

Diagnostic cytogénétique et profil clinique du syndrome de Turner : Expérience du laboratoire de cytogénétique du centre Pierre et Marie Curie Alger

Cytogenetic diagnosis and clinical profile of Turner syndrome : Experience of the cytogenetics laboratory of the Pierre and Marie Curie Algiers center

Belaid AIT ABDELKADER^a, Nadia OULD BESSI^b, Meriem Achraf EL MEHDAOUI^c, Karima ABERANE^d, Tania SIDI SAID^d, OuidadFADEL^d, KarimaMERSELLAB^d, Kenza AMAROUCH^d

^a Laboratoire d'hormonologie. Centre Pierre et Marie Curie. Laboratoire de recherche de cytogénétique et de génétique oncologique. Faculté de Médecine. Université BENYOUCEF BENKHEDDA. Alger1

^b Laboratoire d'hormonologie. Centre Pierre et Marie Curie. Cardio-Oncology Research Collaborative Group. Laboratoire de recherche de cytogénétique et de génétique oncologique. Faculté de Pharmacie. Université BENYOUCEF BENKHEDDA. Alger1

^c Laboratoire d'hormonologie. Centre Pierre et Marie Curie. Laboratoire de recherche de cytogénétique et de génétique oncologique. Faculté de Pharmacie. Université BENYOUCEF BENKHEDDA. Alger1

^d Laboratoire d'hormonologie. Centre Pierre et Marie Curie.

Résumé

Introduction : Le syndrome de Turner (ST) est une affection génétique due à l'absence totale ou partielle d'un chromosome X. Un diagnostic précoce est essentiel pour améliorer la prise en charge des patientes. Notre étude visait à démontrer l'importance de la cytogénétique dans le diagnostic du ST et à dresser le profil épidémiologique et clinique des patientes.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive à recrutement prospectif menée au laboratoire de cytogénétique de l'établissement hospitalier spécialisé Pierre et Marie Curie d'Alger sur une période de quatre ans. Toutes les patientes adressées pour suspicion clinique de ST ont été incluses. Les prélèvements sanguins ont été analysés par caryotype standard et par la technique d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) pour rechercher des anomalies chromosomiques.

Résultats : Sur 182 patientes (âge moyen 14,45 ans), le retard staturo-pondéral et l'aménorrhée étaient les principales causes de demande de caryotype. L'échographie abdominopelvienne a révélé des anomalies dans 97 % des cas, et l'échographie cardiaque dans 88 % des cas. Le dosage de la TSH a montré une hypothyroïdie dans 36 % des cas. Le test de Barr a indiqué un syndrome de Turner dans 92 % des cas, mais seulement 53 % des caryotypes ont confirmé ces résultats. Les anomalies chromosomiques les plus courantes étaient 45,X (55 %) et 45,X /46,XX (30 %).

Conclusion : Cette étude souligne l'importance de la cytogénétique et des techniques avancées comme la FISH dans le diagnostic du ST. Le dépistage précoce et précis est déterminant pour l'amélioration de la prise en charge des patientes et la prévention des complications associées.

Mots clés : Syndrome de Turner, cytogénétique, FISH, caryotype, retard de croissance

Abstract

Background : Turner syndrome (TS) is a genetic disorder caused by the total or partial absence of the X chromosome. Early diagnosis is essential to improve patient management. This study aimed to demonstrate the importance of cytogenetics in the diagnosis of TS and to outline the epidemiological and clinical profile of the patients.

Methods: This is a descriptive, prospective study conducted at the cytogenetics laboratory of the Pierre and Marie Curie Center in Algiers over four years. All patients referred for clinical suspicion of TS were included. Blood samples were analyzed using standard karyotyping and the fluorescence in situ hybridization (FISH) to detect chromosomal abnormalities.

Results: Out of 182 patients (mean age 14.45 years); the main reasons for karyotyping were growth retardation and amenorrhea. Abdominopelvic ultrasound revealed abnormalities in 97% of cases, and cardiac ultrasound in 88% of cases. TSH levels indicated hypothyroidism in 36% of cases. The Barr test indicated Turner syndrome in 92% of cases, but only 53% of karyotypes confirmed these results. The most common chromosomal abnormalities were 45,X (55%) and 45,X /46,XX (30%).

