

Le syndrome de Turner

Auteur : Docteur Sylvie Cabrol

Service d'endocrinologie pédiatrique, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris-VI, hôpital Armand-Trousseau, 26, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75571 Paris cedex 12, France.

Correspondance : sylvie.cabrol@trs.aphp.fr

Editeur scientifique : Professeur Philippe Chanson

Date de création : Février 2007

[Résumé](#)

[Définition](#)

[Épidémiologie](#)

[Description clinique](#)

[Étiologie et physiopathologie](#)

[Diagnostic](#)

[Prise en charge](#)

[Diagnostic anténatal et conseil génétique](#)

[Pronostic](#)

[Questions non résolues, état de la recherche](#)

[Références](#)

Résumé

Le syndrome de Turner (ST) est lié à l'absence complète ou partielle d'un chromosome X. Sa prévalence est estimée à 1/5000 (soit 1/2500 naissances chez la fille). La monosomie du chromosome X (45,X) ne résume pas la totalité des cas de syndrome de Turner. Dans plus de la moitié des cas, il s'agit d'une mosaïque (45,X/46,XX) et/ou d'une anomalie de l'X, voire de l'Y (délétion, isochromosome X, chromosome dicentrique). Le tableau clinique est très hétérogène et la dysmorphie souvent modérée, voire absente. Dans tous les cas, il existe un retard statural dont le pronostic final a été amélioré par le traitement par hormone de croissance, et souvent une insuffisance ovarienne à début variable en fonction de l'anomalie chromosomique. Les autres pathologies (anomalies osseuses, lymphoedème, surdité, anomalies cardiovasculaires, thyroïdiennes et digestives) sont moins fréquentes, elles nécessitent un dépistage lors du diagnostic, puis une surveillance à l'âge adulte. En anténatal, les formes avec malformations associées sont diagnostiquées par échographie, alors que les formes sans malformations associées sont de découverte fortuite lors d'une amniocentèse, souvent pour âge maternel tardif. Le conseil prénatal est difficile à gérer dans ces formes mineures. La qualité de vie et l'insertion sociale sont meilleures lorsque la puberté n'a pas été induite trop tardivement et lorsqu'il n'existe ni surdité, ni cardiopathie : la présence d'une surdité peut être responsable de difficultés scolaires et, à l'âge adulte, la présence d'une stérilité peut avoir un effet négatif sur la qualité de vie. Le pronostic à long terme dépend de la présence, d'une cardiopathie, d'une obésité, d'une hypertension artérielle et d'une ostéoporose, d'où la nécessité d'une surveillance stricte à long terme.

Mots clés

Retard statural ; Traitement par hormone de croissance ; Insuffisance ovarienne ; Maladie cardiovasculaire ; Anomalies osseuses ; Syndrome de Turner chez l'adulte

Définition

La description du syndrome de Turner (ST) faite en 1938 par Henry Turner, associait une petite taille, un *ptérygium colli*, un *cubitus valgus* et un impubérisme. Ce n'est qu'en 1957 que C.-E. Ford a découvert l'anomalie chromosomique (monosomie de l'X ou 45,X). Par la suite, d'autres anomalies ont été décrites (délétion, isochromosome, chromosome dicentrique et mosaïques de l'X et de l'Y) et le tableau clinique s'est diversifié.

Le ST atteint essentiellement les filles, cependant des anomalies chromosomiques similaires peuvent se rencontrer chez le garçon (mosaïques 45,X associées à une délétion du bras court du chromosome Y, un chromosome Y en anneau) et partagent le même pronostic statural. Certains d'entre eux, présentant une malformation importante des organes génitaux, sont élevés comme des filles.

Synonymes : Syndrome de Bonnevie-Ullrich, monosomie de l'X.

Épidémiologie

À la naissance, la prévalence du ST est de 1/2500 nouveau-nés de sexe féminin. Durant la grossesse, la quasi-totalité des embryons atteints de ST est éliminée *in utero* et représente 10 à 20 % des avortements spontanés précoces. On estime qu'environ 1 % seulement des monosomies de l'X sont viables et l'on peut se demander si les patientes 45,X ne sont pas en fait des mosaïques non détectées. Différentes études ont montré qu'en diversifiant les tissus analysés (lymphocytes, fibroblastes) et les techniques utilisées (caryotype conventionnel, hybridation *in situ*, biologie moléculaire), la proportion de mosaïques mise en évidence augmente et le pourcentage de mosaïque diffère d'un tissu à un autre. Il reste cependant des patientes chez lesquelles on ne retrouve que des cellules 45,X.

Description clinique

Il existe une grande diversité clinique allant du phénotype sévère (petite taille, dysgénésie gonadique, lymphoedème, dysmorphie) lié le plus souvent à une monosomie ou un isochromosome X, au morphotype normal associé à une petite taille et à une insuffisance ovarienne (lié à une mosaïque ou une délétion [7]).

