



SYNDROME DE TURNER ET GROSSESSE

Recommandations pour la pratique clinique

Mission

À la suite du décès par dissection aortique aiguë de deux femmes porteuses du syndrome de Turner et enceintes après un don d'ovocytes, Madame la directrice générale de l'Agence de la biomédecine, par lettre du 2 juillet 2008 au président du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), a sollicité l'expertise du Collège pour faire le point sur les cas, les facteurs de risque, et déterminer s'il y a lieu de proposer des mesures complémentaires aux recommandations faites par la Haute autorité de santé (HAS) en 2008 en termes d'indication et de surveillance des patientes visant à améliorer la sécurité des soins.

Introduction

Le syndrome de Turner est un ensemble syndromique clinique associé dans 50 % des cas à une monosomie X (homogène ou en mosaïque) et dans les 50 % restants à des remaniements portant sur les bras courts d'un chromosome X. Avec la petite taille, l'aménorrhée primaire est un signe cardinal du syndrome. Chez les femmes atteintes d'un syndrome de Turner, les grossesses spontanées sont très rares (2 %) [1]. Il s'agit alors très majoritairement d'un syndrome de Turner associé à une anomalie de l'X (nombre ou structure) en mosaïque. Le don d'ovocytes constitue pour la vaste majorité d'entre elles la seule possibilité d'obtenir une grossesse (liste des centres agréés en annexe VII).

Ces grossesses comportent des risques particuliers dans la mesure où 5 à 50 % des femmes atteintes d'un syndrome de Turner ont une malformation cardiovasculaire associée [2, 3, 4, 5] : coarctation de l'aorte (10 % des cas), valve aortique bicuspidie chez 25 % des patientes [6].

Les complications maternelles les plus sévères sont donc cardiovasculaires, telles que l'aggravation d'une hypertension artérielle (HTA) préexistante ou une dissection aortique pouvant, comme dans le syndrome de Marfan [19], entraîner le décès [7]. Ce risque de décès par dissection ou rupture aortique est estimé à 2 % des femmes atteintes du syndrome, soit une augmentation de risque de décès 100 fois supérieure au risque des femmes de la population générale [17]. Les facteurs de risque de dissection sont la bicuspidie, la coarctation, l'hypertension artérielle [7, 8]. Dans les cas de dissection rapportés, le diamètre aortique mesuré par IRM au niveau de l'artère pulmonaire droite était supérieur à 25 mm/m² ou 35 mm en moyenne 3 ans avant la dissection [17]. Les deux cas français rapportés avaient des valeurs largement supérieures à ces valeurs. Le risque de dissection au cours de la grossesse est mal connu. Si l'on rassemble les cas rapportés dans la littérature à ce jour, il est d'environ 10 % sous réserve des biais de telles études rétrospectives.

Ce risque est majoré en fin de grossesse puisque 50 % des dissections aortiques rapportées dans la littérature chez des femmes enceintes surviennent au 3^e trimestre [8] ou dans le post-partum.

Une revue de la littérature entre 1961 et 2006 a répertorié 85 cas de dissection aortique chez des femmes porteuses d'un syndrome de Turner. Sur les 7 cas de dissection aortique rapportés après assistance médicale à la procréation (AMP), 6 patientes sont décédées [9, 10, 11]. Des cas de stéatose hépatique sévères ou de cholestase, d'hypertension artérielle gravidique ont été signalés [12, 13, 14]. La HAS a publié en 2008 un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour le syndrome de Turner [15] qui comporte un chapitre sur les grossesses qu'il convient de développer compte tenu des possibilités de grossesse avec don d'ovocytes et des publications récentes sur les complications du syndrome de Turner au cours de la grossesse [16, 18, 20-24]. Etant donné la rareté des grossesses chez les patientes porteuses d'un syndrome de Turner, les données de la littérature sont de faible niveau de preuve et les recommandations ci-dessous sont essentiellement basées sur des avis d'experts.

Bilan avant toute grossesse

Un bilan doit être fait chez toute patiente en cas de désir de grossesse, quel que soit le caryotype de la patiente (mosaïque ou homogène). Il sera fait en cas de désir de grossesse intraconjugale (si le fonctionnement ovarien est conservé, ce qui est le plus souvent dans le cas de patientes avec un caryotype de forme mosaïque) ou avec don d'ovocytes. Ce bilan doit faire l'objet d'une prise en charge multidisciplinaire associant autant que de besoin des spécialistes en cardiologie, endocrinologie, néphrologie, hépatologie...

