE</b> .....	<b>2</b>
<b>II. DEFINITION</b> .....	<b>2</b>
<b>III. GENOTYPE</b> .....	<b>3</b>
A. DIAGNOSTIC .....	3
B. LE CHROMOSOME X .....	4
C. LES DIFFERENTS CARYOTYPES .....	5
<b>IV. PHENOTYPE</b> .....	<b>6</b>
A. FONCTION OVARIENNE .....	6
B. RETARD DE CROISSANCE .....	8
C. PATHOLOGIES CARDIO-VASCULAIRES .....	8
D. PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES .....	10
E. PATHOLOGIES RENALES .....	11
F. PATHOLOGIES HEPATIQUES ET METABOLIQUES .....	11
G. PATHOLOGIES OTOLOGIQUES .....	12
H. ASPECTS NEUROPSYCHOLOGIQUES ET SOCIAUX .....	12
I. PATHOLOGIES DERMATOLOGIQUES .....	13
<b>V. OBJECTIF DE L'ETUDE</b> .....	<b>13</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>14</b>
<b>RESULTATS</b> .....	<b>17</b>
<b>I. DONNEES PHENOTYPIQUES DES PATIENTES DE LA COHORTE</b> .....	<b>17</b>
<b>II. DONNEES GENETIQUES DES PATIENTES DE LA COHORTE</b> .....	<b>21</b>
A. POPULATION TOTALE .....	21
B. POPULATION LA PLUS REPRESENTEE .....	21
<b>III. DESCRIPTION DES DONNEES PHENOTYPIQUES DES PATIENTES SELON LES 3 CARYOTYPES LES PLUS REPRESENTES</b> .....	<b>22</b>
<b>IV. COMPARAISON DES DONNEES PHENOTYPIQUES SELON LES 3 CARYOTYPES LES PLUS REPRESENTES</b> .....	<b>23</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>26</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>32</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>33</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>39</b>

## RESUME

**CONTEXTE** – Le syndrome de Turner est défini par une absence partielle ou complète d'un des deux chromosomes X. Sa prévalence est de 1/2500 à 1/3000 nouveau-nés féminins, ce qui en fait l'anomalie chromosomique la plus fréquente chez la femme. Son atteinte est très polymorphe et peut varier en fonction de la formule chromosomique.

**METHODE** – Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique menée entre mars 2005 et janvier 2021 dans le service de Gynécologie Endocrinienne de l'Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille. Les patientes présentaient un syndrome de Turner, diagnostiqué sur un caryotype lymphocytaire. Au total, 101 patientes ont été incluses. Les patientes étaient classées en 3 groupes selon les formules chromosomiques les plus représentées de notre cohorte : monosomie 45,X, mosaïque 45,X/46,XX et anomalies de structure de l'X. Le phénotype clinique des patientes était évalué en consultation de suivi par un interrogatoire, un examen clinique ainsi que des examens complémentaires indiqués dans le bilan initial et de suivi du syndrome de Turner.

**RESULTATS** – Comparativement aux groupes mosaïque 45,X/46,XX et anomalies de structure de l'X, les patientes présentant une monosomie 45,X avaient significativement un diagnostic du syndrome de Turner plus précoce ( $p < 0,01$  et  $p = 0,019$  respectivement), une ménarche spontanée moins fréquente ( $p = 0,027$  et  $p = 0,0045$  respectivement), bénéficiaient plus fréquemment d'hormone de croissance ( $p = 0,012$  et  $p = 0,006$  respectivement). En cas de monosomie 45,X, les patientes avaient une surface corporelle significativement plus petite comparées au groupe mosaïque 45,X/46,XX ( $p = 0,031$ ) et une mesure du diamètre aortique plus élevée ( $p = 0,041$ ). Concernant le taux d'AMH indosable, il existait une différence significative entre nos 3 groupes ( $p = 0,033$ ), mais qui n'était plus retrouvée après comparaison de nos 3 groupes 2 à 2.

**CONCLUSION** – Les résultats de notre étude ainsi que ceux de la littérature se réunissent pour dire que les patientes atteintes d'une monosomie 45,X complète, sur caryotype lymphocytaire, présentent un phénotype globalement plus sévère que les autres caryotypes.

# INTRODUCTION

## I. HISTORIQUE

Le syndrome de Turner a été décrit pour la première fois en 1938, par Henry Hubert Turner de l'Université d'Oklahoma, qui rapporte une série de sept femmes présentant une aménorrhée primaire, un impubérisme et une petite taille associés à des malformations multiples, dont les plus caractéristiques sont le cou palmé (ptérygium colli) et le cubitus valgus (1).

En 1956, la découverte de Tjio et Levan du caryotype humain à 46 chromosomes, permet à Ford et Al. de montrer, les premiers en 1959, que les sujets atteints d'un syndrome de Turner n'ont que 45 chromosomes. La formule chromosomique sera alors appelée 45,X. On découvrira par la suite l'existence de mosaïques variées comportant parfois un chromosome Y ou l'absence partielle du chromosome X (2).

## II. DEFINITION

Le syndrome de Turner est défini par une absence complète ou partielle d'un des deux chromosomes X. Sa prévalence est d'environ 1/2500 à 3000 nouveau-nés féminins (3). En effet, il touche 25 à 50 pour 100 000 femmes (4), ce qui fait de ce syndrome l'anomalie chromosomique la plus fréquente chez la femme (5). Il a été montré que le syndrome de Turner n'est pas lié à un âge maternel avancé et que le chromosome X manquant est d'origine paternelle dans 75 % des cas (6).

Le syndrome de Turner représente environ 2 % de toutes les conceptions (5) et près de 99 % des embryons ou fœtus sont spontanément avortés lors du premier ou deuxième trimestre de la grossesse (7). On considère également qu'environ 10 % des fausses couches spontanées du premier trimestre sont causées par le syndrome de Turner (3).

Le phénotype du syndrome de Turner est très variable et peut atteindre différents organes à toutes les étapes de la vie, ce qui nécessite une approche multidisciplinaire des soins (4). Dans la forme la plus caricaturale, il existe une petite taille (inférieure à 155 cm), une dysgénésie gonadique avec des ovaires en bandelettes fibreuses et un syndrome malformatif (lymphœdème, pterygium colli, implantation basse des cheveux, cubitus valgus, nævi, surdité, coarctation aortique, malformations rénales) (8). Par conséquent, la morbidité et la mortalité sont augmentées chez les femmes atteintes du syndrome de Turner par rapport à la population générale (9).

### III. GENOTYPE

#### A. Diagnostic

Le diagnostic est posé après la réalisation d'un caryotype, éventuellement complétée d'une hybridation in situ (FISH). L'analyse se fait sur minimum 20 cellules, ce qui permet d'identifier au moins 10 % des mosaïcismes, avec un intervalle de confiance de 95 % (10). Ces anomalies peuvent être également détectées en prénatal, par biopsie de trophoblaste ou amniocentèse, en cas d'âge maternel avancé, de marqueurs sériques atypiques ou d'anomalies à l'échographie tel que l'hygroma (4).

Lorsqu'un taux bas de mosaïcisme est découvert, l'âge de la patiente est à prendre en considération. En effet, 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 % de mosaïcisme 45,X (4,10).

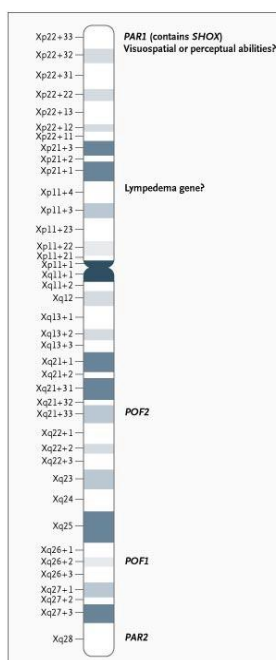
Le diagnostic de syndrome de Turner ne doit pas être non plus retenu en cas de délétion distale Xq24 sur l'un des deux chromosomes (11).

## B. Le chromosome X

Le chromosome X est l'un des deux chromosomes sexuels avec le chromosome Y. Il contient environ 1000 gènes, ce qui représente approximativement 4 % du génome humain (12,13).

Le syndrome de Turner est relativement moins délétère que la plupart des autres déséquilibres chromosomiques touchant les autosomes. En effet, chez les patientes non atteintes, il existe une monosomie fonctionnelle du chromosome X. Celle-ci est assurée par l'inactivation aléatoire d'un des deux chromosomes X (14). Cette étape d'inactivation est régie par le gène XIST (12).

Cependant, il existe physiologiquement des régions du chromosome X qui échappent à cette inactivation (14). Ces gènes sont situés aux extrémités distales des bras courts (Xp) et longs (Xq) du chromosome X, dans les régions dites pseudoautosomales (PAR) (15). 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 (16). Beaucoup d'autres régions sur le chromosome X sont impliquées dans le phénotype du ST (**Figure 1**). Par exemple, les délétions concernant Xp11 entraînent souvent des insuffisances ovariennes prématurées, tout comme les altérations des régions POF1 (en Xq26-28) et POF2 (en Xq13.3-q21.1) (11).



**Figure 1.** Les différents gènes et régions du chromosome X, d'après Sybert et al., NEJM 2004 (17)



### C. Les différents caryotypes

Les caryotypes observés dans le syndrome de Turner peuvent présenter soit des anomalies de nombre, soit des anomalies de structure du chromosome X. Les types d'anomalies de structure décrites dans le ST comprennent : les délétions ou les duplications, les isochromosomes, les chromosomes isodictriques, les anneaux de l'X et des anomalies plus complexes (18). De plus, il peut parfois exister des compositions en mosaïque avec un chromosome Y ou des fragments de celui-ci (12).