Le retard de croissance est présent dans 95 % des cas de ST

La moitié des patientes ont un retard de croissance intra-utérin (RCIU), plus prononcé pour la taille ($46,8 \pm 2,5$ cm) que pour le poids (2820 ± 482 g). Durant l'enfance, la vitesse de croissance se ralentit, la taille moyenne est inférieure à -2 DS par rapport à la population française et une surcharge pondérale s'installe. Il existe souvent un retard de maturation osseuse et la croissance peut se poursuivre jusqu'à 20 ans [7,36]. Il est possible d'estimer une taille finale spontanée dès l'enfance en utilisant la technique de Lyon ou taille projetée sur une courbe de référence [26]. La taille finale des patientes ayant un ST varie en fonction du potentiel génétique, mais elle se situe à 20 cm en dessous de la moyenne de la population de référence dans chaque pays (142 cm en France, 139,5 cm au Japon et 146,8 cm en Allemagne et Scandinavie). La taille adulte varie également de façon individuelle, en fonction de la taille des parents, de la taille et du poids de naissance [7]. La sécrétion d'hormone de croissance et le taux d'IGF-I (*insulin-like growth factor-I*) sont normaux dans le ST.

Dysgénésie ovarienne

Chez un fœtus à caryotype normal, le nombre de cellules germinales est d'environ sept millions au cinquième mois de gestation, puis ce nombre diminue progressivement jusqu'à la ménopause. À la naissance, seulement 50 % des cellules persistent. Dans le ST, les ovaires se développent normalement jusqu'au troisième mois de gestation. Ensuite, probablement en l'absence de certains gènes de maintenance ovarienne, une apoptose prématurée débute, les ovaires ont un nombre réduit de follicules primordiaux et le stroma ovarien devient fibreux [39]. Les organes génitaux internes et externes sont normaux de type féminin. En revanche, en cas de présence d'un chromosome Y, une malformation génitale peut être observée. L'insuffisance ovarienne s'installe durant les premiers mois de vie en cas de monosomie de l'X, plus tardivement en cas de mosaïque ou d'anomalie de l'X. Dans seulement 5 % des monosomies de l'X et 10 à 50 % en cas d'X anormal, les patientes manifestent les premiers signes d'une puberté spontanée. En revanche, 40 à 75 % des patientes avec une mosaïque (45,X/46,XX) ont une puberté spontanée [33]. Par la suite, peu de femmes avec un ST maintiennent une fonction ovarienne suffisante pour être fertiles. Une grossesse spontanée survient essentiellement chez des femmes porteuses d'une mosaïque ou une délétion distale de l'X [24]. L'avortement spontané est alors fréquent et il existe un risque d'environ 37 % d'anomalie chromosomique (trisomie 21 et ST) et de malformations congénitales [33].

L'aspect physique des patientes est lié en partie aux anomalies osseuses

Classiquement, le cou est court, les vertèbres cervicales hypoplasiques, les jambes courtes avec une disproportion entre le segment supérieur et inférieur, le thorax large avec écartement



Fig. 1. Anomalies radiologiques dans le syndrome de Turner. a. Quatrième métacarpe court ; b. Ascension de la styloïde radiale ; c. Fermeture de l'angle carpien (< 120°), pincement interne de l'épiphyse radiale, aspect grillagé de la trame osseuse.

des mamelons. On peut observer une scoliose (10 %), un *cubitus valgus* (50 %). Plus rarement, il existe une déformation en baïonnette du poignet (déformation de Madelung), anomalie typique des mutations ou délétions du gène *SHOX* (*short stature-homeobox*) comme dans le syndrome de Leri-Weill. Des anomalies osseuses plus discrètes (métacarpien court, pincement de l'épiphyse radiale, ascension de la styloïde radiale, trame osseuse grillagée, fermeture de l'angle carpien) sont souvent visibles sur les radiographies de main effectuées pour déterminer la maturation osseuse et peuvent être le mode révélateur du ST (Fig. 1) [23,49]. Des anomalies de la face sont également notées avec un palais ogival, un micrognathisme, un épicanthus, des oreilles implantées bas [10].

Certaines études rapportent l'existence d'une ostéoporose dès l'enfance et 25 % des patientes présenteraient une réduction de la densité osseuse à l'âge adulte [15,25]. Les fractures seraient trois fois plus fréquentes que dans la population générale [11]. Le traitement

Tableau 1
Recommandations de surveillance à court, moyen et long terme : la fréquence de chaque examen dépend des anomalies constatées [15,43,48]

	Au diagnostic	Enfance	Adolescence	Adulte
Examen clinique : poids, taille, TA, recherche de scoliose	Oui	Oui	Tous les ans	Tous les ans
Courbe croissance staturale, âge osseux	Oui	Oui	Oui	
Courbe pondérale, BMI	Oui	Oui	Oui	Oui
Évaluation psychosociale	Oui	Oui	Oui	Oui
Échocardiographie et/ou IRM	Oui	Tous les 3 à 5 ans	Tous les 3 à 5 ans	Tous les 3 à 5 ans
Échographie rénale	Oui	–	–	–
Fonction thyroïdienne	Oui	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans
Audiogramme	Oui	Tous les 3 à 5 ans	Tous les 3 à 5 ans	Tous les 3 à 5 ans
Bilan lipidique	Oui	Tous les 3 à 5 ans	Tous les 2 ans	Tous les 2 ans
Bilan glucidique	Oui	Tous les 3 à 5 ans	Tous les 2 ans	Tous les 2 ans
Bilan ovarien	Oui	–	Oui	Oui, en cas d'ovaires fonctionnels
Bilan hépatique	Oui	Tous les 3 à 5 ans	Tous les 2 ans	Tous les 2 ans
Densitométrie osseuse	Oui		Oui	Tous les 3 à 5 ans

par hormone de croissance permet d'améliorer la minéralisation osseuse de ces patientes.