Examen général

Poids, taille, indice de masse corporelle (IMC).

Bilan cardiovasculaire

Chez la femme porteuse du syndrome de Turner, l'HTA, la bicuspidie, la dilatation aortique et la coarctation sont des facteurs de risques de dissection aortique.

Étude de la tension artérielle : la pression artérielle doit être prise au repos, éventuellement complétée d'un Holter tensionnel. En cas d'HTA, on recherchera une cause rénale : échographie Doppler des artères rénales (voir ci-dessous).

Échographie transthoracique bidimensionnelle avec Doppler couleur, vue parasternale gauche grand axe en télédiastole (recommandations des cardiologues du groupe de travail HAS sur le syndrome de Turner ; normes de Roman *et al.* rapportées à la surface corporelle [25]). Elle permet la recherche de malformations aortiques (bicuspidie : 25 % des patientes, coarctation : 10 %, anomalies de forme de l'aorte) et d'éventuelles anomalies du retour veineux, le dépistage de maladies acquises aortiques (anévrismes, dilatation) et le suivi ultérieur.

On mesurera les 4 diamètres caractéristiques de la racine aortique et on recherchera une bicuspidie aortique. On tiendra compte du plus grand diamètre. Cette échographie sera faite par un échographiste cardiologue référent et selon une méthodologie standardisée proposée dans l'annexe I.

L'angio IRM cardiaque et aortique est le deuxième examen à faire systématiquement [18-24]. Elle a l'avantage de ne pas être irradiante et permet :

- d'analyser l'ensemble de l'aorte thoracique et abdominale ;
- de mesurer les quatre diamètres de la racine aortique ;
- de rechercher ou de confirmer une coarctation, une bicuspidie ;
- de faire des analyses comparatives successives ;
- d'observer les artères rénales si le champ d'acquisition le permet.

Le diamètre aortique indexé à la surface corporelle est mesuré en IRM au niveau de l'artère pulmonaire droite, le 50^e percentile est à 17 mm/m² (50^e percentile) chez les patientes porteuses d'un syndrome de Turner et le 95^e percentile est à 20 mm/m² [17]. Un diamètre aortique indexé supérieur ou égal à 25 mm/m² ou supérieur à 35 mm doit être considéré comme une aorte dilatée à risque de dissection.

Un document standardisé de mesures est proposé en annexe II.

En cas d'impossibilité de réaliser l'IRM (pacemaker, matériaux étrangers...), le scanner aortique est à discuter.

Bilan endocrinien

Il comporte un dosage sanguin :

- de TSH, T4L, Ac antithyroïdiens (anti TPO) ;
- une glycémie à jeun et un dosage de l'HbA1c en cas de diabète.

Un bilan lipidique à la recherche d'une dyslipidémie, cofacteur de risque vasculaire, pourrait être prescrit.

Bilan hépatique

Il comporte :

- un dosage sanguin des ASAT, ALAT, gamma-GT et PAL ;
- une échographie hépatique en cas d'anomalie sur deux bilans biologiques réalisés à six mois d'intervalle, notamment à la recherche d'une hypertension portale.

En cas d'anomalie, un avis spécialisé est demandé pour faire une recherche de l'étiologie.

Bilan gynécologique

Il comporte :

- un examen gynécologique ;
- un frottis cervical si le dernier date de plus de deux ans ;
- une échographie pelvienne avec Doppler des artères utérines, mensurations de l'utérus et de l'épaisseur de l'endomètre, recherche d'une malformation utérine ;

- en cas de suspicion de malformation, une écho 3D et une hystérocopie pour compléter ce bilan.

Bilan rénal

Il comporte :

- une échographie rénale à la recherche :
 - d'une malformation (30 % des cas) : rein en fer à cheval, rein ectopique, agénésie rénale, duplication
 - d'une hydronéphrose
 - d'une cause d'hypertension artérielle secondaire (sténose des artères rénales) ;
- un bilan sanguin en cas d'hypertension artérielle ou d'anomalie rénale : urémie, créatinémie, ionogramme sanguin, urinaire ;
- un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) à la recherche d'une infection urinaire.