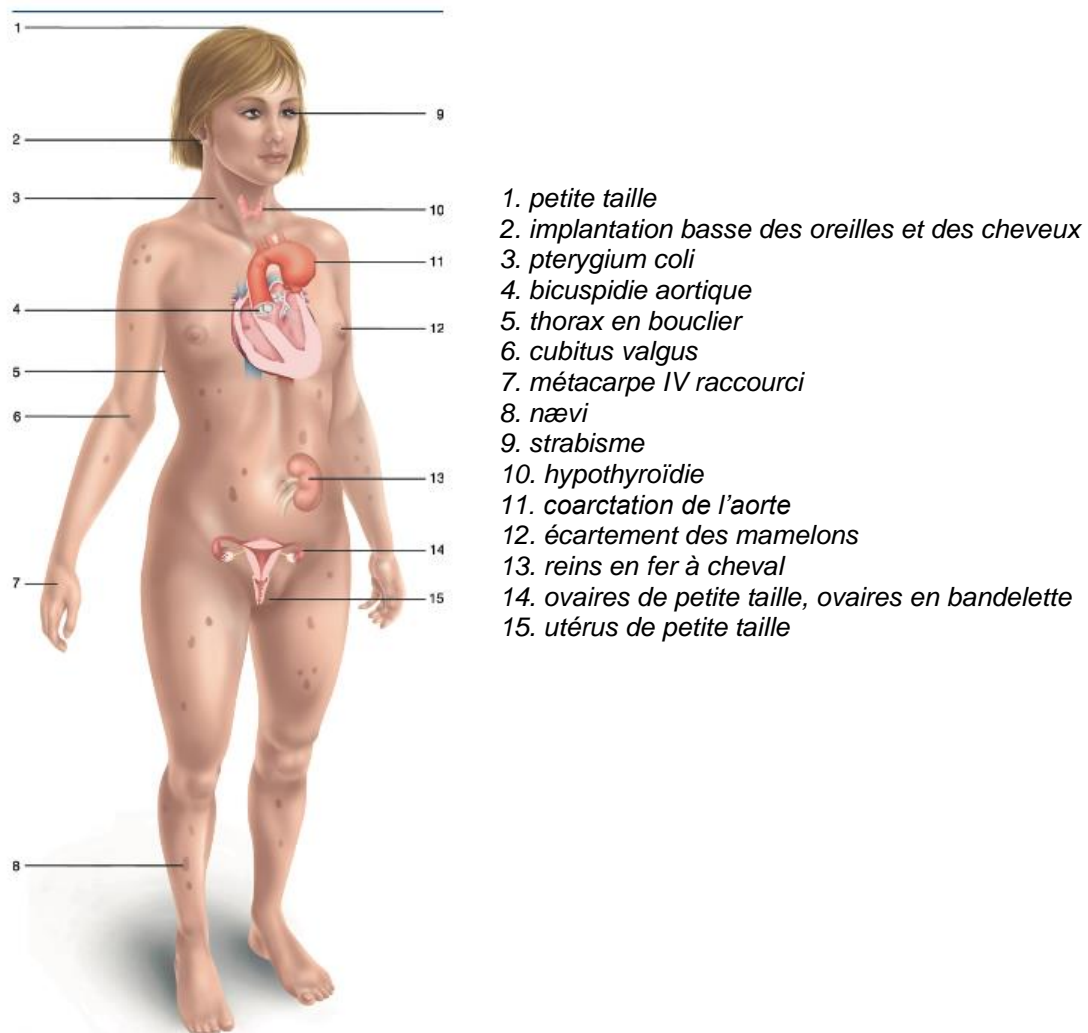
On estime qu'environ 40 à 50 % des femmes atteintes d'un syndrome de Turner présentent une monosomie (45,X), 15 à 25 % une mosaïque 45,X/46,XX, 10 à 12 % la présence de matériel Y, 10 % une duplication du bras long d'un chromosome X appelée isochromosome (46,X,i(Xq)) (4) (**Tableau 1**).

**Tableau 1.** Distribution des caryotypes dans le syndrome de Turner, d'après *Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome 2017* (4)

<b>Karyotype</b>	<b>%</b>	<b>Description</b>
<b>45,X</b>	40–50 %	Monosomy X
<b>45,X/46,XX</b>	15–25 %	
<b>45,X/47,XXX; 45,X/46,XX/47,XXX</b>	3 %	Mosaicism with 'Triple X'
<b>45,X/46,XY</b>	10–12 %	Mixed gonadal dysgenesis
<b>46,XX, del(p22.3)</b>		Deletion Xp22.3
<b>46,X,r(X)/46,XX</b>		Ring X chromosome
<b>46,X i(Xq); 46,X, idic(Xp)</b>	10 %	Isochromosome Xq ; isodictentric Xp
<b>X-autosome translocation, unbalanced</b>	Rare	
<b>46,XX, del(q24)</b>		Not TS; premature ovarian failure
<b>46,X, idic(X)(q24)</b>		Not TS; isodictentric Xq24

## IV. PHENOTYPE

**Figure 2.** Manifestations cliniques du syndrome de Turner, d'après Graff et al, EMC 2018 (19)



### A. Fonction ovarienne

Physiologiquement, le nombre de follicules ovariens décroît au cours de la vie. Dans l'ovaire fœtal, il est de six à sept millions et atteint un stock folliculaire d'environ un million à la naissance (20). Après la naissance, ce nombre diminue jusqu'à ce que la ménopause se produise. Il est ainsi d'environ 1000 à l'âge de 50 ans (21). Dans le syndrome de Turner, Modi et al. (22) ont montré qu'à 15 SA, près de 50 % des ovocytes étaient apoptotiques et près de 70 % à 20 SA contre 3 à 7 % chez les fœtus sains. Il

existe donc une accélération du processus physiologique de la perte d'ovocytes associée à une accélération de la fibrose du stroma conduisant à la formation de gonades dénuées d'ovocytes, en bandelettes fibreuses, appelées « streak gonads » (22).

Le syndrome de Turner est une des causes principales d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP). Elle affecte plus de 95 % des patientes et est définie par une aménorrhée de plus de 3 mois, un taux de FSH supérieur à 25 UI/L et un estradiol bas (dosés deux fois à un mois d'intervalle), chez une femme de moins de 40 ans (23). Cependant, environ 30 % d'entre elles auront un début de développement pubertaire spontané, plus fréquent en cas de mosaïque qu'en cas de monosomie (40 % versus 9 %). La ménarche se produit spontanément dans 10 % des cas (20). Des grossesses spontanées ont été observées chez environ 2 à 5 % de ces femmes (20).

Les patientes atteintes d'un ST nécessitent donc un traitement hormonal substitutif (THS) pour initier, poursuivre ou maintenir des symptômes pubertaires. Le THS a un effet bénéfique sur le long terme sur la puberté, la fertilité, le capital osseux, le métabolisme et a des effets neuropsychologiques (21). Il est recommandé d'utiliser du 17 beta estradiol, si possible par voie transdermique à partir de 11-12 ans et d'ajouter de la progestérone 2 ans plus tard ou lors de la survenue de saignements de privation (4). Malgré les effets bénéfiques, selon l'étude de Bakalov et al. (24), une mauvaise observance thérapeutique est retrouvée chez environ 20 % des patientes.

Dans le syndrome de Turner, la recherche du chromosome Y est classiquement réalisée par hybridation in situ (FISH). La présence de matériel Y expose au risque de développement d'un gonadoblastome. Il s'agit d'une tumeur pré cancéreuse associée à un risque accru de tumeur maligne (25). Son incidence est d'environ 10 % et est liée à la région GBY, qui est une région candidate pour le gonadoblastome. Les recommandations actuelles préconisent une gonadectomie chez toutes les patientes ayant du matériel ou chromosome Y dans leur formule chromosomique (4,20,25).

## B. Retard de croissance

La petite taille est une des caractéristiques les plus fréquentes du ST. Elle touche 80 à 100 % des patientes, avec une taille finale de -2,6 DS par rapport aux femmes non atteintes, soit environ 20 à 21 cm de moins (26). Ranke et Al. (27) ont observé qu'en l'absence de traitement, la taille finale des patientes était en moyenne de  $144,3 \pm 6,7$  cm. De ce fait, il est très important de surveiller la croissance durant l'enfance afin de pouvoir initier au bon moment un traitement par hormone de croissance.

La petite taille est liée à l'haplo-insuffisance du gène SHOX précédemment cité (28,29). Rappelons que ce gène réside dans la région chromosomique PAR1 située sur le bras court du chromosome X et échappe, chez les patientes saines, à l'inactivation du X (30).

Il est recommandé d'utiliser de l'hormone de croissance à la dose de 45-50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$  et d'augmenter jusqu'à 68  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$  si la taille finale est fortement compromise. Un dosage de l'IGF-1, un bilan glycémique, thyroïdien, hépatique et un âge osseux sont nécessaires à la surveillance au cours du traitement (4). Le traitement par hormone de croissance permet un gain sur la taille finale d'environ 5 cm (31).

## C. Pathologies cardio-vasculaires

### ▪ Pathologies congénitales :

Le risque de pathologies cardio-vasculaires congénitales est important, on l'estime de 22 à 70 %. Le spectre de ces maladies est très large et s'étend des pathologies asymptomatiques aux pathologies graves et complexes, incompatibles avec une espérance de vie normale ou avec la survie fœtale. Le risque d'anomalies cardiaques congénitales est augmenté en cas de monosomie 45,X (32).

La bicuspidie se retrouve chez 15 à 30 % des patientes avec un ST, versus 1 à 2 % en population générale (32). Elle est dans la majorité des cas (95,5 %) due à une fusion des valvules coronaires droite et gauche. Il est également retrouvé que la

présence d'une bicuspidie est fréquemment associée à une dilatation aortique, indépendamment de l'état fonctionnel de la valve. Cette morphologie bicuspide de la valve est la principale cause des dysfonctionnements valvulaires tels que la sténose ou le reflux aortique (33).

La coarctation de l'aorte se retrouve chez 17 % des femmes atteintes d'un ST (32). Elle est fréquemment associée à la bicuspidie (34), mais peut également être associée à d'autres pathologies comme un arc aortique transverse allongé ou une artère subclavière droite aberrante (35). Depuis les techniques de réparation chirurgicale, la survie des patientes s'est considérablement améliorée. Cependant, la chirurgie n'évite pas totalement le risque de recoarctation, de formation d'anévrisme aortique ou de dissection (34).

Le diagnostic de bicuspidie et de coarctation se fait par échographie cardiaque. Toutefois, l'apport de l'IRM cardiaque a permis le diagnostic de 5 à 8 % des coarctations non diagnostiquées au préalable. Elle permet aussi de déterminer la structure de la valve aortique dans presque 99 % des cas (33,36). Une association entre hygroma kystique, indicative du lymphœdème fœtal, présence d'une valve aortique bicuspide et d'une coarctation aortique a été retrouvée (37).

Il peut exister d'autres pathologies congénitales comme 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 (32).

▪ Pathologies acquises :

La dissection aortique se produit chez 1 à 2 femmes atteintes du ST sur 100. Le taux d'incidence est multiplié par 100 par rapport à la population féminine générale. Les dissections aortiques touchent principalement l'aorte ascendante (32).

La mesure du diamètre aortique est le principal outil pour évaluer le risque de dissection aortique (32). Celle-ci se fait généralement au niveau du sinus de Valsalva ou de la jonction sino-tubulaire, en échocardiographie ou IRM cardiaque (38). Cette

mesure est indexée par la taille des patientes en raison de leur petite taille (37). Chez l'adulte sain, on parle de dilatation aortique si le diamètre est supérieur à 3,5 cm et un avis chirurgical spécialisé est recommandé au-dessus de 5 cm. Dans le syndrome de Turner, il existe une dilatation si le diamètre aortique est mesuré à plus de 2 cm/m<sup>2</sup> et un avis chirurgical est demandé à partir de 2,5 cm/m<sup>2</sup> (38). La grossesse est déconseillée chez les femmes quand la mesure de l'aorte ascendante est supérieure à 2,5 cm/m<sup>2</sup> ou entre 2 cm/m<sup>2</sup> et 2,5 cm/m<sup>2</sup> avec un facteur de risque associé comme la bicuspidie ou la coarctation de l'aorte (4).