Après l'adolescence, le traitement estroprogestatif contribue à maintenir cette minéralisation osseuse. Mais malgré le traitement, la minéralisation osseuse des personnes atteintes de ST reste souvent inférieure à la normale par défaut intrinsèque de l'os [15].

Les autres anomalies fréquentes dans le ST durant l'enfance et à l'âge adulte rendent nécessaire une prise en charge multidisciplinaire et une surveillance régulière (Tableau 1)

- Le lymphoedème est responsable du *ptérygium colli*, du ptosis des paupières, de l'implantation basse des cheveux et de la coarctation de l'aorte [15]. Un lymphoedème du dos des pieds et des mains est parfois noté à la naissance et diminue progressivement durant l'enfance, mais il peut dans certains cas persister à l'adolescence. Il existe alors une implantation anormale des ongles qui sont dysplasiques avec possibilité d'ongles incarnés. Les nævi pigmentaires multiples sont fréquents dans le ST (environ 27 %). Des affections dermatologiques autoimmunes peuvent également être observées dans le ST (psoriasis, vitiligo, alopecie). Les cicatrices chéloïdes sont fréquentes [15].
- Des anomalies endocriniennes, hypothyroïdie et diabète, peuvent également faire partie du tableau clinique du ST. Si les anticorps antithyroïdiens sont positifs chez 50 % des patientes, seulement 15 à 37 % ont une hypothyroïdie [13] et 3 % une thyrotoxicose. Une pathologie thyroïdienne peut survenir durant l'enfance et sa fréquence augmente avec l'âge. L'hypothyroïdie serait plus fréquente en cas d'isochromosome [46,Xi(Xq)] [17]. D'autres maladies auto-immunes (maladies digestives, diabète) sont également associées à l'isochromosomie de l'X. La prévalence de l'insulinorésistance et du diabète de type 2 semble être augmentée dans le ST [11,15,43].
- Des anomalies cardiovasculaires sont parfois présentes. Les cardiopathies congénitales (17 à 45 %) sont plus fréquentes en cas de monosomie. Il peut s'agir de coarctation de l'aorte (5 à 10 %), bicuspidie aortique (15 %), rétrécissement ou insuffisance aortique, anomalie du retour veineux ou prolapsus mitral [15,20]. D'autres pathologies cardiovasculaires ont été décrites, principalement l'hypertension, la dissection aortique et l'ischémie myocardique [14]. Ces anomalies peuvent survenir à tout âge, même en l'absence de cardiopathie congénitale et nécessitent une surveillance régulière. Une

échographie cardiaque et/ou une IRM doit donc être effectuée non seulement lors du diagnostic, mais également ultérieurement au cours de la surveillance, à un rythme déterminé par le cardiologue référent [32].

- Les anomalies rénales sont présentes chez 30 à 40 % des patientes : malposition rénale ou reins en fer à cheval, duplication des voies excrétrices, hydronéphrose asymptomatique sont dépistées par échographie précoce [15,43]. En l'absence d'uropathie grave, la fonction rénale est normale.
- Les anomalies ORL sont fréquentes. Une grande majorité des enfants avec ST ont des otites à répétition par anomalies anatomiques et fonctionnelles des trompes d'Eustache, nécessitant une adénoïdectomie et/ou une pose de drains transtympaniques [43]. De fréquentes hypoacusies, responsables de difficultés scolaires, sont la conséquence de ces otites à répétition. La fréquence des surdités augmente avec l'âge (61 % à l'âge de 35 ans) [11]. La cause de cette surdité est mal connue, elle serait due à un processus de vieillissement prématuré et serait plus fréquente en cas de monosomie et d'isochromosome X qu'en cas de mosaïque.
- Des anomalies digestives sont également observées. La prévalence des maladies inflammatoires digestives (rectocolite ulcérohémorragique et maladie de Crohn) semble être deux fois plus élevée dans le ST que dans la population générale [11,15] et atteint 3 % des ST principalement en cas d'isochromosome Xq. La cause pourrait être liée à un dysfonctionnement immunitaire. Des cas de maladie cœliaque ont également été rapportés [15] ainsi que des hémorragies digestives par tégangiectasies intestinales [11,35].

La prévalence des anomalies hépatiques chroniques est également augmentée. Dans une population de ST âgé de plus de 35 ans, 80 % auraient des anomalies de la fonction hépatique (élévation isolée du taux des enzymes hépatiques, cirrhose du foie, hypertension portale ou fibrose). Des biopsies hépatiques ont montré de nombreuses anomalies, allant d'une infiltration graisseuse à une fibrose hépatique, souvent liées à des anomalies vasculaires [30,42].