Contre-indications à la grossesse

Cardiovasculaire

La grossesse est contre-indiquée en cas :

- d'antécédent d'aorte opérée ;
- d'antécédent de dissection aortique ;
- de dilatation aortique : le plus grand diamètre aortique est supérieur à 25 mm/m² ou 35 mm. Ceci est une extrapolation des mesures faites au niveau de l'aorte tubulaire [18] ;
- de coarctation aortique ;
- d'HTA traitée non contrôlée.

Même opérée au niveau des valves ou de l'aorte, la patiente reste à risque de dissection aortique en cas de grossesse et celle-ci reste contre-indiquée. La bicuspidie isolée (sans dilatation aortique) n'est pas une contre-indication à la grossesse même si c'est un facteur de risque.

Hépatique

Hypertension portale avec varices oesophagiennes.

Information de la patiente

En l'absence de contre-indications et si une grossesse est envisagée, une information de la patiente et si possible du couple doit être faite de façon concertée par le gynécologue-obstétricien, le cardiologue, l'endocrinologue. Un document écrit leur sera remis (annexe III).

La femme et si possible le couple doivent être informés ;

- d'un risque accru de fausse couche et de survenue d'anomalies chromosomiques en cas de grossesse sans don d'ovocytes. Une consultation d'information avec un praticien spécialisé en génétique sera proposée, de même que la possibilité d'un diagnostic prénatal ;
- du fait que la grossesse est à haut risque de complications cardiovasculaires (hypertension artérielle, prééclampsie, dissection aortique) avec un risque de décès maternel et foetal, et métaboliques (diabète) ;
- du fait qu'en cas de don d'ovocytes on ne transférera qu'un seul embryon pour éviter les grossesses multiples ;
- d'un risque accru de césarienne en raison du petit bassin et des complications médicales (85 % de césariennes) ;
- de la nécessité pour la patiente de se faire suivre par une équipe pluridisciplinaire référente ou spécialisée comportant au minimum un gynécologue-obstétricien, un cardiologue et un anesthésiste. Celui-ci étudiera les problèmes spécifiques liés au contrôle de la pression artérielle et de la glycémie dans le péripartum et à celui des voies aériennes en raison d'un potentiel plus important d'intubation difficile. De plus, une évaluation du rachis est nécessaire dans l'éventualité d'une rachianesthésie ou d'une anesthésie péridurale. L'accouchement par voie basse ou par césarienne doit avoir lieu dans un établissement* comportant une équipe de cardiologues et une équipe de chirurgie cardiaque ;
- des risques pour l'enfant à naître en lien avec les complications obstétricales ou cardiovasculaires : prématurité, retard de croissance in utero pouvant nécessiter une prise en charge en réanimation néonatale.

En cas d'association de pathologies ou de non observance des prescriptions médicales, l'équipe pluridisciplinaire est en droit de refuser la prise en charge en AMP avec don d'ovocytes ; ou en cas de fonctionnement ovarien persistant l'équipe peut déconseiller formellement la mise en route d'une grossesse, après avoir informé la patiente.

Conditions pour l'acceptation médicale éventuelle d'une grossesse

Cardiovasculaire

Si le diamètre aortique est inférieur à 25 mm/m² et 35 mm et qu'il n'y a pas de coarctation associée :

- la grossesse peut être autorisée ;
- dans l'attente du don d'ovocytes, l'échographie est renouvelée tous les ans par le même échographiste si possible référent. En cas de progression de la dilatation supérieure ou égale à 10 %, cette dilatation doit être confirmée par une deuxième technique d'imagerie (IRM, scanner ou échographie transoesophagienne). Si la progression de la dilatation aortique est confirmée, celle-ci devient une contre-indication à la grossesse.

Bilan hépatique

Dans l'attente du don d'ovocytes, le bilan hépatique est renouvelé tous les ans si le bilan initial est normal ou sur avis de l'hépatologue.

Recommandations en cas d'AMP

Dans le cadre de l'AMP avec don d'ovocytes (liste des centres agréés pour le don d'ovocytes en annexe VII), il est fortement recommandé de ne transférer qu'un seul embryon pour éviter les grossesses multiples. L'information sur les risques de la grossesse et la nécessité d'un suivi rigoureux doit être rappelée à la patiente à l'occasion du transfert embryonnaire.