D'autres pathologies cardiaques acquises ont été décrites comme l'augmentation de l'incidence de l'AVC, des cardiopathies ischémiques, de l'HTA et de l'arythmie (32).

#### D. Pathologies auto-immunes

Les femmes atteintes du ST sont plus à risque de maladies auto-immunes, notamment les maladies thyroïdiennes auto-immunes, le diabète de type 1 et la maladie cœliaque. Il existe également un risque augmenté de colite ulcéreuse, de maladie de Crohn, de polyarthrite rhumatoïde juvénile, de psoriasis et de vitiligo (39). Cette auto-immunité est deux fois plus importante que dans la population générale féminine et quatre fois plus que dans la population masculine (40).

L'auto-immunité thyroïdienne est retrouvée dans 22 à 52 % des cas et survient plus fréquemment chez les femmes avec un isochromosome X (41). La fréquence du diabète de type 1 est multipliée par 11 chez les patientes avec un ST par rapport à la population générale (42). La prévalence de la maladie cœliaque est multipliée par deux dans les cinq premières années de vie et multipliée par cinq chez les patientes de plus de 10 ans au moment du diagnostic de maladie cœliaque (43).

Le mécanisme de cette augmentation de la fréquence des pathologies auto-immune est complexe, avec notamment le rôle de l'haplo-insuffisance du chromosome X, l'absence du facteur de transcription FoxP3, la production excessive de cytokines pro-inflammatoires (IL-6) ou la diminution des cytokines anti-inflammatoires (IL-10, TGF-β) (40).

### E. Pathologies rénales

Le rein en fer à cheval est la malformation rénale la plus commune, suivie de la duplicité du système collecteur. Il existe également des anomalies de rotation ou de malposition (44). La prévalence du rein en fer à cheval est proche de 30 % et est plus élevée chez les filles atteintes d'une monosomie 45,X. La mortalité secondaire aux malformations néphrologiques est faible, mais elles augmentent la morbidité et prédisposent au développement des infections urinaires, de la protéinurie et de l'hypertension artérielle (45).

L'échographie rénale et des voies urinaires est le meilleur outil diagnostique et est donc indispensable chez toutes les patientes (7,46).

### F. Pathologies hépatiques et métaboliques

Dans le syndrome de Turner, on observe 3 types d'atteintes hépatiques : les anomalies liées aux perturbations métaboliques comme la stéatose hépatique et la NASH (stéatohépatite non-alcoolique), les anomalies liées aux modifications architecturales comme l'hyperplasie nodulaire régénérative, l'hyperplasie nodulaire focale et la cirrhose, et les pathologies biliaires (47).

Une élévation des enzymes hépatiques est ainsi fréquemment rencontrée. Elle touche essentiellement les transaminases (ASAT, ALAT), la gamma-glutamyl-transférase (GGT), et la phosphatase alcaline (PAL), alors que la bilirubine reste normale. On estime sa prévalence à 36 %, avec une incidence annuelle sur 5 ans de 3,4 % (48).

La cirrhose fait partie des modifications architecturales. Sa fréquence est multipliée par 5 par rapport à la population générale (49). Ces modifications architecturales sont associées à des anomalies de la microcirculation vasculaire hépatique, probablement liées à des vaisseaux congénitaux anormaux. Il a été montré un effet bénéfique du THS sur ces modifications avec une normalisation des enzymes hépatiques (50).

La prévalence du syndrome métabolique est estimée autour de 4,7 % chez ces patientes (51) avec une fréquence plus élevée de surpoids, d'insulinorésistance et de diabète (47).

Des lésions biliaires ont également été rapportées, comme la cholangite sclérosante, la cholangite biliaire primitive (CBP), la paucité ductulaire et l'atrésie biliaire (47). Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont un facteur de risque connu pour la cholangite sclérosante primitive et celles-ci sont 2 à 10 fois plus présentes dans le ST (42).

### G. Pathologies otologiques

Les femmes atteintes d'un ST présentent davantage de pathologies otologiques par rapport à la population générale (52). En effet, dès la petite enfance, ces patientes souffrent d'otites moyennes aiguës et d'otites séro-muqueuses à répétition et développeront à l'âge adulte des pathologies chroniques de l'oreille moyenne (53). Ces pathologies vont provoquer une perte progressive de l'audition chez 10 à 47 % des femmes (52), allant de l'hypoacousie à la surdité nécessitant un appareillage (54).

Les variations anatomiques dont la dysfonction du palais mou et des trompes d'Eustache, les oreilles basses implantées ainsi qu'une nuque raccourcie contribuent à ces pathologies (53).

La perte d'audition est progressive au fil du temps et est détectable dès la petite enfance, d'où l'importance d'une évaluation de l'audition régulière chez les patientes atteintes du ST (52).

### H. Aspects neuropsychologiques et sociaux

Des difficultés sociales et neuropsychologiques sont fréquemment observées chez les adolescentes et les femmes atteintes du ST. On retrouve des difficultés à maintenir des relations sociales avec un risque accru d'isolement social (55).



Il existe également des déficits spécifiques dans les capacités visuelles spatiales et perceptuelles, la fonction de mémoire non verbale, la fonction motrice, la fonction exécutive, et les capacités attentionnelles (56). Il est important de tenir compte du risque accru de perte auditive lorsqu'un enfant présente ces difficultés (55).

### I. Pathologies dermatologiques

Un certain nombre de manifestations cutanées peuvent être observées dans le ST. Il a été constaté chez les patientes tunésiennes une augmentation du nombre de naevi pigmentaires, d'où un risque de mélanome augmenté (7,57).

Le lymphœdème est également fréquent dans le ST. Il peut être présent dès la naissance et persiste rarement après deux ans. Il se localise essentiellement au niveau du cou, appelé hygroma kystique, et au niveau des mains et des pieds (57).

D'autres manifestations comme une tendance aux cicatrices chéloïdes (7) ou des atteintes dermatologiques d'origine auto-immune comme le vitiligo, le psoriasis ou l'alopecie sont également retrouvées (39). Il est ainsi recommandé d'avoir une consultation annuelle chez le dermatologue (38).

## V. OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude est de comparer les données phénotypiques des patientes atteintes d'un ST aux 3 caryotypes principaux retrouvés dans notre cohorte : la monosomie 45,X, la mosaïque 45,X/46,XX et les anomalies de structure de l'X. Le but est aussi de montrer si une formule chromosomique est prédictive d'un phénotype clinique en particulier.

## MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, monocentrique, menée entre mars 2005 et janvier 2021, au sein du service de Gynécologie Endocrinienne de l'Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille. Les patientes consultaient pour un syndrome de Turner.

Les patientes adultes atteintes d'un syndrome de Turner et suivies dans ce service étaient incluses. Le diagnostic de syndrome de Turner était réalisé sur un caryotype lymphocytaire. Les critères d'exclusion étaient de ne pas connaître la formule du caryotype de la patiente.

Le phénotype clinique des patientes était évalué en consultation de suivi par un interrogatoire, un examen clinique ainsi que des examens complémentaires indiqués dans le bilan initial et de suivi du syndrome de Turner (**Annexes 1 et 2**).

A l'inclusion, la consultation comprenait un interrogatoire et un examen détaillés, qui ont permis de recueillir les données suivantes :

- L'âge, la taille, le poids avec calcul du BMI (selon la formule : poids (kilogrammes) / taille (mètres) au carré) et la surface corporelle (BSA) (selon la formule : racine carrée de taille (centimètres) x poids (kilogrammes) / 3600).
- Concernant le diagnostic du syndrome de Turner, la formule du caryotype était recueillie, l'âge de découverte du syndrome ainsi que son contexte, la prise ou non d'un traitement par hormone de croissance.
- Sur le plan gynécologique, la survenue d'une ménarche spontanée, l'antécédent de gonadectomie, la présence d'une IOP (définie comme précédemment citée (21)), l'obtention d'une grossesse spontanée, si la patiente a déjà bénéficié d'un don d'ovocyte et si celui-ci a permis d'aboutir à une grossesse, la survenue de fausse couche, d'une préservation de la fertilité.
- D'un point de vue social, il était demandé leur niveau d'étude et si les patientes étaient vierges ou non. Les patientes étaient considérées comme

ayant effectué des études supérieures si elles poursuivaient leurs études après l'obtention du baccalauréat.

- Concernant les pathologies associées au ST, ont été recueillies : la présence d'une anomalie à l'ostéodensitométrie osseuse (ostéopénie ou ostéoporose), l'existence de pathologies cardiaques à savoir une bicuspidie, une coarctation aortique, une HTA, la mesure du diamètre aortique à l'échographie, l'existence de malformations rénales notamment le rein en fer à cheval, l'existence d'une hypoacousie et/ou surdité et si celle-ci nécessite un appareillage, la présence de pathologies auto-immunes (diabète de type 1, hypothyroïdie, maladie cœliaque).

Au décours de la consultation, un bilan biologique était réalisé, soit au CHU de Lille, soit en laboratoire de ville, et comprenait :

- Une évaluation hépatique avec le dosage des transaminases (ASAT et ALAT), des phosphatases alcalines (PAL) et des GGT. Une perturbation du bilan hépatique était prise en compte lors d'une élévation supérieure à deux fois la normale des transaminases et/ou la présence d'une cholestase.
- Un bilan glucido-lipidique avec le dosage de la glycémie à jeun, du cholestérol total, du HDL-cholestérol, du LDL-cholestérol et des triglycérides. Il existait une perturbation du bilan glucido-lipidique devant la présence d'un diabète de type 2, d'une hypercholestérolémie et/ou d'une hypertriglycéridémie.
- Une évaluation de la fonction thyroïdienne avec un dosage de la TSH et des anticorps anti-TPO.
- Une recherche des anticorps anti-transglutaminases.
- Un dosage des gonadotrophines (FSH +/- LH), de l'estradiol et de l'AMH.

Avant 2016, le dosage au CHU de l'AMH était réalisé par le kit AMH-EIA immuno-enzymatique de deuxième génération fourni par Beckman Coulter Immunotech® (Villepinte, France), puis dès janvier 2016 par le dosage automatisé Access Dxi (B13127, Beckman Coulter®).

Le recueil de ces données a été réalisé par l'intermédiaire du dossier informatisé sur le logiciel SILLAGE et le logiciel JFIV, ainsi qu'avec le dossier au format papier de la patiente. Le dossier informatisé a permis de recueillir des données à l'âge pédiatrique des patientes, pour celles qui étaient suivies au sein du service de Pédiatrie de l'Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille. L'étude a été déclarée auprès de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

Des analyses à visée descriptive ont été utilisées pour analyser les résultats, ainsi que des comparaisons statistiques. Les variables quantitatives ont été décrites en médiane avec le 5<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentiles. Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les données phénotypiques des patientes ont été comparées selon les 3 groupes de l'étude, à savoir la monosomie 45,X, la mosaïque 45,X/46,XX et les anomalies de structure de l'X. Un test du Chi-deux (ou de Fisher exact) était utilisé pour les variables qualitatives et un test d'Anova pour les variables quantitatives. Des comparaisons post-hoc 2 à 2 ont été réalisées lorsque la p-value globale était inférieure à 5 % en appliquant la correction de Bonferroni. Le niveau de significativité a été fixé à 5 %.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel statistique IBM SPSS (Statistical Package for the Social Science, version 22) et également par l'unité de méthodologie biostatistique du CHU de Lille à l'aide du logiciel statistique SAS (SAS Institute, Cary, NC, version 9.4).