Comportement et développement intellectuel

La plupart des patientes ayant un ST ont en général une intelligence normale, à l'exclusion de certaines patientes ayant un petit chromosome X en anneau avec disparition du centre de l'inactivation de l'X [29]. Environ 10 % des patientes présentent un déficit intellectuel nécessitant une scolarité spéciale et une aide durant la vie adulte [48]. Les performances verbales sont normales, mais on observe souvent des difficultés d'orientation spatiotemporelle, de coordination motrice et de compréhension mathématique. Il peut également exister des difficultés de mémorisation et d'attention. Ces anomalies sont plus fréquentes en cas de monosomie qu'en cas de mosaïque [41]. Les patientes ayant conservé l'X paternel semblent avoir des performances verbales meilleures qu'en cas de conservation de l'X maternel [45]. On observe souvent des difficultés à entrer en relation avec autrui et à mener une vie sexuelle normale, une tendance à l'anxiété et à une sous-estimation de soi [11,43]. La participation à une association de patients peut être un soutien utile [3].

Étiologie et physiopathologie

Le ST est lié soit à une monosomie de l'X (45,X), soit à une anomalie du chromosome X (isochromosome, chromosome dicentrique, délétion du bras court ou du bras long, chromosome en anneau), soit à une mosaïque comportant des cellules 45,X et d'autres cellules qui peuvent être 46,XX, 46,XY ou porteuses d'un chromosome sexuel anormal. Les nouvelles techniques de cytogénétique avec hybridation *in situ* (FISH) permettent d'analyser davantage

de cellules (100 cellules) qu'en cytogénétique conventionnelle et sont indispensables pour détecter certaines mosaïques.

Le phénotype des patientes présentant un ST résulterait de l'absence d'un chromosome sexuel ou d'une haploinsuffisance de gènes échappant au mécanisme de l'inactivation de l'X (Fig. 2). L'analyse des différents phénotypes cliniques comparés aux variations observées en génétique et en biologie moléculaire (délétion, point de cassure) a permis de préciser des zones du chromosome X impliquées, notamment dans la taille et dans la fonction ovarienne.

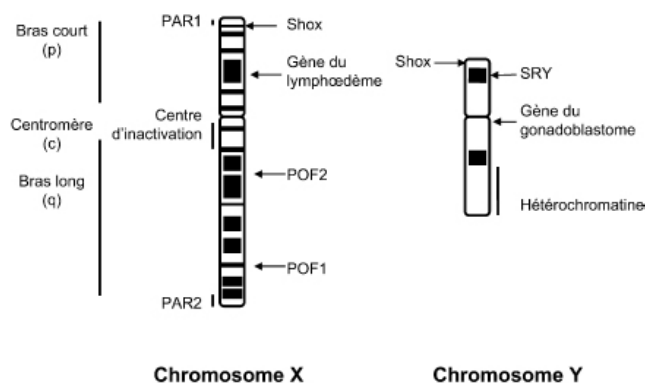


Fig. 2. Chromosomes X et Y. PAR = régions pseudoautosomales. Le gène *SHOX* est commun à l'X et à l'Y. POF = *primary ovarian failure*. SRY = *testis-determining factor*.

- La perte de la partie distale de l'X entraîne une petite taille ainsi que des anomalies squelettiques typiques du ST liées à l'haploinsuffisance du gène *SHOX* situé dans la région pseudoautosomale de l'X (Xp11-22) et de l'Y (Yp11) [37]. Le gène *SHOX* n'est probablement pas le seul gène dont l'haploinsuffisance entraîne une petite taille, l'aneuploïdie elle-même peut en être responsable. De plus, les patientes ayant une large délétion du bras long de l'X, présentent une taille réduite de 10 cm par rapport à la taille cible [7].
- Le maintien de la fonction ovarienne est lié à l'existence de gènes situés sur le bras long du chromosome X, Xq26 (*POF1*) et Xq13-21 (*POF2*) [12]. D'autres gènes sont présents sur le bras court, et en cas de délétion proximale du bras court (Xp), on observe une puberté spontanée, avec possibilité de grossesse et une ménopause précoce [24]. Seule une délétion distale du bras court est compatible avec une fonction ovarienne normale [31].
- Le lymphoedème congénital serait lié à la région Xp11.4 [6]. Les malformations cardiaques et la coarctation de l'aorte sont plus fréquentes en cas de monosomie (45X).
- La délétion du gène *SRY* (*testis-determining factor*) sur le bras court du chromosome Y peut entraîner un phénotype typique de ST. Sept à 12 % des ST ont une mosaïque avec du matériel Y [21]. Les patientes ayant une mosaïque comportant un chromosome Y sont à risque de gonadoblastome, estimé entre 7 et 30 %, et la recherche de matériel Y est conseillée dans tous les cas de monosomie de l'X [21]. La région critique pour le développement du gonadoblastome semble être localisée à proximité du centromère du chromosome Y.
- Enfin, le centre de l'inactivation de l'X se situe en Xq11.2.

Diagnostic

En période anténatale, le diagnostic peut être porté devant des anomalies échographiques ou être fortuit lors d'une amniocentèse pour âge maternel avancé (voir le chapitre : diagnostic anténatal et conseil génétique). En période néonatale, le diagnostic est évoqué devant l'association d'œdèmes du dos des pieds et des mains, un *ptérygium colli*, un retard de croissance intra-utérin (RCIU) et/ou une cardiopathie (syndrome de Bonnevie-Ullrich). Durant l'enfance, le retard statural quasi constant, associé dans la moitié des cas à un RCIU doit faire évoquer le diagnostic, même en l'absence de signes dysmorphiques qui sont souvent atténués, voire absents. Enfin, le diagnostic peut être tardif lorsqu'un retard pubertaire ou une aménorrhée primaire est constaté, voire être posé chez des jeunes femmes consultant pour infertilité.