En cas d'événement indésirable, une déclaration sera faite à l'Agence de la biomédecine par le correspondant local du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation ou par tout professionnel ayant connaissance de la survenue d'un tel incident ou effet indésirable (JO n° 0301 du 27 décembre 2008, page 20184, texte n° 69, NOR: SJSP0830456A). Voir document de déclaration en annexe V.

Recommandations pour le suivi de la grossesse

Le suivi de la grossesse doit se faire de manière multidisciplinaire et concertée.

Surveillance cardiovasculaire

Surveillance écho-cardiographique par l'échographiste référent (annexe I) :

- à la fin du premier et du deuxième trimestre ;
- tous les mois au cours du troisième trimestre ;
- une augmentation du diamètre aortique supérieure ou égale à 10 % entre deux examens sera confirmée par une IRM (annexe II).

En cas de dissection aiguë de la racine aortique en cours de grossesse :

La conduite à tenir varie en fonction du terme de la grossesse :

- avant 25 semaines d'aménorrhée, une chirurgie de la racine aortique est réalisée en urgence sous circulation extracorporelle (CEC), fœtus in utero, sous monitoring cardiotocographique. Le risque de décès maternel et/ou fœtal est élevé ;
- après 25 semaines d'aménorrhée, une césarienne est effectuée en urgence, immédiatement suivie de la chirurgie de la racine aortique.

Si le diamètre aortique devient supérieur à 25 mm/m² ou > à 35 mm ou en cas d'augmentation du diamètre > 10 % entre deux examens ou par rapport à l'examen de référence avant la grossesse :

- une hospitalisation est nécessaire dans un centre comportant une équipe cardiologique médico-chirurgicale et une maternité avec un service de néonatalogie et/ou de réanimation néonatale si le terme est inférieur à 32 SA ;
- un avis cardiologique et chirurgical est demandé dans un centre de référence (annexe IV)
- une maturation pulmonaire foetale doit être induite si le terme de la grossesse est entre 25 SA et 34 SA ;
- un accouchement par césarienne est programmé.

Si le diamètre aortique reste stable et inférieur à 25 mm/m² et à 35 mm :

L'accouchement doit avoir lieu dans un établissement* comportant une équipe de cardiologues et une équipe de chirurgie cardiaque.

Une césarienne est nécessaire dans 85 % des cas en raison de l'étroitesse du bassin. La date de la césarienne après 34 SA dépendra de l'état cardiovasculaire de la mère.

Un accouchement par voie basse sous monitoring strict de la pression artérielle peut être envisagé en l'absence de disproportion foeto-pelvienne et ou de pathologie associée. Une aide à l'expulsion (ventouse ou forceps) est recommandée.

Hypertension artérielle

En cas d'hypertension artérielle, celle-ci sera traitée par un bêta-bloquant et l'efficacité du traitement vérifiée par holter tensionnel.

Même en l'absence d'HTA, un traitement bêta-bloquant pendant la grossesse pourra être discuté.

Surveillance hépatique

Un bilan hépatique n'est nécessaire que s'il apparaît un signe clinique comme le prurit ou l'ictère.

En cas de cholestase, la prise en charge sera identique à celle de la femme enceinte sans syndrome de Turner.

Dépistage du diabète gestationnel

Un dépistage par le test de O'Sullivan est fait à 24 SA.

Bilan rénal

Un dosage de créatininémie est réalisé tous les mois en cas de malformations rénales.

Surveillance après l'accouchement

Cardiovasculaire

Le risque cardiovasculaire persistant après l'accouchement, il est recommandé une surveillance échographique systématique des diamètres de la racine aortique entre 5 et 8 jours après l'accouchement par un échographiste référent et selon le protocole de l'annexe I.

Hépatique

Pas de bilan en l'absence d'anomalies biologiques antérieures ou cliniques.

Obstétricale

Elle sera celle de toute femme ayant accouché par voie basse ou césarienne à 6 semaines du post-partum.

Examen de l'enfant

En cas de grossesse sans recours à un don d'ovocytes, l'examen pédiatrique cherche à identifier une anomalie chromosomique : syndrome de Turner pour une fille, trisomie 21.