## RESULTATS

101 patientes atteintes d'un syndrome de Turner et suivies dans le service de Gynécologie Endocrinienne de l'Hôpital Jeanne de Flandre ont été incluses dans cette étude.

### **I. DONNEES PHENOTYPIQUES DES PATIENTES DE LA COHORTE**

Les caractéristiques cliniques de la population sont présentées dans le **Tableau 2**.

Concernant le diagnostic, l'âge médian de découverte est de 12 ans [0 – 31]. La **figure 3** et la **figure 4** représentent la répartition de la population en fonction du contexte et de la période du diagnostic du ST.

Chez les 31 receveuses d'un don d'ovocyte, une ou plusieurs grossesses sont survenues chez 19 d'entre elles, soit 61,2 %. Il existait un taux de fausses couches de 9,9 %, toutes grossesses confondues (spontanées ou par don d'ovocytes).

Parmi les pathologies associées au ST et non détaillées dans le tableau 1, on retrouvait d'autres anomalies cardiaques, telles que le retour veineux pulmonaire anormal et des pathologies valvulaires chez 6,9 % des patientes. D'autres pathologies rénales, en dehors du rein en fer à cheval, étaient retrouvées chez 5 % des patientes. Il s'agissait de duplicité urétérale, de malposition rénale ou de l'existence d'un rein surnuméraire.

L'hypoacousie et/ou la surdité étaient présentes chez 22,9 % des femmes, dont 3 étaient appareillées, soit 13 % des patientes.

Concernant les anomalies à la densitométrie osseuse (ostéopénie et/ou ostéoporose), elles touchaient 31 patientes de la cohorte, soit 31 %. Pour 19 d'entre elles, il s'agissait d'ostéopénie, soit 61 % des anomalies retrouvées à l'ostéodensitométrie. Pour les 12 autres patientes, il s'agissait d'ostéoporose.

Toutes les patientes ayant bénéficié d'une gonadectomie avaient une formule chromosomique comportant du matériel Y. Il s'agissait d'une chirurgie prophylactique, comme décrit ci-dessus.

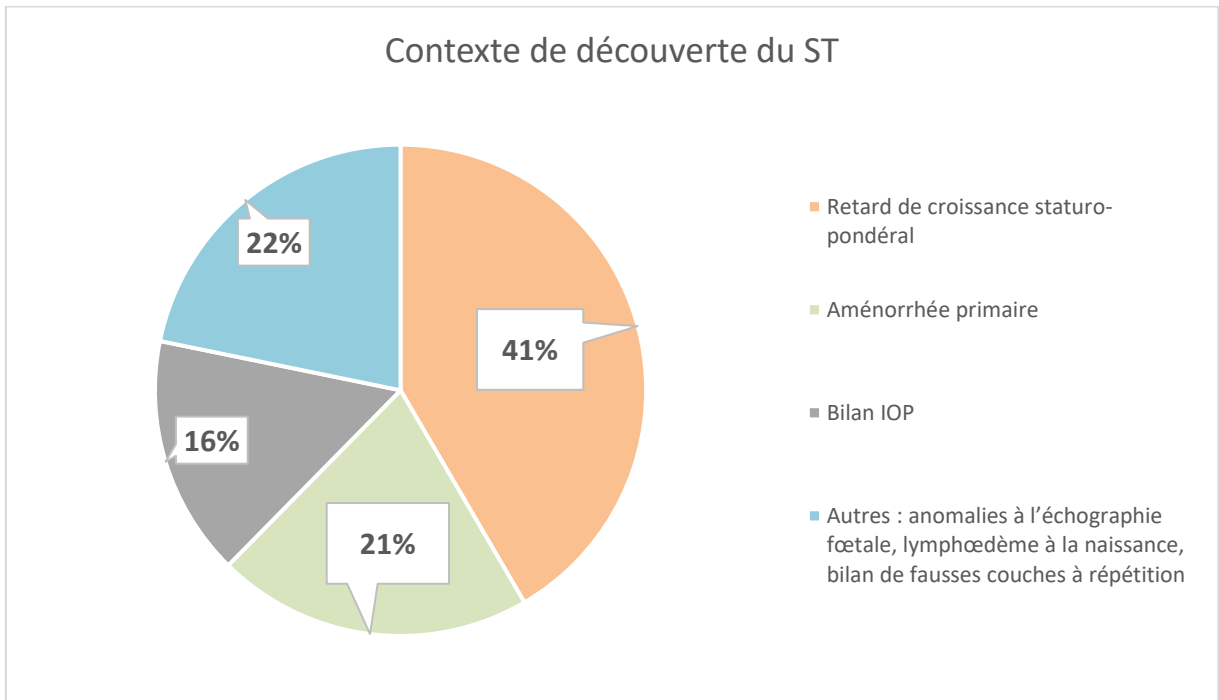
Il n'a pas été observé de cancer dermatologique dans la cohorte.

**Tableau 2.** Caractéristiques cliniques de la population

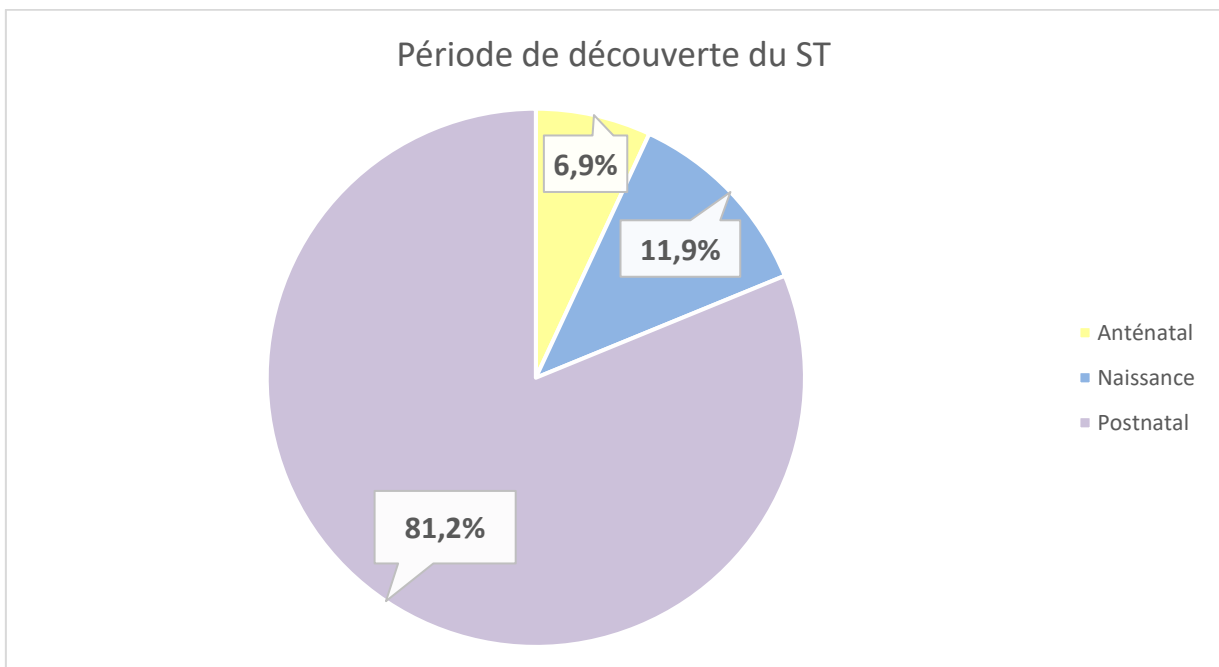
<b>Caractéristiques cliniques de la population</b>			
	<i>Médiane</i>	<i>Nombre / Nombre total</i>	<i>%</i>
<b>Âge à l'inclusion (ans)</b>	30 [18 – 49]		
<b>Âge au diagnostic (ans)</b>	12 [0 – 31]		
<b>Taille (cm)</b>	152 [140 – 165]		
<b>Poids (kg)</b>	55 [40 – 83]		
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23,5 [19,2 – 33,7]		
<b>BSA (m<sup>2</sup>)</b>	1,55 [1,27 – 2]		
<b>Etudes supérieures</b>		60/99	60 %
<b>Virginité</b>		24/101	23,7 %
<b>Traitement par GH</b>		70/99	70 %
<b>Ménarche spontanée</b>		30/101	29,7 %
<b>Gonadectomie</b>		8/101	7,9 %
<b>IOP</b>		76/98	77,5 %
<b>AMH indosable</b>		83/99	83,8 %
<b>Grossesse spontanée</b>		4/101	3,9 %
<b>Receveuse don d'ovocyte</b>		31/101	30 %
<b>Préservation fertilité</b>		2/101	1,9 %
<b>HTA</b>		3/101	2,9 %
<b>Bicuspidie</b>		20/101	19,9 %
<b>Coarctation aortique</b>		7/101	6,9 %
<b>Diamètre aortique échographie (mm)</b>	26 [21,5 – 33,5]		
<b>Index aortique (mm/m<sup>2</sup>)</b>	17 [13,6 – 22,1]		
<b>Dilatation aortique</b>		8/101	7,9 %
<b>Rein fer à cheval</b>		8/101	7,9 %
<b>Hypoacousie / Surdit�</b>		23/101	22,9 %
<b>Hypothyroïdie</b>		39/101	38,9 %
<b>Maladie cœliaque</b>		2/101	1,9 %
<b>Diabète de type 1</b>		1/101	0,9 %
<b>Perturbation bilan glucido-lipidique</b>		16/101	15,9 %
<b>Perturbation bilan hépatique</b>		43/101	42,9 %
<b>Ostéopénie / Ostéoporose</b>		31/100	31 %

*BMI = Body Mass Index ; BSA = Body Surface Area ; GH = Growth Hormon ; IOP = Insuffisance Ovarienne Prématurée ; AMH = Anti-Müllerian Hormon; HTA = Hypertension Arterielle.*

