

Dysgonosomies X, XXY, XXX, XYY

Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

I	45,X : syndrome de Turner.....	3
II	47,XXY : syndrome de Klinefelter.....	4
III	47,XXX.....	5
IV	47,XYY.....	5
V	Prise en charge des dysgonosomies en prénatal.....	6
VI	Annexes.....	7

INTRODUCTION

Les dysgonosomies qui seront traitées dans ce chapitre sont les anomalies de nombre des gonosomes X et Y. Ces anomalies ont beaucoup moins de répercussions sur le plan phénotypique que les aneuploïdies impliquant les autosomes, et sont la plupart du temps viables. Ceci provient du phénomène d'inactivation du chromosome X (un chromosome X actif unique dans chaque cellule somatique) et probablement du faible nombre de gènes sur le chromosome Y.

Le retentissement phénotypique implique selon les anomalies observées, la taille, puis moins fréquemment le langage et la fertilité.

Leur découverte en prénatal, le plus souvent fortuite, rend leur annonce difficile en conseil génétique.

I 45,X : SYNDROME DE TURNER

Fréquence : il concerne 0.4 pour mille nouveau-nés filles.

Il s'agit de filles présentant une petite taille associée à une insuffisance gonadique.

Signes cliniques : les circonstances de découverte du syndrome de Turner sont variables : en prénatal sur des signes échographiques : hygroma colli, anasarque ; à la naissance en cas de lymphœdème, de petite taille ; pendant l'enfance en cas de retard statural ; à l'adolescence en cas d'absence de puberté, d'aménorrhée primaire et de petite taille, et à l'âge adulte en cas de stérilité et de retard statural.

Cliniquement, on peut observer une petite taille (<1.50m), un pterygium colli, une implantation des cheveux en trident, des oreilles basses, un palais ogival, une micrognathie, un thorax large avec écartement exagéré des mamelons, un cubitus valgus, un genu valgum, des naevi pigmentaires, une brièveté du IVème métacarpien, une coarctation de l'aorte (25%), des reins en fer à cheval (50%), une dysgénésie gonadique avec des ovaires atrophiques (bandelettes fibreuses).

Les filles n'ont pas de retard mental, mais peuvent présenter des difficultés modérées dans les apprentissages, nécessitant un soutien scolaire.

Biologiquement, la FSH est élevée, le corpuscule de Barr est négatif.

Diagnostic cytogénétique : le syndrome de Turner est caractérisé par une formule chromosomique 45,X dans un peu plus de la moitié des cas. Dans les autres cas, la formule est en mosaïque avec une formule 46,XX, et/ou on observe une anomalie de structure d'un des deux chromosomes X (délétion, anneau). Très fréquent dans les produits de fausses

couches (90%), il est retrouvé à la naissance à une fréquence de un pour 2500 filles. Certaines anomalies de structure de l'X peuvent donner un retard mental en cas d'anneau de l'X de petite taille, ne possédant pas de centre d'inactivation, aboutissant à une disomie fonctionnelle délétère de l'X.

L'âge maternel n'influe pas sur la survenue de la formule 45,X.

Prise en charge et traitement : l'annonce diagnostique doit faire partie du processus de prise en charge globale au sein d'une équipe multidisciplinaire (endocrinologue, gynécologue).

Le traitement par hormone de croissance pendant l'enfance (en moyenne 2-4 ans) permet d'améliorer la taille adulte. L'induction de la puberté est le plus souvent nécessaire par de faibles doses d'œstrogènes et est suivie du traitement substitutif par œstroprogestatifs de l'insuffisance ovarienne. On doit assurer le dépistage et le traitement adapté des maladies associées éventuelles (déficit auditif, hypertension artérielle, endocrinopathies, diabète dyslipidémie et des complications cardiovasculaires à type de coarctation aortique) et des difficultés scolaires ou d'insertion socio-professionnelle éventuelles et informer sur l'existence d'une association de patients.

La découverte en prénatal d'une formule 45,X entraîne un conseil génétique particulièrement difficile. Les circonstances de découverte de l'anomalie vont orienter le discours du cytogénéticien (fortuitement ou après mise en évidence de malformations échographiques)

II 47,XXY : SYNDROME DE KLINEFELTER

Il s'agit de garçons ne présentant pas de phénotype particulier jusqu'à l'adolescence. La prévalence du syndrome de Klinefelter est de l'ordre de 1.5 p 1000 naissances garçons, certainement sous évaluée.

Cliniquement, les individus ont une grande taille (gène SHOX en triple exemplaire), peuvent présenter une gynécomastie, des petits testicules, une stérilité. Les caractères sexuels secondaires sont peu développés avec parfois une virilisation incomplète. Néanmoins, la sexualité est normale.

Ils n'ont pas de retard mental, mais peuvent présenter un retard de langage à type de dyslexie.

Biologiquement, il existe un hypogonadisme hypergonadotrophique, la FSH est élevée.