Le diagnostic de ST doit donc être systématiquement évoqué devant toute fille de petite taille inexpliquée au cours d'un bilan classique de retard statural quelles que soient les tailles parentales [43]. Il est en effet important de noter qu'un ST peut être transmis d'une mère à sa fille en cas d'anomalie du chromosome X, telle qu'une délétion ou un X en anneau [24]. La présence de signes mineurs peut aider à évoquer le diagnostic : thorax large, mamelons écartés, cou court, anomalies osseuses, pathologie ORL parfois associées à une hypoacousie, palais ogival, nævi multiples ou dysplasie unguéale [43,44].

L'âge au diagnostic et le pourcentage des anomalies caryotypiques se sont modifiés avec le temps [28] (Tableaux 2a et 2b). Actuellement, les monosomies sont moins fréquentes à l'inverse des anomalies de l'X et des mosaïques. Les échographies anténatales permettent le diagnostic de formes sévères liées à une monosomie et peuvent donner lieu à des interruptions de grossesse à la requête du couple parental. Par ailleurs, les pédiatres ont appris à faire le diagnostic des formes peu sévères, sans dysmorphie ni cardiopathie, devant un retard statural inexpliqué.

Tableau 2a

Anomalies du caryotype postnatal durant les dernières décennies (données personnelles, $n = 234$) : le diagnostic anténatal des malformations par échographie et la réalisation de caryotype avec *FISH* diminuent le pourcentage de monosomie après la naissance

	45X (%)	Anomalie de l'X (%)	45X/46XX (%)	45X/46XY ou Y anormal (%)	45X/47XXX (%)
Patientes nées avant 1985	52	31	10	4	3
Patientes nées après 1985	34	41	13	6	6

Tableau 2b

Âge au diagnostic durant les dernières décennies (données personnelles, $n = 234$) : avant 1985, le diagnostic était souvent tardif devant un retard statural associé à un impubérisme

	Anténatal (%)	Avant 1 an (%)	De 1 à 5 ans (%)	De 5 à 10 ans (%)	Après 10 ans (%)
Patientes nées avant 1985	0	15	3	13	69
Patientes nées après 1985	30	22	12	16	20

À noter dans cette série le diagnostic chez quatre mères avec une anomalie de l'X.

Prise en charge

Croissance sous traitement par hormone de croissance

De nombreuses études ont montré que les traitements par hormone de croissance (GH) accélèrent la vitesse de croissance dans le ST et de nombreux pays ont étendu les indications de traitement par GH au ST au début des années 1990. Le *Journal Officiel* de 1997 [1,2] détermine les modalités thérapeutiques en France : la posologie est fixée à 0,25–0,35 mg/kg par semaine et la date du début du traitement est fonction du retard statural de la patiente.

Les premiers résultats concernant les tailles finales montrent un gain statural positif de 1,5 à 8,5 cm par rapport à la taille prédite selon la technique de Lyon [26] et de 3,2 à 8,3 cm par rapport au groupe historique non traité, à des doses en moyenne de 0,23 mg/kg par semaine (0,17 à 0,37 mg/kg par semaine), chez des patientes ayant été souvent traitées tardivement [50]. L'étude canadienne, publiée en 2005, analyse l'effet du traitement (0,30 mg/kg par semaine) en comparaison à un groupe témoin randomisé [47]. La différence de taille adulte entre les deux groupes est de 7,3 cm (intervalle de confiance à 95 % de 5,4 à 9,2 cm) pour une durée de traitement de $5,7 \pm 1,6$ ans et un début de traitement par estrogènes à l'âge de 13 ans. Les tailles finales se situent à 145 cm au Japon, 149 cm au Canada [47], 150 cm en France [46] et aux États-Unis, 157 cm en Hollande [51].

L'efficacité du traitement dépend principalement de sa précocité et de sa durée, mais aussi de la posologie utilisée, du retard de la maturation osseuse au début du traitement, du nombre d'injections hebdomadaires, des tailles parentales, de la taille de naissance, de l'âge au début de la puberté et de la modalité du traitement estrogénique (*per os* ou transcutané) [9,38,46,47,51]. En effet, la taille adulte est meilleure lorsque le traitement est débuté tôt, avant l'âge de huit-neuf ans et lorsque les traitements durent plus de quatre ans [27,38,47] (Tableau 3). De plus, un traitement précoce permet d'induire une puberté plus tôt [38]. L'effet du traitement sur la croissance dépend également de la posologie utilisée. Des tailles adultes plus élevées

Tableau 3
Effet de la durée du traitement sur la taille finale (données personnelles, $n = 72$)

	Durée < 4 ans	Durée > 4 ans	<i>p</i>
Pronostic (cm)	143,5 ± 5,7	142,7 ± 5,0	ns
Taille cible (cm)	159,6 ± 6,0	161,0 ± 5,7	ns
Taille adulte (cm)	148,8 ± 7,7	152,4 ± 5,8	0,03
Gain de taille (cm)	5,35 ± 4,5	9,7 ± 3,4	< 0,0001
(Taille adulte – pronostic)			

(162,3 vs 157,8 cm) sont observées en Hollande lorsque la posologie est augmentée à 0,48 versus 0,32 mg/kg par semaine avec cependant des taux d'IGF-I élevés (> 2 SDS) pour la moitié des patientes [51]. Il est important de noter que les effets à long terme de taux supraphysiologiques d'IGF-I sont encore mal connus.