**Figure 3.** Répartition en fonction du contexte de découverte du ST



**Figure 4.** Répartition en fonction de la période de découverte du ST





## II. DONNEES GENETIQUES DES PATIENTES DE LA COHORTE

### A. Population totale

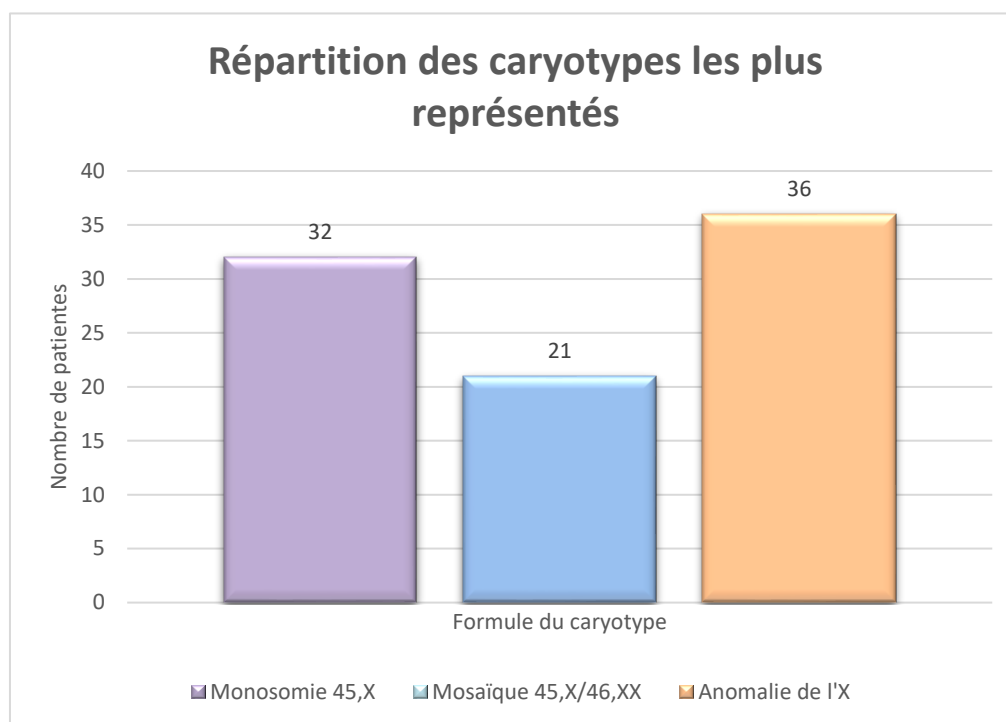
Les caractéristiques génétiques de la population sont représentées dans le **Tableau 3**. Dans notre cohorte, on retrouvait une monosomie complète 45,X chez 32 patientes, soit 31,6 % des patientes et une mosaïque 45,X/46XX chez 21 patientes, soit 20,7 % de la cohorte. Parmi les anomalies de structure l'X, 16,8 % des formules était un isochromosome de l'X et 3,9 % un anneau de l'X. Du matériel chromosomique Y était retrouvé chez 7,9 % des patientes. 3,9 % des formules contenaient un triple X. D'autres anomalies de structure de l'X, telles que des délétions, des duplications et des chromosomes dicentriques étaient retrouvées chez 14,8 % des patientes.

**Tableau 3.** Caractéristiques génétiques de la cohorte

	<i>Nombre / Nombre total</i>	<i>%</i>
<b>Monosomie 45 ,X</b>	32/101	31,6 %
<b>Mosaïque 45X/46,XX</b>	21/101	20,7 %
<b>Isochromosome de l'X</b>	17/101	16,8 %
<b>Matériel chromosomique Y</b>	8/101	7,9 %
<b>Anneau de l'X</b>	4/101	3,9 %
<b>Formule contenant une triple X (45,X/47,XXX ; 45,X/46,XX/47,XXX)</b>	4/101	3,9 %
<b>Autres anomalies de l'X</b>	15/101	14,8 %

### B. Population la plus représentée

Face aux effectifs réduits de certaines formules génétiques, 3 groupes de patientes ont été formés selon les caryotypes les plus représentés (**Figure 5**). Il s'agissait de la monosomie 45,X chez 32 patientes, la mosaïque 45,X/46XX chez 21 patientes et les anomalies de structure de l'X chez 36 patientes. Parmi les anomalies de l'X, ont été regroupés les isochromosomes de l'X, les anneaux de l'X, mais également les délétions, les duplications et les chromosomes dicentriques. Les analyses statistiques ont été effectuées sur ces 89 patientes. Les formules génétiques contenant du matériel Y et un triple X ont donc été exclues.

**Figure 5.** Répartition des 3 caryotypes les plus représentés de la cohorte

### **III. DESCRIPTION DES DONNEES PHENOTYPIQUES DES PATIENTES SELON LES 3 CARYOTYPES LES PLUS REPRESENTES**

Les caractéristiques cliniques ont été analysées selon les 3 formules les plus représentées dans notre cohorte : la monosomie 45,X, la mosaïque 45,X/46XX et les anomalies de structure l'X et sont représentées dans le **tableau 4**.

L'âge médian à l'inclusion était de 29 ans [17-50] dans le groupe monosomie de l'X, 37 ans [19-63] dans le groupe mosaïque 45,X/46,XX et 29 ans [17-43] dans le groupe anomalies de l'X.

Concernant les anomalies de l'X, parmi les 16 patientes présentant une hypothyroïdie, 14 d'entre elles présentaient un isochromosome de l'X, soit 87,5 % des patientes de ce groupe. Le seul cas de maladie cœliaque de ce groupe était également retrouvé chez une patiente avec un isochromosome de l'X.

Pour ce qui est des études supérieures, aucune des patientes avec un chromosome X en anneau n'en avaient réalisé.

Les seuls cas de grossesse spontanée et d'HTA, dans le groupe anomalies de l'X, étaient retrouvés chez une patiente avec un isochromosome de l'X et une délétion de l'X respectivement.

Deux patientes ont bénéficié d'une préservation de la fertilité, une dans le groupe mosaïque 45,X/46,XX et une dans le groupe anomalies de l'X.

A noter que dans le groupe mosaïque 45,X/46,XX, une patiente avait une AMH supérieure à 35 pmol/L dans un contexte de SOPK.

#### **IV. COMPARAISON DES DONNEES PHENOTYPIQUES SELON LES 3 CARYOTYPES LES PLUS REPRESENTES**

L'analyse comprenait 89 patientes. Les différences statistiques observées sont détaillées dans le **tableau 4**.

L'âge au diagnostic du ST était significativement plus bas pour la monosomie 45,X que pour la mosaïque 45,X/46XX, avec un âge respectif de 8 ans et 15 ans ( $p < 0,01$  après correction de Bonferroni). Cette différence significative existait également entre la monosomie 45,X et les anomalies de l'X (8 ans contre 13 ans respectivement ;  $p = 0,019$  après correction de Bonferroni).

Sur le plan des données anthropométriques, la surface corporelle (BSA) était sensiblement plus petite pour les patientes avec une monosomie 45,X versus une mosaïque 45,X/46XX (1,48 m<sup>2</sup> contre 1,63 m<sup>2</sup>,  $p = 0,031$  après correction de Bonferroni).

Le traitement par hormone de croissance est significativement plus fréquent dans le groupe monosomie 45,X comparé au groupe mosaïque 45,X/46XX et au groupe anomalies de l'X (93,5 %, 57,1 % et 61,1 % respectivement ;  $p = 0,012$  et  $p = 0,006$  respectivement après correction de Bonferroni).

La ménarche spontanée était significativement moins fréquente dans le groupe monosomie 45,X que dans le groupe mosaïque 45,X/46XX (6,3 % contre 38,1 % ;  $p = 0,027$  après correction de Bonferroni). Cette différence est également significative entre la monosomie 45,X et les anomalies de l'X où 38,9 % des patientes ont présenté des ménarches spontanées ( $p = 0,0045$  après correction de Bonferroni). Concernant la comparaison du taux d'AMH, il n'existait plus de différence significative après correction par Bonferroni.

Pour les pathologies cardiaques, dans le groupe monosomie, la mesure de la dilatation aortique (indexée à la taille) était sensiblement plus élevée que dans le groupe mosaïque 45,X/46,XX (18 mm/m<sup>2</sup> versus 16,9 mm/m<sup>2</sup> ;  $p = 0,041$  après correction de Bonferroni).

Les 3 groupes ne différaient pas concernant les autres données phénotypiques. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre la mosaïque 45,X/46XX et les anomalies de l'X.

**Tableau 4.** Description et comparaison des données phénotypiques en fonction des caryotypes

	Monosomie 45,X	Mosaïque 45,X/46,XX	Anomalies de l'X	p-value <sup>a</sup>
Âge au diagnostic (ans)	8 [0 – 16] <sup>b,c</sup>	15 [0 – 56] <sup>b</sup>	13 [0 – 28] <sup>c</sup>	< 0,01*
Taille (cm)	150 [137,9 – 158,3]	152 [141,1 – 169,9]	153 [140,6 – 165,4]	0,1
Poids (kg)	50,5 [35,6 – 87,4]	60 [40,6 – 100,4]	55 [41,6 – 84,8]	0,066
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,5 [17,7 – 36,4]	25,2 [19,7 – 36,9]	23,5 [19,8 – 32,5]	0,230
BSA (m <sup>2</sup> )	1,48 [1,19 – 2] <sup>b</sup>	1,63 [1,28 – 2,22] <sup>b</sup>	1,56 [1,30 – 2,01]	0,034*
Etude supérieure	53,1 %	60 %	68,6 %	0,20
Virginité	28,1 %	14,3 %	30,6 %	0,37
Traitement par GH	93,5 % <sup>b,c</sup>	57,1 % <sup>b</sup>	61,1 % <sup>c</sup>	0,003*
Ménarche spontanée	6,3 % <sup>b,c</sup>	38,1 % <sup>b</sup>	38,9 % <sup>c</sup>	0,004*
IOP	84,4 %	66,7 %	75,8 %	0,32
AMH indosable	90,6 %	61,9 %	85,3 %	0,033*
Receveuse don d'ovocyte	25 %	38 %	27,7 %	0,57
Grossesse spontanée	3,1 %	14,3 %	2,8 %	–**
HTA	6,3 %	0 %	2,8 %	–**
Bicuspidie	34,4 %	9,5 %	13,9 %	0,056
Coarctation aortique	12,5 %	0 %	5,6 %	–**
Diamètre aortique échographique (mm)	27 [20 – 39]	26,5 [22 – 30]	26 [22 – 33,5]	0,445
Index aortique (mm/m <sup>2</sup> )	18 [13,2 – 27,9] <sup>b</sup>	16,9 [13,6 – 18,2] <sup>b</sup>	16,8 [12,5 – 21]	0,033*
Dilatation aortique	15,6%	9,5%	5,6%	–**
Rein en fer à cheval	15,6 %	4,8 %	5,6 %	0,40
Hypoacousie / Surdité	34,4 %	19 %	16,7 %	0,24
Hypothyroïdie	37,5 %	33,3 %	44,4 %	0,69
Maladie cœliaque	3,1 %	0 %	2,8 %	–**
Diabète de type 1	0 %	4,8 %	0 %	–**
Perturbation bilan glucido-lipidique	9,4 %	28,6 %	11,1 %	0,16
Perturbation bilan hépatique	56,3 %	28,6 %	38,9 %	0,11
Ostéopénie / Ostéoporose	28,1 %	42,9 %	25,7 %	0,37

Les valeurs sont exprimées en médianes [5<sup>ème</sup>, 95<sup>ème</sup> percentiles] et en pourcentage.