Conclusion : This study highlights the importance of cytogenetics and advanced techniques such as FISH in the diagnosis of TS. Early and accurate screening is crucial for improving patient management and preventing associated complications.

keywords : Turner Syndrome, cytogenetics, FISH, karyotype, growth retardation

Introduction :

Le syndrome de Turner (ST), également connu sous le nom de syndrome d'Ullrich-Turner, est une maladie génétique caractérisée par l'absence totale ou partielle d'un chromosome X, et touche environ 1 sur 2 500 nouveau-nés de sexe féminin (1).

Sur le plan clinique, le syndrome de Turner se manifeste par un retard de croissance staturo-pondérale (RSP), une insuffisance ovarienne, et diverses anomalies osseuses telles qu'un raccourcissement du cou, des vertèbres cervicales hypoplasiques, des jambes courtes avec une disproportion entre les segments supérieur et inférieur, un thorax large avec écartement des mamelons, une scoliose, des métacarpiens courts, et un pincement de l'épiphyse radiale visible sur les radiographies de la main. Les dysmorphies associées comprennent l'épicanthus, le strabisme, une microrétrognathie, des dents de dimension réduite, une implantation basse des oreilles, un cou palmé, et une implantation capillaire basse avec un aspect en trident sur la nuque. Parmi les autres anomalies, on retrouve des malformations cardiovasculaires, des anomalies endocriniennes telles que l'hypothyroïdie et le diabète, des anomalies ORL comme les otites moyennes, le cholestéatome, et l'hypoacousie, ainsi que des anomalies digestives telles que la maladie de Crohn, la rectocolite ulcérohémorragique et la maladie cœliaque (2, 3).

Le syndrome de Turner est associé soit à la présence d'un seul chromosome X (45,X), soit à une altération de ce dernier (Isochromosomie, perte d'une partie du bras court ou bras long, chromosome anormal de forme circulaire ou possédant deux centromères) soit à une association de plusieurs cellules 45,X avec des cellules 46,XX ou 46,XY ou un chromosome sexuel portant une anomalie. On parle de mosaïcisme (4). La clinique observée dans le syndrome de Turner telle que la petite taille et les anomalies squelettiques typiques serait due à la perte d'un allèle avec production de la protéine saine en quantité insuffisante par le deuxième allèle de certains gènes tel que le gène SHOX (short stature homeobox-containing gene) situé dans la région pseudo-autosomale du chromosome X (Xp11-22) et du chromosome Y (Y p11(4, 5).

Un diagnostic précoce est déterminant pour la prise en charge des patientes atteintes du syndrome de Turner. Il permet d'intervenir rapidement afin d'améliorer leur pronostic de croissance, de dépister et de traiter les anomalies viscérales associées, et de prévenir les complications liées à l'insuffisance ovarienne.

Notre étude visait à démontrer le rôle de la cytogénétique dans le diagnostic du syndrome de Turner, à mettre en évidence l'importance des nouvelles techniques moléculaires, telles que la FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) et établir le profil épidémiologique et clinique du ST.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive à recrutement prospectif qui a été réalisée dans notre laboratoire de cytogénétique sur une période de quatre ans. Toutes les patientes adressées pour suspicion clinique de syndrome de Turner ont été incluses. Elles ont été orientées vers notre service avec un résumé clinique détaillé, accompagné des résultats des diverses explorations biologiques et radiologiques effectuées.

Des prélèvements sanguins ont été effectués au pli du coude, sur tubes héparinés pour la cytogénétique classique et moléculaire. Pour toute demande de caryotype pour la suspicion de syndrome de Turner, une stratégie de diagnostic est établie. On commence par une hybridation in situ par fluorescence (FISH) du gène SHOX correspondant à la région Xp11 et Yp11 ou de la sonde centromérique du chromosome X afin de mettre en évidence l'existence du syndrome de Turner, soit anomalie homogène, soit anomalie avec mosaïcisme, même à faible pourcentage. La sonde centromérique va énumérer le nombre de chromosomes X, tandis que si c'est la sonde du gène SHOX qui est utilisée, cela nous renseigne soit sur l'absence totale du chromosome X, soit sur une délétion du bras court du chromosome X. L'analyse est effectuée sur 300 noyaux. Un caryotype standard est ensuite réalisé sur une culture de 72 h de lymphocytes périphériques suivie d'une dénaturation thermique (R Banding).