En cas de grossesse après don d'ovocytes, l'examen pédiatrique du nouveau-né ne comporte pas de spécificité.

Déclaration au registre des syndromes de Turner

Toute grossesse avec ou sans don d'ovocytes observée chez une femme atteinte d'un syndrome de Turner doit être déclarée au registre Turner à l'adresse : crmerc.turner@rdb.aphp.fr. Le document de déclaration figure à l'annexe VI.

Bibliographie

1- Hovatta O. Pregnancies in women with Turner's Syndrome. *Ann Med* 1999;31:106-110.

2- Lin AE, Lippe B, Rosenfeld RG. Further delineation of aortic dilation, dissection and rupture in patients with Turner syndrome. *Pediatrics* 1998;102:12-20.

3- Mazzanti L, Carriari E, The Italian study group for Turner Syndrome. Congenital heart disease in patients with Turner syndrome. *J Pediatr* 1998;133:688-692.

4- Sybert VP. Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome. *Pediatrics* 1998;101:11-7.

5- Gotzsche CO, Krag-Olsen B, Nielsen J, Sorensen KE, Kristensen BO. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1994;71:433-436.

- 6- Lippe B. Turner syndrome. *Endocrinol Metab Clin North AM* 1991;20:121-152.
- 7- Delabaere A, Englert Y. Syndrome de Turner et don d'ovocytes. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2002;30:970-978.
- 8- Karnis MF, Zimon AE, Lalwani SI, Timmreck LS, Klipstein S, Reindollar RH. Risk of death in pregnancy archived through oocyte donation in patients with Turner syndrome : a national survey. *Fertil Steril* 2003;80:498-501.
- 9- Carlson M, Silberbach M. Dissection of the aorta in Turner's syndrome: two cases and review of 85 cases in the literature. *J Med Genet* 2007;44:745-749.
- 10- ASMR. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome *Fertil Steril* 2005;83:1074-1075.
- 11- ASMR. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome *Fertil Steril* 2008;90 Suppl 3:S185-S186.
- 12- Floreani A, Molaro M, Baragiotta A, Naccarato R. Chronic cholestasis associated with Turner's syndrome. *Digestion* 1999;60:587-589.
- 13- Roulot D, Degott C, Chazoullieres O, Oberti F. Vascular involvement of the liver in Turner's syndrome. *Hepatology* 2004;39:239-247.
- 14 Albareda MM, Gallego A, Enriquez J, Rodriguez JL, Webb SM. Biochemical liver abnormalities in Turner Syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1037-1039.
- 15- HAS. Syndrome de Turner : protocole national de diagnostic et de soins. 2008:1-53.
- 16- Immer FF, Bansi AG, Immer-Bansi AS et al. Aortic dissection in pregnancy: analysis of risk factors and outcome. *Ann Thorac Surg* 2003;76(1):309-14.
- 17 Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy CA. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 2007;116(15):1663-70.
- 18- Sachdev V, Matura LA, Sidenko S, Ho VB, Arai AE, Rosing DR, Bondy CA. Aortic valve disease in Turner syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008 13;51(19):1904-9.
- 19- Pacini L, Digne F, Boumendil A, Muti C, Detaint D, Boileau C, Jondeau G. Maternal complication of pregnancy in Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2008 Jul 14.
- 20- Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, Carlson K, Millard SP. Maternal hemodynamics and aortic diameter in normal and hypertensive pregnancies. *Obstetrics Gynecology* 1991;78:1073-1077.
- 21- Fénichel P, Letur H. Procréation et syndrome de Turner. Quelles recommandations avant, pendant et après la grossesse ? *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2008;36:891-897.
- 22- Letur H, Fénichel P. Hypofertilité et syndrome de Turner. *La lettre du Gynécologue* 2008;333:16-18.
- 24- Ostberg JE, Brookes JA, Mc Carthy 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.
- 25- Roman MJ. Two-dimensional Echocardiographic Aortic Root Dimensions in normal Children and Adults. *Am J Cardiol* 1989;64:507-512.
- 26- Bondy CA for Turner Syndrome Consensus Study Group. *J Clin Endo Metab* 2007;92: 10 -20.
- 27- Elsheikh M. Hypertension is a major risk factor for aortic dilatation in women with Turner's syndrome. *Clin Endo* 2001;54(1):69-73.