BMI = Body Mass Index ; BSA = Body Surface Area ; GH = Growth Hormon ; IOP = Insuffisance Ovarienne Prématuurée ; AMH = Anti-Müllerian Hormon ; HTA = Hypertension Artérielle.

\*Résultats significatifs

\*\* Tests non réalisables car effectif insuffisant

<sup>a</sup> p-value pour la comparaison globale entre les trois groupes

<sup>b,c</sup> Un exposant similaire identifie des comparaisons post-hoc par paires significatives après la correction de Bonferroni

## DISCUSSION

Cette étude démontre que pour les patientes atteintes d'un syndrome de Turner avec une monosomie 45,X, le phénotype semble plus sévère. En effet, la fréquence des données et des pathologies étudiées est globalement supérieure dans la monosomie 45,X par rapport aux autres caryotypes. Les études précédemment réalisées s'accordent également pour affirmer que les monosomies 45,X présentent des phénotypes plus bruyants que les autres caryotypes (9,17,58–60). Ces résultats permettraient de supposer une implication du taux de cellules 45,X dans la sévérité et la fréquence des pathologies associées au ST. Par ailleurs, il existe peu d'études à ce jour ayant évalué le phénotype complet des patientes atteintes d'un ST sur de larges cohortes (17,58–60). En effet, la plupart des études analysaient uniquement l'une des atteintes rencontrées dans le ST comme les atteintes cardio-vasculaires, l'IOP ou les anomalies auto-immunes par exemple.

En ce qui concerne la répartition des données génétiques de notre population, on retrouvait une distribution des caryotypes semblable aux autres études, en dehors de la monosomie 45,X et de l'isochromosome X (2,4,9). Le taux d'isochromosome X, était en effet plus important dans notre étude : 16,8 %, contre 10 % décrit précédemment (4). Le taux de monosomie 45,X était quand à lui plus bas que les taux généralement décrits dans la littérature, 31,6 % versus 40-50 % (4). Ce taux plus bas de monosomie pourrait être expliqué par le fait que, notre étude ayant été réalisée dans un service adulte, certaines patientes ont été diagnostiquées plus tardivement, lors d'un bilan d'IOP par exemple. Cette découverte plus tardive pourrait être associée à un phénotype moins sévère avec un taux plus bas de monosomie 45,X complète.

Dans notre étude, l'âge au diagnostic était significativement plus bas dans le groupe monosomie 45,X (8 ans) que dans les groupes mosaïque 45,X/46,XX et les anomalies de l'X. L'âge médian au diagnostic était alors de 15 ans et 13 ans respectivement. Cette différence d'âge au diagnostic est concordante avec les résultats retrouvés dans d'autres études. Selon Stocholm et al. (59), le ST était diagnostiqué à 13,3 ans en cas de monosomie 45,X contre 19,1 ans pour les autres caryotypes.

Pour nos patientes, le diagnostic de ST était essentiellement posé dans la petite enfance ou à l'âge adulte (81,2 % des patientes). On retrouve tout de même un diagnostic anténatal pour 6,9 % d'entre elles, lors du suivi échographique obstétrical. Une étude anglaise a montré que le diagnostic était anténatal pour 10 % des patientes (61).

Concernant la prise d'hormone de croissance, on retrouvait dans notre cohorte que la prise du traitement était significativement plus fréquente dans le groupe monosomie 45,X que pour la mosaïque 45,X/46XX et les anomalies de l'X. Cette différence pouvant s'expliquer par le fait que le diagnostic de ST étant plus précoce en cas de monosomie, la surveillance de la croissance serait plus rigoureuse, avec une initiation d'un traitement par GH de façon adaptée et optimale.

Les patientes atteintes d'une monosomie 45,X présentaient une taille finale inférieure de 3 cm par rapport aux patientes avec anomalies de l'X, 150 cm versus 153 cm respectivement. Malgré l'absence de significativité retrouvée, nos résultats sont en adéquation avec une étude de El-Mansoury et al. (62) qui mettait en évidence une corrélation négative entre la taille et la sévérité du syndrome de Turner. Les patientes avec une monosomie 45,X complète seraient plus petites que les autres patientes et présenteraient une taille finale inférieure malgré la prise d'un traitement par GH plus précoce et plus fréquent.

Par ailleurs, dans notre étude, nous avons également recueilli la surface corporelle des patientes. Nous avons pu mettre en évidence que la surface corporelle des patientes du groupe monosomie était significativement plus petite comparée aux groupes mosaïque 45,X/46,XX et les anomalies de l'X. On retrouvait une surface corporelle à 1,48 m<sup>2</sup> pour les monosomies contre 1,63 m<sup>2</sup> et 1,58 m<sup>2</sup> pour les mosaïques et anomalies de l'X respectivement. En pratique, cette surface corporelle est indispensable pour les mesures du diamètre aortique. En effet, comme décrit ci-dessus, cette mesure doit être indexée à la taille des patientes atteintes d'un ST, du fait de leur petite taille, pour ne pas surestimer leur dilatation aortique (37).

En ce qui concerne la fonction ovarienne, la ménarche était spontanée pour 6,3 % des patientes du groupe monosomie 45,X versus 38,1 % et 38,9 % pour la mosaïque 45,X/46XX et les anomalies de l'X respectivement. Cette différence significative a été également retrouvée dans d'autres études où la fréquence des pubertés complètes spontanées était plus élevée en cas de mosaïcisme qu'en cas de monosomie 45,X complète (63).

Aussi, on retrouve dans notre étude que l'IOP était plus fréquente pour les patientes 45,X (84,4 %) que dans les mosaïques 45,X/46XX et les anomalies de l'X. Les patientes avec mosaïque 45,X/46XX étaient les moins atteintes, avec 66,7 % des patientes. Cependant, aucune différence statistique n'a pu être démontrée entre nos 3 groupes. Des résultats similaires étaient retrouvés précédemment, Sybert et al. (17) observaient une IOP chez 78 % des patientes, et plus particulièrement dans 90 % en cas de monosomie 45,X et 60 % en cas de mosaïques 45,X/46,XX.

En ce qui concerne le dosage de l'AMH, nous avons regardé le pourcentage de patientes présentant un taux d'AMH indétectable. Il a été démontré que le taux sérique d'AMH était étroitement corrélé au nombre de petits follicules antraux vus à l'échographie et que l'AMH était un marqueur fiable du stock de follicules ovariens (64). Dans notre étude, il existait une différence significative entre nos trois groupes, qui n'était plus retrouvée après correction de Bonferroni. Malgré l'absence de significativité, ce résultat nous amène à penser que chez les patientes présentant une monosomie 45,X complète, un taux sérique d'AMH détectable et dosable était moins fréquent que pour les autres caryotypes. Dans ce sens, Hamza et al. (65) ont montré que les taux d'AMH les plus élevés étaient chez patientes présentant une mosaïque 45,X/46XX et que les taux les plus faibles étaient chez les monosomie 45,X avec un taux de 1,6 ng/ml versus 2,8 ng/ml respectivement.

Pour les pathologies cardiaques, la fréquence des données étudiées (HTA, bicuspidie, coarctation aortique et dilatation aortique) étaient augmentée en cas de monosomie 45,X. Ce résultat est en adéquation avec la littérature à ce jour (32,36,60,66). Toutefois, dans notre étude, aucune différence significative n'a été retrouvée entre nos 3 groupes en dehors de la mesure du diamètre aortique (indexée à la taille). Les patientes avec monosomie 45,X complète avaient sensiblement des



mesures plus élevées que dans les 2 autres groupes. Par ailleurs, aucune HTA ni coarctation n'ont été identifiées dans le groupe mosaïque 45,X/46XX. Dans leur étude, Noordman et al. (67) ont démontré que le lymphœdème fœtal était plus fréquent en cas de monosomie 45,X. Ce lymphœdème fœtal serait donc une des principales causes expliquant les pathologies cardiaques congénitales plus fréquentes en cas de monosomie 45,X (68).

Pour notre cohorte, en ce qui concerne les pathologies rénales, et notamment le rein en fer à cheval, elles étaient plus fréquemment retrouvées dans le groupe monosomie 45,X que dans les autres groupes. Dans leur étude, Flynn et al. (69) ont également mis en évidence que les anomalies rénales étaient plus fréquentes en cas de monosomie 45,X versus les caryotypes en mosaïque.

L'auto-immunité était représentée dans notre cohorte par l'hypothyroïdie, le diabète de type 1 et la maladie cœliaque. Concernant l'hypothyroïdie, les patientes les plus touchées étaient celles avec une anomalie de l'X, et plus particulièrement les patientes avec un isochromosome de l'X. Dans la littérature, on retrouve que l'auto-immunité est moins fréquente dans les mosaïques 45,X/46XX et touchent d'avantage les patientes avec un isochromosome de l'X. Elsheikh et al. (41) 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 plus de risque de présenter une hypothyroïdie franche nécessitant un traitement substitutif. Par ailleurs, pour notre étude, il existait 2 cas de maladie cœliaque. Elle touchait une patiente avec monosomie et une patiente avec un isochromosome de l'X. Le seul cas de diabète de type 1 de la cohorte était rencontré dans le groupe mosaïque 45,X/46,XX.

Dans notre étude, l'hypoacousie et la surdité étaient environ 2 fois plus fréquentes dans le groupe monosomie que dans les deux autres groupes, avec 34,4 % des patientes. Les 3 patientes appareillées de notre cohorte faisaient ainsi parties du groupe monosomie. L'étude de Stenberg et al. (53) mettait également en évidence la fréquence plus élevée de ces pathologies en cas de monosomie 45,X.

Concernant les anomalies à l'ostéodensitométrie (ostéopénie ou ostéoporose), on retrouve dans notre étude un résultat surprenant avec une prévalence plus importante chez les patientes avec une mosaïque 45,X/46,XX. L'association entre l'hormonothérapie substitutive et l'ostéoporose chez les femmes atteintes d'un ST a été explorée précédemment. L'importance de la thérapie hormonale substitutive en prévention de l'ostéoporose est maintenant bien établie (70). Nakamura et al. (71) ont démontré que les patientes recevant un traitement hormonal substitutif précoce avaient moins de perturbation à la DMO par rapport au groupe où le traitement était initié plus tardivement. Nos résultats pourraient être ainsi expliqués par le fait que les patientes avec mosaïque 45,X/46XX, ayant un diagnostic du ST plus tardif, l'initiation d'un traitement hormonal substitutif se fait également plus tardivement entraînant ainsi plus d'anomalies osseuses.

D'un point de vue social, il n'existait aucune différence significative entre nos 3 groupes concernant la réalisation d'études supérieures. Cependant, dans la littérature, il a été observé une prévalence de retard mental supérieure pour les patientes avec un chromosome X en anneau (72). Dans ce sens, on peut noter qu'aucune patiente de notre cohorte avec un chromosome X en anneau n'avait fait d'études supérieures. D'autre part, aucune différence n'était observée concernant la virginité des patientes. Stochholm et al. (73) avaient montré dans leur étude socio-économique, tout caryotype confondu, que les patientes avec un ST avaient moins de partenaires.