Cette analyse permet d'éliminer d'autres anomalies chromosomiques qui peuvent exister chez les patientes sans anomalies détectées par FISH et de déterminer l'anomalie chromosomique exacte responsable de la délétion de ce gène, et ceci par les différentes formules chromosomiques possibles : 45,X, 46,X,i(X)(q10;q10), 45,X/46,XX/46,XXp, 46,XX/45,X/46,i(X)(q10;q10). En cas de mosaïcisme 45,X/46,XY, une FISH supplémentaire est effectuée pour rechercher le gène SRY (Sex determining Region of Y chromosome) afin d'exclure un désordre du développement sexuel. Cette démarche diagnostique est représentée dans la figure 1.

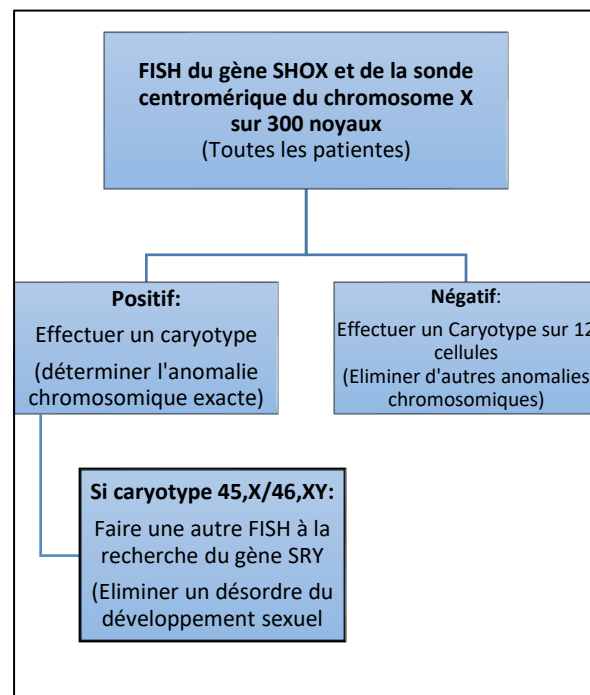


Figure 9 Démarche diagnostique pour l'identification du syndrome de Turner par cytogénétique

Résultats

182 patientes ont été incluses dans l'étude avec un âge moyen de 14,45 ans. L'âge au moment du diagnostic était supérieur à 10 ans pour 64,04% des patientes.

Signes cliniques :

Dans notre étude, le RSP a été la principale cause de demande de caryotype. Les patientes consultaient principalement pour une petite taille à un âge précoce, souvent durant l'enfance. L'aménorrhée était la deuxième cause la plus fréquente de demande de caryotype, observée chez des patientes consultant à un âge plus avancé. D'autres signes cliniques, tels que la surdité, le retard mental, les anomalies osseuses, l'impubérisme, l'ambiguïté sexuelle, l'ostéoporose et les fausses couches répétées, représentaient 17% des demandes de caryotype. La répartition des signes cliniques motivant la prescription d'un caryotype est représentée dans la figure 2.

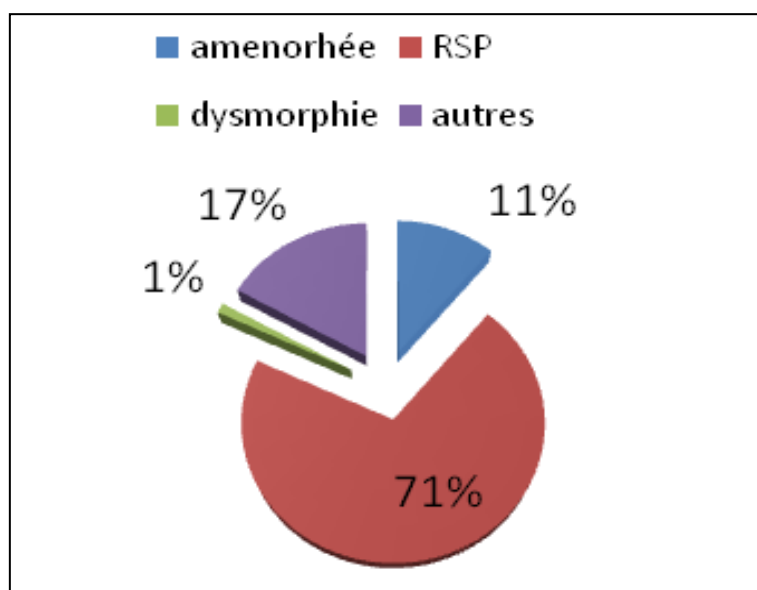


Figure 10. Répartition des signes cliniques selon le motif de la demande de caryotype

Explorations :

Une échographie abdominopelvienne, une échographie cardiaque, un dosage de la TSH, une sérologie cœliaque et un test de Barr (test de la chromatine sexuelle) ont été réalisés pour certaines patientes. Le pourcentage des patientes chez qui ces examens ont été réalisés, ainsi que les résultats de ces tests sont représentés dans le tableau 1.