Diagnostic cytogénétique : la formule chromosomique est 47,XXY, elle peut être observée en mosaïque avec une population cellulaire normale 46,XY.

Prise en charge : elle comprend un traitement par testostérone au début de l'adolescence permettant un développement des caractères sexuels secondaires, une meilleure estime d'eux-mêmes. L'orthophonie est indiquée pour le retard de langage, la chirurgie pour la gynécomastie. Le recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP) peut permettre de pallier dans certains cas à la stérilité.

L'annonce du diagnostic est délicate en conseil génétique, d'une affection qui n'est pas considérée comme d'une particulière gravité par les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal. Le pourcentage d'IMG suite au diagnostic prénatal de syndrome de Klinefelter tend à diminuer.

III 47,XXX

Il s'agit de femmes de grande taille.

La prévalence est de l'ordre de 1 p 1000, mais seulement 10% de ces femmes sont diagnostiquées du fait d'un phénotype normal.

Cliniquement, du fait de l'inactivation incomplète du chromosome X et donc de la présence du gène *SHOX* en triple exemplaire, la croissance est précoce et on peut observer une grande taille à l'âge adulte.

Il n'existe pas de retard mental mais un retard de langage peut être observé nécessitant un soutien scolaire. Une faible estime de soi et une timidité sont fréquemment rencontrées. La fertilité est conservée et les enfants présentent dans la grande majorité des cas un caryotype normal.

Prise en charge : elle comprend une rééducation orthophonique, et éventuellement une prise en charge psychologique.

Le diagnostic prénatal est fortuit et le conseil génétique rassurant.

IV 47,XYY

Il s'agit de garçons plutôt grands présentant un phénotype normal.

La prévalence est de l'ordre de 1 p 1000 naissance garçon. Cette prévalence est certainement sous diagnostiquée étant donné le phénotype normal associé à cette formule chromosomique. Il n'existe pas de dysgénésie gonadique ou d'infertilité, ni de criminalité incriminée par le passé.

Certains troubles du comportement ont été rapportés chez des individus présentant cette formule chromosomique, une prise en charge psychologique peut alors être indiquée.

Le diagnostic prénatal est fortuit et le conseil génétique rassurant.

V PRISE EN CHARGE DES DYSGONOSOMIES EN PRÉNATAL

L'annonce de la découverte prénatale de dysgonosomies est le plus souvent délicate lors du conseil génétique. Le diagnostic est le plus souvent fortuit et le couple ne s'attend pas à cette annonce. Il ne s'agit pas à proprement parler d'une anomalie d'une particulière gravité et l'interruption médicale de grossesse est donc éthiquement discutable. L'attitude des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal peut être variable en fonction des cas. Les discussions avec les parents sont importantes.

Les dysgonosomies ne s'accompagnent pas de retard mental, mais des difficultés scolaires peuvent survenir, notamment en raison d'un retard de langage, qui pourra être pris en charge par orthophonie.

Il existe un biais de recrutement concernant les premières études sur les dysgonosomies rapportées dans la littérature médicale (basées majoritairement sur une population carcérale), faussant les corrélations génotype/phénotype. Il faut rappeler aux parents que la consultation des données concernant les dysgonosomies, notamment via internet, peut donner des informations erronées et les inquiéter exagérément. Il faut souligner que la plupart de ces dysgonosomies ne sont pas diagnostiquées étant donné leur faible retentissement sur le phénotype.

L'environnement familial joue un rôle primordial pour le développement de ces enfants qui peuvent bénéficier de soutien scolaire ou d'orthophonie s'ils présentent des difficultés. On observe notamment une différence dans le développement psychomoteur de ces sujets en faveur de ceux diagnostiqués avant la naissance plutôt que ceux diagnostiqués en postnatal. Les associations de parents sont également une aide utile à la prise en charge.

VI ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

- Alves C, Braid Z, Coeli FB, Mello MP. : 46,XX male-Testicular disorder of sexual differentiation (DSD) : hormonal, molecular and cytogenetic studies. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2010 Nov;54(8):685-9.
- Gruchy N, Vialard F, Decamp M, Choiset A, Rossi A, Le Meur N, Moiro H, Yardin C, Bonnet-Dupeyron MN, Lespinasse J, Herbaut-Graux M, Till M, Layet V, Leporrier N. : Pregnancy outcomes in 188 French cases of Klinefelter syndrome. Hum Reprod. 2011 Jul 5.
- HAS : Syndrome de Turner Protocole national de diagnostic et de soins janvier 2008
- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. : Klinefelter's syndrome. Lancet 2004; 364:273-283.
- Linden MG, Bender BG, Robinson : A Genetic counselling for sex chromosome abnormalities. Am J Med Genet 2002; 110:3-10.
- Robinson A, Bender BG, Linden MG. : Prognosis of prenatally diagnosed children with sex chromosome aneuploidy. Am J Med Genet, 1992 ;44 :365-368.