À court terme, les effets secondaires sont minimes : une insulino-résistance est fréquente et disparaît à l'arrêt du traitement. Une surveillance cardiovasculaire est nécessaire chez ces patientes à risque d'hypertension et d'anomalies cardiovasculaires. Comme tout traitement par hormone de croissance, le taux d'IGF-1 doit être surveillé et la posologie diminuée si le taux d'IGF-1 devient supérieur à 2 SDS par rapport au taux habituel pour l'âge. Le traitement par

hormone de croissance peut être poursuivi jusqu'à un âge osseux de 14 ans, lorsque la vitesse de croissance devient inférieure à 2 cm/an.

Traitement de l'insuffisance ovarienne

Le traitement par estrogènes est indispensable chez les patientes ayant une insuffisance ovarienne. Le but du traitement est d'induire le développement des caractères sexuels secondaires, sans accélérer le processus de soudure des cartilages de croissance. De plus, le traitement améliore l'estime de soi et l'insertion sociale [8], il prévient l'ostéoporose et les maladies cardiovasculaires. Le principe du traitement est d'imiter la puberté physiologique. Quel que soit le mode d'administration (*per os* ou transdermique), la dose faible au début du traitement est augmentée progressivement jusqu'à une dose d'adulte après deux à trois ans de traitement [4,34,43].

La date de début du traitement par estrogènes reste encore controversée. Avant 1980, les patientes n'étaient pas traitées par GH et la puberté était induite tardivement (entre 15 et 18 ans). Les patientes traitées par GH grandissent plus vite et peuvent être traitées par estrogènes plus tôt. L'âge de début du traitement substitutif dépend de la vitesse de croissance et de l'âge osseux. Il est important de noter que si le traitement par GH est débuté précocement (huit ans en moyenne), il est alors possible de débiter le traitement féminisant à l'âge de 12 ans sans perturber la taille finale [38,51]. Il est préférable d'utiliser les estrogènes naturels par voie transdermique, percutanée ou *per os* plutôt que les estrogènes de synthèse [4,34]. Il est recommandé de débiter par de faibles doses (1/10^e des doses substitutives pour adulte), soit 0,25 mg/j de 17 β -estradiol (un demi-comprimé à 1 mg, un jour sur deux), 0,25 mg d'estradiol percutané, ou 4 μ g d'estrogène transdermique (1/6^e de patch à 25 μ g/j, à appliquer la nuit). La dose est ensuite progressivement augmentée tous les six mois en fonction du résultat clinique sur le développement mammaire, la vitesse de croissance et la maturation osseuse. Un traitement progestatif, pendant 10 à 15 jours par mois, est débuté après 18 ou 24 mois de traitement estrogénique. On a recours de préférence à la progestérone naturelle (*Utrogestan*, *Duphaston*), plutôt qu'aux progestatifs de synthèse de type prégnane (*Lutéran*, *Lutényl*). Par la suite, un traitement combiné estroprogestatif peut être utilisé pour améliorer l'observance thérapeutique. Ce traitement substitutif est nécessaire pour maintenir une minéralisation osseuse et une vie sexuelle normale. Les effets sur la fonction hépatique, le risque d'hypertension, de cancer et d'obésité chez ces patientes sont incertains. Si des anomalies de la fonction hépatique (augmentation des transaminases, gamma GT, hypertriglycéridémie) peuvent être observées lors des traitements prolongés, elles existent également lors de carence estrogénique et peuvent s'améliorer sous traitement substitutif [16].

L'annonce de la stérilité est un cap difficile à franchir pour l'adolescente et très tôt on sera amené à discuter des nouvelles méthodes de procréation médicalement assistée. La cryoconservation du tissu ovarien est une technique nouvelle qui semble être de peu d'utilité dans le ST en raison de l'apoptose précoce et du risque important de malformations foetales. Des techniques par ICSI (*intracytoplasmique sperm injection*) et don d'ovocytes ont été utilisées avec succès dans le ST [18]. Cependant, le risque d'avortement spontané est élevé (20–50 %), probablement lié à une hypoplasie utérine. Une surveillance cardiologique avant et pendant la grossesse est nécessaire du fait du risque de dissection aortique [22].

Diagnostic anténatal et conseil génétique

Le diagnostic anténatal du ST est possible durant la grossesse. Il est évoqué devant des anomalies échographiques, principalement une augmentation de l'épaisseur de la clarté nucale

ou un aspect d'hygroma, un oedème plus ou moins généralisé, voire une anasarque et confirmé par un caryotype [19]. Ailleurs, il peut s'agir d'un RCIU, d'une anomalie cardiaque ou rénale. Enfin, le diagnostic peut être également fortuit, à l'occasion d'une amniocentèse pour âge maternel avancé, alors qu'il n'existe aucune anomalie échographique. La décision de poursuite ou d'interruption de la grossesse doit être laissée au couple après information complète sur le pronostic et les moyens thérapeutiques [5].