Caryotype et FISH :

L'analyse cytogénétique a retrouvé un caryotype normal dans 48.86% des cas, et des anomalies chromosomiques dans 46.04% des cas.

Les anomalies retrouvées étaient en majorité en faveur de monosomie (55%), le reste était réparti entre la trisomie X, la présence d'isochromosomes pour le bras long du chromosome X et les différentes formes de mosaïcisme. Le syndrome de Turner représentait 95% des anomalies observées (Tableau 2).

Aucune délétion du gène SRY n'a été retrouvée chez les patientes avec un caryotype 45,X/46,XY.

Nous avons comparé les résultats obtenus par le test de Barr et le caryotype. Les résultats ont révélé que seulement 53 % des caryotypes réalisés confirmaient les résultats prédits par le test de Barr.

Tableau 1. Résumé des résultats des examens réalisés chez nos patientes

Examen	Réalisé (%)	Anomalies (%)
Échographie abdominopelvienne	38,46	97
Échographie cardiaque	12,08	88
Sérologie cœliaque	8,79	6
TSH	19,78	36 *
Test de Barr	46,76	92**

Discussion

Cette étude visait à démontrer l'importance de la cytogénétique dans le diagnostic du ST, en mettant en avant les nouvelles techniques comme la FISH (Fluorescence In Situ Hybridization). L'étude avait également pour but de dresser le profil épidémiologique et clinique des patientes atteintes de ST.

Cette étude visait à démontrer l'importance de la cytogénétique dans le diagnostic du ST, en mettant en avant les nouvelles techniques comme la FISH (Fluorescence In Situ Hybridization). L'étude avait également pour but de dresser le profil épidémiologique et clinique des patientes atteintes de ST.

Les résultats ont montré que le RSP était la principale cause de demande de caryotype (71%), suivi par l'aménorrhée. Ces résultats rejoignent d'autres études qui ont également identifié le RSP comme un signe clinique prédominant du ST. L'étude de Sybert et McCauley (2004) a montré que le retard de croissance était un signe clinique très fréquent chez les patientes atteintes de ST (104 sur 150 patientes, ce qui correspond à 69%) (6). De même, une méta-analyse réalisée par Pinsker (2012) a révélé que 90% des jeunes filles ayant un caryotype 45,X seront en dessous du 5ème percentile en hauteur à l'âge de 5 ans (7). L'aménorrhée, en particulier à un âge plus avancé, est une manifestation courante du ST, elle était de 11 % dans notre population, confirmée par les données de la littérature qui rapportent qu'environ 90% des femmes atteintes du syndrome de Turner souffrent d'aménorrhée, principalement en raison d'une insuffisance ovarienne (8).

Tableau 2. Anomalies chromosomiques révélées par l'analyse cytogénétique

Caryotype		Pourcentage	Anomalie
45,X	Syndrome de Turner	55%	Monosomie X
45,X/46,XX		30%	Mosaïcisme avec monosomie X et deux X normaux
45,X/46,XY		2,5%	Mosaïcisme avec monosomie X et XY (SRY(-))
46,X,i(X)(q10; q10)		2,5%	Isochromosome Xq (bras long du chromosome X dupliqué)
45,X/46,XX/46,XXp		2,5%	Mosaïcisme avec monosomie X, deux X normaux, et X avec bras court supplémentaire
46,XX/45,X/46,i(X)(q10; q10)		2,5%	Mosaïcisme avec deux X normaux, monosomie X, et isochromosome Xq
47,XXX		2,5%	Trisomie X (Triple X syndrome)
47,XX+Xp/46,XX		2,5%	Mosaïcisme avec trisomie partielle du bras court du chromosome X et deux X normaux