Le bilan hépatique et le bilan glucido-lipidique reflétaient dans notre étude les pathologies hépatiques et métaboliques retrouvées dans le ST. La prévalence des perturbations hépatiques était plus élevée en cas de monosomie et touchaient plus d'une femme sur deux, contrairement aux perturbations glucido-lipidique qui touchaient davantage les mosaïques 45,X/46,XX. Dans la littérature, il a été observé que les pathologies hépatiques concernent le plus souvent les monosomies (48).

Le principal point fort de notre étude est l'évaluation du phénotype complet des patientes atteintes d'un syndrome de Turner.

Une des principales limites de notre étude est le nombre restreint de patientes. Un effectif plus important permettrait d'augmenter la puissance statistique de l'étude, et ainsi de réaliser certains tests statistiques non réalisables avec un tel effectif. De plus, du fait du nombre limité de patientes dans notre étude, nous avons fait le choix de regrouper nos patientes en 3 groupes principaux, excluant alors celles présentant un caryotype avec du matériel Y et un triple X de nos tests statistiques.

De plus, il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique. Il faut souligner que le service de gynécologie endocrinienne du CHU de Lille est un centre de référence dans la prise en charge du syndrome de Turner. Il peut donc également exister un biais de sélection dans le recrutement de nos patientes.

Pour finir, comme décrit ci-dessus, les patientes bénéficiaient lors de leur suivi d'un bilan sanguin. Le bilan glucido-lipidique nécessitant d'être à jeun, il était souvent réalisé dans un laboratoire de ville, près du domicile des patientes. Cela soulève donc la problématique de la reproductibilité.

## CONCLUSION

Le syndrome de Turner constitue la pathologie chromosomique la plus fréquente chez la femme. Il regroupe comme décrit ci-dessus, un ensemble très polymorphe de caryotypes et de phénotypes cliniques avec une sévérité dans les atteintes très variable.

A ce jour, les différentes études ainsi que les résultats de notre étude, se réunissent pour dire que les patientes atteintes d'une monosomie 45,X complète, sur caryotype lymphocytaire, présentent un phénotype globalement plus sévère que les autres caryotypes. Cependant, il est très difficile au moment du diagnostic ou du suivi de prévoir l'évolution des différentes atteintes du syndrome de Turner et d'estimer leur sévérité.

La question que soulèvent ces différents résultats serait de savoir si la surveillance des comorbidités devrait vraiment être différente en fonction du caryotype de la patiente. En outre, il est légitime de se demander si ces connaissances permettraient réellement d'anticiper l'évolution de la pathologie et d'optimiser la prise en charge des patientes selon leur caryotype.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Wiedemann H-R, Glatzl J. Follow-up of Ullrich's original patient with "Ullrich-Turner" syndrome. *Am J Med Genet.* 1991;41(1):134-6.
2. Pienkowski C, Tauber M. *Le syndrome de Turner.* Paris; Berlin; Heidelberg: Springer; 2009.
3. Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 1 août 2007;76(3):405-10.
4. 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. *European Journal of Endocrinology.* sept 2017;177(3):G1-70.
5. Álvarez-Nava F, Lanes R. Epigenetics in Turner syndrome. *Clin Epigenet.* déc 2018;10(1):45.
6. Zhong Q, Layman LC. Genetic considerations in the patient with Turner syndrome—45,X with or without mosaicism. *Fertility and Sterility.* oct 2012;98(4):775-9.
7. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *The Lancet.* juill 2001;358(9278):309-14.
8. Trovó de Marqui AB. [Turner syndrome and genetic polymorphism: a systematic review]. *Rev Paul Pediatr.* sept 2015;33(3):364-71.
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. Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med.* janv 2010;12(1):52-5.
11. Zhong Q, Layman LC. Genetic considerations in the patient with Turner syndrome—45,X with or without mosaicism. *Fertility and Sterility.* oct 2012;98(4):775-9.
12. Viuff M, Skakkebaek A, Nielsen MM, Chang S, Gravholt CH. Epigenetics and genomics in Turner syndrome. *Am J Med Genet.* mars 2019;181(1):125-32.
13. Zinn AR, Ross JL. Turner syndrome and haploinsufficiency. *Current Opinion in Genetics & Development.* juin 1998;8(3):322-7.
14. Ravel C, Siffroi J-P. [Y chromosome structural abnormalities and Turner's syndrome]. *Gynecol Obstet Fertil.* juin 2009;37(6):511-8.

15. Ellison J. PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome. *Human Molecular Genetics*. 1 août 1997;6(8):1341-7.
16. 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.
17. Sybert VP, McCauley E. Turner's Syndrome. *N Engl J Med*. 16 sept 2004;351(12):1227-38.
18. Leppig KA, Distèche CM. Ring X and Other Structural X Chromosome Abnormalities: X Inactivation and Phenotype. *Semin Reprod Med*. 2001;19(02):147-58.
19. A. Graff, S. Christin-Maitre. *Insuffisance Ovarienne Précoce*. EMC Gynécologie. 2018;
20. Pienkowski C, Menendez M, Cartault A, Lorenzini F, Lesourd F, Tauber M. [Turner's syndrome and procreation. Ovarian function and Turner's syndrome]. *Gynecol Obstet Fertil*. oct 2008;36(10):1030-4.
21. 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. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. déc 2016;29(6):542-50.
22. Modi DN. Accelerated germ cell apoptosis in sex chromosome aneuploid fetal human gonads. *Molecular Human Reproduction*. 1 avr 2003;9(4):219-25.
23. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. mai 2016;31(5):926-37.
24. Bakalov VK, Shawker T, Ceniceros I, Bondy CA. Uterine Development in Turner Syndrome. *The Journal of Pediatrics*. nov 2007;151(5):528-531.e1.
25. 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*. 1 juin 2005;135A(2):150-4.
26. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 24 janv 2007 [cité 28 mai 2021]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003887.pub2>
27. Ranke MB, Grauer M-L. Adult Height in Turner Syndrome: Results of a Multinational Survey 1993. *Horm Res*. 1994;42(3):90-4.
28. Blunden C, Nasomyont N, Backeljauw P. Growth Hormone Therapy for Turner Syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev*. sept 2018;16(Suppl 1):80-90.
29. Oliveira CS, Alves C. The role of the SHOX gene in the pathophysiology of Turner syndrome. *Endocrinol Nutr*. oct 2011;58(8):433-42.

30. Binder G. Short Stature due to SHOX Deficiency: Genotype, Phenotype, and Therapy. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(2):81-9.
31. Rongen-Westerlaken C, Wit JM. [Turner syndrome: a virtually certain indication for growth hormone treatment]. *Tijdschr Kindergeneeskd.* oct 1992;60(5):155-63.
32. Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular Phenotype in Turner Syndrome—Integrating Cardiology, Genetics, and Endocrinology. *Endocrine Reviews.* 1 oct 2012;33(5):677-714.
33. Sachdev V, Matura LA, Sidenko S, Ho VB, Arai AE, Rosing DR, et al. Aortic Valve Disease in Turner Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology.* mai 2008;51(19):1904-9.
34. Vriend JWJ, Mulder BJM. Late complications in patients after repair of aortic coarctation: implications for management. *International Journal of Cardiology.* juin 2005;101(3):399-406.
35. 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.
36. 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.
37. Bondy CA. Congenital Cardiovascular Disease in Turner Syndrome: Aortic Aneurysm, Aortic Coarctation, Aortic Dissection. *Congenital Heart Disease.* 18 janv 2008;3(1):2-15.
38. HAS. Protocole national de diagnostic et de soins - Syndrome de Turner - HAS [Internet]. 2008. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pnds\\_turner\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pnds_turner_web.pdf)
39. Jørgensen KT, Rostgaard K, Bache I, Biggar RJ, Nielsen NM, Tommerup N, et al. Autoimmune diseases in women with Turner's Syndrome. *Arthritis & Rheumatism.* 25 févr 2010;62(3):658-66.
40. Gawlik AM, Berdej-Szczot E, Blat 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;9:307.
41. Elsheikh M, Wass JAH, Conway GS. Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome-the association with karyotype: Thyroid disease in Turner's syndrome. *Clinical Endocrinology.* août 2001;55(2):223-6.
42. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner Syndrome. *Journal of Clinical Epidemiology.* févr 1998;51(2):147-58.
43. Mårild K, Størdal K, Hagman A, Ludvigsson JF. Turner Syndrome and Celiac Disease: A Case-Control Study. *Pediatrics.* févr 2016;137(2):e20152232.

44. Bilge I, Kayserili H, Emre S, Nayir A, Sirin A, Tukul T, et al. Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children. *Pediatric Nephrology*. 27 sept 2000;14(12):1111-4.
45. Di Pinto D, Balestracci A, Dujovne N, de Palma I, Adragna M, Delgado N. [Nephrourologic pathology in girls with Turner syndrome]. *Arch Argent Pediatr*. août 2010;108(4):353-7.
46. Chang P, Tsau YK, Tsai WY, Tsai WS, Hou JW, Hsiao PH, et al. Renal malformations in children with Turner's syndrome. *J Formos Med Assoc*. oct 2000;99(10):796-8.
47. Roulot D. Liver involvement in Turner syndrome. *Liver Int*. janv 2013;33(1):24-30.
48. 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. *Clinical Endocrinology*. mars 2008;68(3):485-90.
49. Roulot D, Degott C, Chazouillères O, Oberti F, Calès P, Carbonell N, et al. Vascular involvement of the liver in Turner's syndrome. *Hepatology*. janv 2004;39(1):239-47.
50. Gravholt CH, Poulsen HE, Ott P, Christiansen JS, Vilstrup H. Quantitative liver functions in Turner syndrome with and without hormone replacement therapy. *eur j endocrinol*. juin 2007;156(6):679-86.
51. 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.
52. Dhooge IJM, De Vel E, Verhoye C, Lemmerling M, Vinck B. Otologic Disease in Turner Syndrome: *Otology & Neurotology*. mars 2005;26(2):145-50.
53. Stenberg AE, Nylén O, Windh M, Hultcrantz M. Otological problems in children with Turner's syndrome. *Hearing Research*. oct 1998;124(1-2):85-90.
54. Kubba H, Smyth A, Wong SC, Mason A. Ear health and hearing surveillance in girls and women with Turner's syndrome: recommendations from the Turner's Syndrome Support Society. *Clin Otolaryngol*. juin 2017;42(3):503-7.
55. Hutaff-Lee C, Bennett E, Howell S, Tartaglia N. Clinical developmental, neuropsychological, and social-emotional features of Turner syndrome. *Am J Med Genet*. mars 2019;181(1):42-50.
56. Ross J, Zinn A, McCauley E. Neurodevelopmental and psychosocial aspects of Turner syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2000;6(2):135-41.
57. Lowenstein EJ, Kim KH, Glick SA. Turner's syndrome in dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology*. mai 2004;50(5):767-76.