La demande d'interruption de grossesse est légitimée par la présence de malformations graves. En cas de découverte fortuite, l'information aux parents devra porter sur la fréquence importante de la petite taille, actuellement améliorable par un traitement par hormone de croissance, et en fonction du caryotype sur la probabilité d'une dysgénésie gonadique et de difficultés scolaires d'intensité variable. Seul le petit chromosome X en anneau a un caractère péjoratif sur le développement intellectuel. Dans tous les cas, l'anomalie chromosomique doit être confirmée après la naissance par un caryotype avec FISH et les conséquences de cette anomalie doivent être réévaluées.

Dans la plupart des cas, le ST n'est pas transmissible aux autres enfants. Seuls les anomalies de l'X telles que la délétion d'une partie de l'X (chromosome en anneau inclus) peuvent se transmettre d'une mère à sa fille. La fréquence du ST est identique quelle que soit l'origine des patients. Les facteurs environnementaux n'influencent pas la fréquence de survenue.

Pronostic

Le retard statural a été nettement amélioré par le traitement par hormone de croissance s'il est débuté précocement et les grossesses sont actuellement envisageables grâce aux techniques de fécondation *in vitro*. Cependant, le ST nécessite un traitement au long cours en cas d'insuffisance ovarienne et une surveillance à vie afin de détecter et de traiter les autres anomalies liées à ce syndrome, dont les plus fréquentes sont la surcharge pondérale, la surdité, la cardiopathie, l'hypertension artérielle, l'ostéoporose, les anomalies hépatiques et thyroïdiennes (Tableau 1).

Questions non r solv es, état de la recherche

Le ST est hétérogène dans ses manifestations cliniques ; les corrélations entre phénotype et caryotype n'expliquent pas la totalité de la symptomatologie. Du fait de l'inactivation de l'X, 75 % des gènes situés sur ce chromosome sont exprimés de façon monoall lique. Les autres gènes échappent à l'inactivation. Par ailleurs, l'absence d'un gène pourrait avoir des conséquences différentes en fonction de l'origine parentale (paternelle ou maternelle) du chromosome manquant. Des études sur l'expression clinique en fonction de l'origine parentale de l'X présent sont actuellement en cours et les résultats parfois contradictoires [40,45].

Sur le plan thérapeutique, nous savons que la durée du traitement par hormone de croissance influe positivement sur la taille finale et la notion d'une durée minimale de cinq ans semble se dégager. Cependant, il est actuellement difficile de déterminer la durée optimale de ce traitement et de connaître la taille adulte des patientes qui ont débuté un traitement avant l'âge de quatre ans.

Références

1. Arrêtés du 24 janvier 1997 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. J Off 1997;129:1484-501.

2. Arrêtés du 25 février 1997 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. *J Off* 1997;129:2307–23.
3. AGAT. Association des Groupes Amitié Turner. www.agat-turner.org.
4. Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Wikland KA, Norjavaara E. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3038–44.
5. Baena N, De Vigan C, Cariati E, Clementi M, Stoll C, Caballin MR, *et al.* Turner syndrome: evaluation of prenatal diagnosis in 19 European Registries. *Am J Med Genet A* 2004;15:16–20.
6. Boucher CA, Sargent CA, Ogata T, Affara NA. Breakpoint analysis of Turner patients with partial Xp deletions: implications for the lymphoedema gene location. *J Med Genet* 2001;38:591–8.
7. Cabrol S, Saab C, Gourmelen M, Raux-Demay MC, Le Bouc Y. Syndrome de Turner : croissance staturopondérale et maturation osseuse. *Arch Pediatr* 1996;3:313–8.
8. Carel JC, Ecosse E, Bastie-Sigeac I, Cabrol S, Tauber M, Leger J, *et al.* Quality of life determinants in young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the StaTur population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1992–7.
9. Chernausek S, Attie KM, Cara JF, Rosenfeld RG, Frane J. Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. Genentech, Inc., Collaborative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2439–45.
10. Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R, *et al.* The short stature homeobox gene *SHOX* is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet* 2000;9:695–702.
11. Conway GS. Considerations for transition from paediatric to adult endocrinology: women with Turner's syndrome. *Growth Horm IGF Res* 2004;14(Suppl A):S77–S84.
12. Davison RM, Fox M, Conway GS. Mapping of the *POF1* locus and identification of putative genes for premature ovarian failure. *Mol Hum Reprod* 2000;6:314–8.
13. El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C, Wilhelmsen L, Landlin-Wilhelmsen K. Hypothyroidism is common in Turner syndrome: results of a five-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2131–5.
14. Elsheikh M, Casadei B, Conway GS, Wass JAH. Hypertension is a major risk factor for aortic root dilatation in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:69–73.
15. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev* 2002;23:120–40.
16. Elsheikh M, Hodgson H, Wass JAH, Conway GS. Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:227–31.
17. Elsheikh M, Wass JAH, Conway GS. Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome: the association with karyotype. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:223–6.
18. Foudila T, Soderstrom-Anttila V, Hovatta O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. *Hum Reprod* 1999;14:532–5.
19. Ganapathy R, Guven M, Sethna F, Vivekananda U, Thilaganathan B. Natural history and outcome of prenatally diagnosed cystic hygroma. *Prenat Diagn* 2004;24:965–8.
20. Gotzsche CO, Krag-Olsen B, Nielsen J, Sorensen KE, Kristensen BO. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Arch Dis Child* 1994;71:433–6.
21. Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Müller J, Fisker S, Christiansen JS. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3199–202.