Les explorations réalisées démontrent que l'échographie abdominopelvienne et cardiaque, ainsi que les tests de TSH, de sérologie cœliaque et de Barr, jouent un rôle primordial dans le diagnostic et la gestion du syndrome de Turner. Notamment, l'échographie abdominopelvienne qui a révélé des anomalies dans 97 % des cas où elle a été réalisée. Des fréquences élevées d'anomalies ont été retrouvées lors des échographies abdominopelviennes, comme dans l'étude de Bondy et al. (2007), qui ont identifié des anomalies chez environ 40 % des patientes, même si ce chiffre n'est pas aussi élevé que celui observé dans nos patientes (9). L'échographie cardiaque a montré des anomalies dans 88 % des patientes de notre étude. Davenport (2010) et al. ont indiqué qu'une cardiopathie congénitale survient chez environ 75 % des fœtus et chez 25 à 45 % des filles nées vivantes atteintes du syndrome de Turner. Cela souligne l'importance de l'échographie cardiaque dans le dépistage des malformations cardiovasculaires courantes chez les patientes atteintes de ce syndrome (10).

Le dosage de la TSH a révélé une hypothyroïdie dans 36 % des cas, en accord avec les résultats de El-Mansoury et al. (2005), qui ont observé une prévalence de 36 % d'hypothyroïdie chez les patientes atteintes

du syndrome de Turner après un suivi de cinq ans, et ceux de Lichiardopol et Moța (2007), qui ont retrouvé une prévalence de 35,7 % chez les patientes atteintes du syndrome de Turner. (11, 12). La sérologie cœliaque a été réalisée dans 8,79 % des cas, avec des résultats positifs dans 6 % des cas, ce qui se rapproche des résultats d'une revue systématique et méta-analyse menée par Al-Blawi et al. (2021) sur la prévalence de la maladie cœliaque chez les patientes atteintes du syndrome de Turner. Cette étude a identifié une fréquence similaire de la maladie cœliaque, à savoir 4,5 %, parmi les populations étudiées (13). Enfin, bien que le test de Barr ait été positif dans 92 % des cas, seulement 53 % des caryotypes réalisés ont été concordants avec ces résultats, ce qui suggère la nécessité d'améliorer la précision du diagnostic du syndrome de Turner basé sur ce test. Cette discordance peut être attribuée au fait que le test de Barr, qui détecte la présence de corpuscules de Barr (chromosomes X inactivés), peut manquer de sensibilité et de spécificité, particulièrement dans les cas de mosaïcisme où certaines cellules présentent un chromosome X normal et d'autres ne le présentent pas. Catović et al. (2005) ont rapporté que la preuve présumée de la présence de mosaïques réside dans une divergence entre le schéma de chromatine sexuelle (test de Barr) et le caryotype, ou dans l'observation d'un faible pourcentage de noyaux à chromatine positive (5-15 %) chez les femmes phénotypiques (14). Pour une évaluation plus précise, le caryotype et les techniques avancées comme la FISH restent essentiels.

L'analyse cytogénétique a révélé un caryotype normal dans 48,86 % des cas, avec des anomalies chromosomiques présentes dans 46,03 % des cas. Cette proportion relativement élevée de caryotypes normaux peut être due à plusieurs facteurs. Certaines patientes présentant des signes cliniques de Turner peuvent avoir un caryotype apparemment normal en raison de variations génétiques subtiles qui ne sont pas détectées par les techniques de caryotype standard. De plus, les signes cliniques du syndrome de Turner peuvent parfois être causés par des anomalies génétiques non visibles à l'échelle chromosomique, telles que des mutations génétiques spécifiques ou des régulations épigénétiques. L'étude menée par Catović et al. (2005) a rapporté une prévalence légèrement plus élevée d'anomalies chromosomiques, atteignant jusqu'à 63 % des cas (14). Ces variations pourraient être attribuées à des différences dans les critères d'inclusion des patientes ainsi qu'aux méthodes de diagnostic utilisées (caryotype standard vs techniques avancées comme la FISH).

L'analyse cytogénétique a révélé une distribution des anomalies chromosomiques avec 55 % de cas présentant un caryotype 45,X et 30 % de cas présentant une mosaïque 45,X/46,XX. Ces proportions sont en accord avec d'autres études montrant une prédominance de ces deux types de caryotype chez les patientes atteintes de ST, notamment celle de Martin-Giacalone et al. (2023), qui a montré des résultats similaires avec une forte prévalence des caryotypes 45,X (75,4%) et 45,X/46,XX (6,6%)(15). Les autres anomalies chromosomiques, étaient moins fréquentes mais restent des variantes bien documentées, comme rapporté par Bondy et al. (2007) (9).