58. Yeşilkaya E, Bereket A, Darendeliler F, Baş F, Poyrazoğlu Ş, Aydın BK, et al. Turner Syndrome and Associated Problems in Turkish Children: A Multicenter Study. *Jcrpe*. 5 mars 2015;7(1):27-36.
59. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Højbjerg Gravholt C. Prevalence, Incidence, Diagnostic Delay, and Mortality in Turner Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 oct 2006;91(10):3897-902.
60. Cameron- Pimblett A, La Rosa C, King TFJ, Davies MC, Conway GS. The Turner syndrome life course project: Karyotype-phenotype analyses across the lifespan. *Clin Endocrinol*. nov 2017;87(5):532-8.
61. 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*. déc 2018;2018(1):4.
62. 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*. mai 2007;66(5):744-51.
63. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous Pubertal Development in Turner's Syndrome <sup>1</sup>. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. juin 1997;82(6):1810-3.
64. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum Anti-Müllerian Hormone as a Surrogate for Antral Follicle Count for Definition of the Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. mars 2006;91(3):941-5.
65. Hamza RT, Mira MF, Hamed AI, Ezzat T, Sallam MT. Anti-Müllerian hormone levels in patients with turner syndrome: Relation to karyotype, spontaneous puberty, and replacement therapy. *Am J Med Genet*. sept 2018;176(9):1929-34.
66. Yeşilkaya E, Bereket A, Darendeliler F, Baş F, Poyrazoğlu Ş, Aydın BK, et al. Turner Syndrome and Associated Problems in Turkish Children: A Multicenter Study. *Jcrpe*. 5 mars 2015;7(1):27-36.
67. 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. *European Journal of Medical Genetics*. juin 2018;61(6):301-6.
68. Loscalzo ML. Association Between Fetal Lymphedema and Congenital Cardiovascular Defects in Turner Syndrome. *PEDIATRICS*. 1 mars 2005;115(3):732-5.
69. Flynn MT, Ekstrom L, Arce MD, Costigan C, Hoey HM. Prevalence of renal malformation in Turner syndrome. *Pediatric Nephrology*. 5 août 1996;10(4):498-500.
70. Augoulea A, Zachou G, Lambrinouadaki I. Turner syndrome and osteoporosis. *Maturitas*. déc 2019;130:41-9.

71. Nakamura T, Tsuburai T, Tokinaga A, Nakajima I, Kitayama R, Imai Y, et al. Efficacy of estrogen replacement therapy (ERT) on uterine growth and acquisition of bone mass in patients with Turner syndrome. *Endocr J.* 2015;62(11):965-70.
72. Kubota T, Wakui K, Nakamura T, Ohashi H, Watanabe Y, Yoshino M, et al. The proportion of cells with functional X disomy is associated with the severity of mental retardation in mosaic ring X Turner syndrome females. *Cytogenet Genome Res.* 2002;99(1-4):276-84.
73. Stochholm K, Hjerrild B, Mortensen KH, Juul S, Frydenberg M, Gravholt CH. Socioeconomic parameters and mortality in Turner syndrome. *European Journal of Endocrinology.* juin 2012;166(6):1013-9.

## ANNEXES

### Annexe 1 : 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 (38)

	Néonatal	< 6 ans	6-12 ans	12-18 ans	Adulte
<b>Examen clinique détaillé, PA, recherche strabisme, cyphose, scoliose</b>	X	X	X	X	X
<b>Courbe croissance N +/- Turner</b>	X	X	X	X	
<b>Contrôle caryotype (+/- recherche de SRY)</b>	X (X)	X (X)	X (X)	X (X)	X (X)
<b>FSH +/- LH</b>	X	X	X	X	X
<b>TSH +/- T4L</b>		> 4 ans	X	X	X
<b>Anticorps anti TPO</b>		> 4 ans	X	X	X
<b>Glycémie à jeun</b>			X (> 10 ans)	X	X
<b>+/- HbA1c</b>			X (> 10 ans)		
<b>+/- HGPO</b>		Avant GH	Avant GH	Avant GH	
<b>ASAT, ALAT, GGT, PAL</b>			X	X	X
<b>Ac antitransglutaminase (IgA)</b>		> 4 ans	X	X	X
<b>Créatininémie</b>	Si malformation rénale	Si malformation rénale ou HTA	Si malformation rénale ou HTA	Si malformation rénale ou HTA	Si malformation rénale ou HTA
<b>Cholestérol T/HDL/LDL Triglycérides</b>			X (> 10 ans)	X	X
<b>Bilan de thrombophilie</b>				Avant E2 si facteurs de risque TE	
<b>Consultation cardiologue</b>	X	X	X	X	X
<b>Échographie cardiaque</b>	X	X	X	X	X
<b>Électrocardiogramme</b>	X	X	X	X	X

<b>IRM aortique</b>		<b>Selon avis cardio</b>			
<b>Échographie rénale</b>	X	X	X	X	X
<b>Échographie thyroïdienne</b>		Si dysthyroïdie ou nodule	Si dysthyroïdie ou nodule	Si dysthyroïdie ou nodule	Si dysthyroïdie ou nodule
<b>Âge osseux</b>		X	X	X	X
<b>Échographie pelvienne</b>				Avant induction pubertaire / Après puberté	X
<b>Ostéodensitométrie</b>				Avant induction pubertaire / Après puberté	X
<b>Consultation ORL et étude audition (adaptée âge)</b>		X	X	X	X
<b>Consultation Ophtalmologie</b>	Si strabisme	X	X	X	X
<b>Consultation stomatologie Panoramique dentaire</b>		Si anomalie clinique	X	X	X
<b>Consultation diététique</b>		Si surpoids, intolérance glucidique, diabète, dyslipidémie			
<b>Consultation psychologue ± Tests psychométriques</b>		X	X	X	X

**Annexe 2 : Suivi adulte du syndrome de Turner, d'après le protocole national de diagnostic et de soins du syndrome de Turner de l'HAS 2008 (38)**

<b>Âge adulte</b>	
<b>Examen clinique détaillé</b>	1 fois / an
<b>Mesure PA</b>	1 fois / an et plus rapproché si traitement antihypertenseur
<b>Contrôle du caryotype (+/- FISH)</b>	Si le premier date de plus de 20 ans
<b>TSH +/- T4L Anticorps anti TPO</b>	TSH +/- T4L, Ac / 1 à 2 ans si Ac anti TPO négatifs TSH +/- T4L / an si Ac anti TPO positifs T4, TSH / 6 mois si traitement par Lévothyrox
<b>Glycémie à jeun HbA1c</b>	1 fois / an 1 fois / 3 mois si diabète
<b>ASAT, ALAT, <math>\gamma</math>GT, PAL</b>	1 fois / an
<b>Créatininémie</b>	Fréquence selon avis néphrologique (selon malformation) Si hypertension artérielle
<b>Ac antitransglutaminase (IgA)</b>	1 fois / 2 ans
<b>Cholestérol (Total/HDL/ LDL) Triglycérides</b>	1 fois / an
<b>Consultation cardiologique + Échographie cardiaque</b>	1 fois / 5 ans si absence de cardiopathie et TA annuelle normale 1 fois / an si pathologie cardiaque connue et/ou HTA
<b>IRM aortique</b>	Selon avis cardiologique
<b>Échographie thyroïdienne</b>	Si dysthyroïdie / nodule palpé / goitre
<b>Échographie pelvienne</b>	Préparation utérine hormonale ou suivi de grossesse
<b>Consultation ORL et étude audition</b>	Tous les 2 à 3 ans minimum ou plus rapproché selon avis ORL
<b>Consultation ophtalmologie</b>	Selon symptômes
<b>Consultation diététique</b>	Si surpoids, intolérance glucose, diabète, dyslipidémie
<b>Consultation psychologue</b>	Selon symptômes
<b>Surveillance mammographie et frottis cervical</b>	Identique aux recommandations de la population générale
<b>Coloscopie</b>	Proposée à partir de l'âge de 45 ans +/- puis tous les 5 ans
<b>Ostéodensitométrie</b>	1 fois / 5ans

**AUTEUR : Nom : MERLE-BOUCHEZ**

**Prénom : Mélanie**

**Date de Soutenance : 22 Septembre 2021**

**Titre de la Thèse : Suivi des patientes à l'âge adulte présentant un Syndrome de Turner ; Comparaison phénotype / génotype**

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement : Médecine**

**DES + spécialité : Gynécologie Médicale**

**Mots-clés : Syndrome de Turner, phénotype, caryotype, monosomie, mosaïque**

**CONTEXTE** – Le syndrome de Turner est défini par une absence partielle ou complète d'un des deux chromosomes X. Sa prévalence est de 1/2500 à 1/3000 nouveaux nés féminins, ce qui en fait l'anomalie chromosomique la plus fréquente chez la femme. Son atteinte est très polymorphe et peut varier en fonction de la formule chromosomique.

**METHODE** – Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique menée entre mars 2005 et janvier 2021 dans le service de Gynécologie Endocrinienne de l'Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille. Les patientes présentaient un syndrome de Turner, diagnostiqué sur un caryotype lymphocytaire. Au total, 101 patientes ont été incluses. Les patientes étaient classées en 3 groupes selon les formules chromosomiques les plus représentées de notre cohorte : monosomie 45,X, mosaïque 45,X/46,XX et anomalies de structure de l'X. Le phénotype clinique des patientes était évalué en consultation de suivi par un interrogatoire, un examen clinique ainsi que des examens complémentaires indiqués dans le bilan initial et de suivi du syndrome de Turner.

**RESULTATS** – Comparativement aux groupes mosaïque 45,X/46,XX et anomalies de structure de l'X, les patientes présentant une monosomie 45,X avaient significativement un diagnostic du syndrome de Turner plus précoce ( $p < 0,01$  et  $p = 0,019$  respectivement), une ménarche spontanée moins fréquente ( $p = 0,027$  et  $p = 0,0045$  respectivement), bénéficiaient plus fréquemment d'hormone de croissance ( $p = 0,012$  et  $p = 0,006$  respectivement). En cas de monosomie 45,X, les patientes avaient une surface corporelle significativement plus petite comparées au groupe mosaïque 45,X/46,XX ( $p = 0,031$ ) et une mesure du diamètre aortique plus élevée ( $p = 0,041$ ). Concernant le taux d'AMH indosable, il existait une différence significative entre nos 3 groupes ( $p = 0,033$ ) mais qui n'était plus retrouvée après comparaison de nos 3 groupes 2 à 2.

**CONCLUSION** – Les résultats de notre étude ainsi que ceux de la littérature se réunissent pour dire que les patientes atteintes d'une monosomie 45,X complète, sur caryotype lymphocytaire, présentent un phénotype globalement plus sévère que les autres caryotypes.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur Florence PETIT**

**Assesseurs : Docteur Geoffroy ROBIN, Docteur Christine LEFEVRE, Professeur Sophie CATTEAU-JONARD (Directrice de thèse)**