22. Karnis MF, Zimon AE, Lalwani SI, Timmreck LS, Klipstein S, Reindollar RH. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey. *Fertil Steril* 2003;80:498–501.
23. Kosho T, Muroya K, Nagai T, Fujimoto M, Yokoya S, Sakamoto H, *et al.* Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of *SHOX*: implications for the development of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4613–21.
24. Lachlan KL, Youings S, Costa T, Jacobs PA, Thomas NS. A clinical and molecular study of 26 females with Xp deletions with special emphasis on inherited deletions. *Hum Genet* 2006;118:640–51.
25. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Windh M, Wilhelmsen L. Osteoporosis and fractures in Turner syndrome: importance of growth promoting and oestrogen therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:497–502.
26. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1985;60:932–5.
27. Massa G, Heinrichs C, Verlinde S, Thomas M, Bourguignon JP, Craen M, *et al.* Late or delayed induced or spontaneous puberty in girls with Turner syndrome treated with growth hormone does not affect final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4168–74.
28. Massa G, Verlinde F, De Schepper J, Thomas M, Bourguignon JP, Craen M, *et al.* Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Arch Dis Child* 2005;90:267–8.
29. Migeon BR, Luo S, Jani M, Jeppesen P. The severe phenotype of females with tiny ring X chromosomes is associated with inability of these chromosomes to undergo X inactivation. *Am J Hum Genet* 1994;55:497–504.
30. Milkiewicz P, Heathcote J. Can Turner syndrome teach us about the pathogenesis of chronic cholestasis? *Hepatology* 2004;40:1226–8.
31. Ogata T, Muroya K, Matsuo N, Shinohara O, Yorifuji T, Nishi Y, *et al.* Turner syndrome and Xp deletions: clinical and molecular studies in 47 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5498–508.
32. Ostberg JE, Brookes JA, McCarthy C, Halcox J, Conway GS. A comparison of echocardiography and magnetic resonance imaging in cardiovascular screening of adults with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5966–71.
33. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1810–3.
34. Piippo S, Lenko H, Kainulainen P, Sipilä I. Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3241–7.
35. Price WH. A high incidence of chronic inflammatory bowel disease in patients with Turner syndrome. *J Med Genet* 1979;16:263–6.
36. Ranke MB, Pfluger H, Rosendhal W, Stubbe P, Enders H, Bierich JR, *et al.* Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1983;141:81–8.
37. 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* 1997;16:54–63.
38. Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Price L. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1936–41.
39. Rosenfield R. Spontaneous puberty and fertility in Turner syndrome. In: Rosenfield RG, Grumbach MM, editors. *Turner syndrome*. New York and Basel: Dekker M; 1990. p. 136–48.
40. Ross J, Roeltegen D, Zinn A. Cognition and the sex chromosomes: studies in Turner syndrome. *Horm Res* 2006;65:47–56.

41. Ross JL, Stefanatos G, Roeltgen D, Kuschner H, Cutler GB. Ulrich-Turner syndrome: neurodevelopmental changes from childhood through adolescence. *Am J Med Genet* 1995;58:74–82.
42. Roulot D, Degott C, Chazouilleres O, Oberti F, Cales P, Carbonell N, *et al.* Vascular involvement of the liver in Turner's syndrome. *Hepatology* 2004;39:239–47.
43. Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, *et al.* Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3061–9.
44. Säwendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr* 2000;137:455–9.
45. Skuse DH, James RS, Bishop DVM, Coppin B, Dalton P, Aamodt-Leeper G, *et al.* Evidence from Turner's syndrome of an imprinted Xlinked locus affecting cognitive function. *Nature* 1997;387:705–8.
46. Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, Leger J, Tauber M, Cabrol S, *et al.* Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5197–204.
47. Stephure D. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomised controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3360–6.
48. Sybert VP. The adult patient with Turner syndrome. In: Albertsson-Wickland K, Ranke M, editors. *Turner syndrome in a life span perspective: research and clinical aspects*. Amsterdam: Elsevier; 1995. p. 205–18.
49. Tauber M, Lounis N, Coulet J, Baunin C, Cahuzac JP, Rochiccioli P. Wrist anomalies in Turner syndrome compared with Leri-Weill dyschondrosteosis: a new feature in Turner syndrome. *Eur J Pediatr* 2004;163:475–81.
50. Tauber MT. Optimising growth in Turner syndrome: rationale to use dose escalation studies in GH treatment. In: Saenger P, Pasquino A, editors. *Optimising health care for patients in the 21st century*. Amsterdam: Elsevier; 2000. p. 177–84.
51. Van Pareren YK, De Muinck Keiser-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Jansen M, Otten BJ, *et al.* Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and lowdose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1119–25.