Conclusion

Le syndrome de Turner est une affection génétique touchant 1/2 500 naissance de sexe féminin associée soit à la présence d'un seul chromosome X (45,X), soit à une altération de ce dernier (Isochromosomie, perte d'une partie du bras court ou bras long, chromosome anormal de forme circulaire ou possédant deux centromères). Sur le plan clinique, le syndrome de Turner se manifeste par un RSP, une insuffisance ovarienne, et diverses anomalies osseuses. D'autres anomalies peuvent y être associées : des malformations cardiovasculaires, des anomalies endocriniennes telles que l'hypothyroïdie et le diabète, etc. Les techniques avancées de cytogénétique telles que l'hybridation in situ (FISH) jouent un rôle capital en permettant l'analyse plus détaillée d'un plus grand nombre de cellules, ce qui est essentiel pour détecter et quantifier les différents types de mosaïcisme. De plus, la FISH permet la détection précise de la délétion du gène SHOX, localisé dans la région pseudo-autosomale de l'X (Xp 11-22) et du chromosome Y (Y p11), responsable du retard staturopondéral. Face à l'hétérogénéité clinique et biologique du syndrome de Turner, le diagnostic définitif repose sur l'intégration des techniques de cytogénétique classique (caryotype) et moléculaire (FISH).

Cette étude souligne ainsi la place primordiale de la cytogénétique et de la FISH dans le diagnostic précoce et précis du syndrome de Turner. Les résultats cliniques et exploratoires obtenus sont cohérents avec la littérature existante, et mettent en avant la nécessité d'un diagnostic précoce et précis afin d'améliorer la prise en charge des patientes. Le dépistage des anomalies associées, telles que l'hypothyroïdie et les malformations cardiovasculaires, reste déterminant pour la prise en charge globale des patientes atteintes du ST.

Déclaration d'intérêts Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Références :

1. Cabrol S. Le syndrome de Turner. . Annales d'Endocrinologie. 2007;68(1):2-9.
2. Mangin D, Soskin S, Masson E, Doray B, Danner S, Flori E, et al. SFP-P113 – Diabétologie, endocrinologie – Syndrome de Turner en mosaïque : entre clinique et chromosomes. Archives de Pédiatrie. 2008;15(5):977.
3. Zenaty D, Laurent M, Carel JC, Léger J. Le syndrome de Turner : quoi de neuf dans la prise en charge ? Archives de Pédiatrie. 2011;18(12):1338-42.
4. Cabrol S, editor Le syndrome de Turner. Annales d'endocrinologie; 2007: Elsevier.
5. 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. Nature genetics. 1997;16(1):54-63.
6. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. The New England journal of medicine. 2004;351(12):1227-38.
7. Pinsker JE. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2012;97(6):E994-1003.
8. Pienkowski C, Menendez M, Cartault A, Lorenzini F, Lesourd F, Tauber M. Syndrome de Turner et procréation: Fonction ovarienne et syndrome de Turner. Gynécologieobstétrique&fertilité. 2008;36(10):1030-4.
9. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2007;92(1):10-25.
10. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2010;95(4):1487-95.
11. El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Hypothyroidism is common in turner syndrome: results of a five-year follow-up. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005;90(4):2131-5.
12. Lichiardopol C, Moța M. Hypothyroidism in Turner syndrome. Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne. 2007;45(2):177-82.
13. Al-Bluwi GSM, AlNababteh AH, Östlundh L, Al-Shamsi S, Al-Rifai RH. Prevalence of Celiac Disease in Patients With Turner Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in medicine. 2021;8:674896.
14. Catović A. Cytogenetics findings at Turner Syndrome and their correlation with clinical findings. Bosnian journal of basic medical sciences. 2005;5(3):54-8.
15. Martin-Giacalone BA, Lin AE, Rasmussen SA, Kirby RS, Nestoridi E, Liberman RF, et al. Prevalence and descriptive epidemiology of Turner syndrome in the United States, 2000-2017: A report from the National Birth Defects Prevention Network. American journal of medical genetics Part A. 2023;191(5):1339-49.