

SYNDROME DE TURNER À L'ÂGE ADULTE LA PMA : UN NOUVEL ENJEU DANS LA PRISE EN CHARGE

par **Nathalie JEANDIDIER***, **Sébastien GAERTNER****, **Françoise GIRARD*****,
Laura GLASSER*, **Séverine SIGRIST***, **François MOREAU***, **Jeanine OHL******
(Strasbourg, France)

Le syndrome de Turner est l'anomalie chromosomique la plus fréquente de la femme, touchant 1/2500 filles à la naissance. Il résulte de l'absence ou de l'anomalie structurelle d'un chromosome X. La faible incidence retrouvée est en partie le résultat d'un taux de fausses-couches élevé au premier trimestre (seuls 1 % des embryons 45,X survivraient). Les anomalies cliniques principales consistent en une petite taille et une insuffisance ovarienne précoce avec aménorrhée primaire ou secondaire associée à une infertilité. À l'âge adulte, l'infertilité, les complications cardiovasculaires, auto-immunes, endocriniennes, digestives et osseuses passent au premier plan. Dix à trente pour cent des diagnostics se font à l'âge adulte devant une aménorrhée primaire ou secondaire associée à une petite taille et biologiquement une élévation des gonadotrophines sériques. Ces patientes ont une espérance de vie diminuée, la mortalité, toutes causes confondues demeure 3 fois supérieure à celle de la population générale avec une espérance de vie réduite d'une dizaine d'années, elle reste essentiellement liée à la morbidité cardiovasculaire due à des pathologies congénitales et/ou acquises. Des données récentes ont montré l'impact prépondérant sur la mortalité des dissections aortiques et des pathologies cardiovasculaires. Les grossesses deviennent un des problèmes majeurs du suivi de ces patientes. Jusqu'à récemment, les patientes adultes ne bénéficiaient pas d'un suivi spécialisé multidisciplinaire, cette forme de suivi, très efficace chez l'enfant pourrait améliorer la morbidité et la qualité de vie chez l'adulte.

Mots-clé : Syndrome de Turner chez l'adulte, dissection aortique, maladies cardiovasculaires, insuffisance ovarienne, grossesse et Turner.

1. INTRODUCTION

Le syndrome de Turner (ST) est une affection génétique rare, il affecte 1 fille sur 2 500 à la naissance. Ce syndrome associe, le plus souvent un retard statural et une insuffisance ovarienne. Dix à trente pour cent des diagnostics se font à l'âge adulte, ceux-ci sont évoqués sur l'association d'une petite taille à une aménorrhée primaire ou secondaire ou à une infertilité avec élévation des gonadotrophines sériques (1) parfois associées à des syndromes malformatifs (2). Le phénotype clinique évocateur est souvent absent en particulier dans les mosaïques (3).

La prise en charge en période pédiatrique a été largement marquée par le traitement par GH, permettant une amélioration relative de la taille finale et par le dépistage précoce des différentes complications systématiquement recherchées. Ces enfants et jeunes adoles-

centes bénéficient en effet, d'une surveillance pluridisciplinaire spécialisée (métabolique, cardiaque, psychologique, orthopédique), coordonnée par un centre de référence ou de compétence.

Cependant, au terme de l'adolescence, la plupart de ces jeunes femmes ne font plus l'objet d'un suivi spécialisé. La Haute Autorité de Santé a publié un « protocole national de diagnostic et de soins » en janvier 2008 (4). Ce suivi est indispensable car la morbidité chez la femme adulte ne se réduit pas à la seule insuffisance ovarienne. La mortalité chez ces patientes demeure supérieure à celle de la population générale avec une réduction de l'espérance de vie d'une dizaine d'années (RR 4,2 95 % CI: 3,2-5,4) (2). Cette mortalité peut être due à l'apparition ou l'aggravation de complications cardiovasculaires, métaboliques, auto-immunes, respiratoires (scolioses), néphrologiques et digestives. Il est important de dépister cette évolution précocement afin de prévenir des complications graves lors de bilans systématiques.

Les possibilités actuelles de grossesses spontanées ou par PMA sont encore mal connues des patientes, la prise en charge spécifique qu'elles imposent du fait du risque accru de morbi-mortalité doit être expliquée. Il est donc recommandé de poursuivre cette prise en charge multidisciplinaire (4), ce qui implique une bonne information de l'adolescente et une démarche de transition avec transfert du dossier du centre pédiatrique au centre adulte. L'enjeu de ce suivi à l'âge adulte devient encore plus marquant avec l'amélioration des connaissances et de l'efficacité de la procréation médicalement assistée, mais ceci rend impérative la prise en compte des risques potentiels liés à la grossesse chez ces patientes.

2. DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE

Un diagnostic génétique précis est important car de nombreuses études montrent qu'il existe un degré significatif de corrélation phénotype - génotype. Ce diagnostic repose sur l'étude cytogénétique en bande R ou G classique.

Le syndrome de Turner est dû à une absence partielle ou totale du chromosome X mais regroupe un ensemble d'anomalies chromosomiques variées ; monosomie X apparemment homogène dans 45 % des cas ; anomalie de structure homogène (X en anneau, iso chromosome X, ou délétion Xp ou Xq) ou mosaïques (45.X/46, XX ou 46, XY, ou associé à une anomalie de structure). Ces anomalies entraînent une haplo-insuffisance de certains gènes du chromosome X affectant le développement embryonnaire, la taille définitive et la fonction gonadique. Chez les femmes de caryotype normal, un des chromosomes X est inactivé sur chaque cellule somatique, rapidement après la conception. Mais certains gènes, comme ceux localisés sur le bras court du X, échappent à cette inactivation et leur présence sur chacun des X est indispensable à un développement normal.

Il est très important d'analyser un nombre suffisant de mitoses afin de mettre en évidence certaines mosaïques. L'association des cytogénéticiens de langue française préconise le comptage de 50 cellules permettant ainsi d'éliminer, avec un degré de confiance de 99 %, une mosaïque de 10 %. De plus, devant une forte suspicion clinique de ST et la mise en évidence d'une formule 46,XX, il est conseillé de compléter l'analyse chromosomique à 100 mitoses soit par l'étude cytogénétique classique soit par une technique d'hybridation in situ puis de rechercher une mosaïque tissulaire en réalisant un caryotype sur un prélè-

vement cutané ou par technique d'hybridation in situ sur un frottis de cellules buccales. (Guide des bonnes pratiques en cytogénétique version 3 mars 2014 ACLF).

La présence d'une lignée présentant du matériel Y doit être recherchée de façon systématique soit par hybridation in situ en analysant 100 noyaux soit par biologie moléculaire car son existence impose d'enlever les gonades en raison du risque élevé de développer un gonadoblastome (5).

Une hybridation in situ avec une sonde du gène XIST sera réalisée en présence d'une lignée porteuse d'un anneau ou d'un chromosome marqueur, afin de vérifier la présence du centre d'inactivation du chromosome X. En l'absence de ce centre, il existera une disomie fonctionnelle du chromosome X, responsable d'un phénotype plus sévère associant un retard intellectuel habituellement non retrouvé dans le ST (6).

La variabilité phénotypique des anomalies de structure de l'X est fonction de la présence, de la proportion et de la localisation de la lignée 45, X associée. En règle générale il existe un biais d'inactivation avec une inactivation préférentielle du chromosome X remanié. Les petites délétions partielles du bras court de l'X homogène incluant le gène SHOX sont responsables d'un phénotype associant une petite taille et des anomalies squelettiques, mais le risque de présenter une défaillance ovarienne est moindre (5).

Les délétions partielles de X localisées en Xp11 entraînent une insuffisance ovarienne chez la moitié des patientes. Les délétions en Xp homogène peuvent entraîner un phénotype turnérien, comme à un moindre degré les délétions en Xq. Les délétions distales de la bande Xq24 du bras long présentent habituellement une aménorrhée primaire ou secondaire isolée sans petite taille et sont plutôt considérées comme des insuffisances ovariennes prématurées. Le phénotype turnérien serait lié à une haplo-insuffisance des gènes dont les 2 allèles devraient être exprimés (3).

3. COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES

Le pronostic vital des patientes atteintes de ST est essentiellement lié aux complications cardiovasculaires associées, à l'origine d'une surmortalité précoce (7). C'est le bilan des complications cardiovasculaires qui va déterminer la possibilité d'envisager une grossesse chez ces patientes, grossesse spontanée ou par PMA. Ce risque, inhérent à la grossesse, rend le diagnostic de Turner impératif le plus tôt possible et le bilan cardiovasculaire primordial.

On distingue deux catégories d'atteinte cardiovasculaire : les cardiopathies congénitales et les pathologies dites acquises.

3.1. Les cardiopathies congénitales

On considère qu'environ 30 à 50% des patientes atteintes d'un ST sont porteuses d'une cardiopathie congénitale (8), la fréquence est augmentée dans les séries où l'association d'une IRM à l'échographie cardiaque est systématique. L'incidence est plus élevée en cas de monosomie, plus rare (20%) en cas de mosaïque ou d'anomalie structurale du X. Ces cardiopathies congénitales sont responsables d'une surmortalité; une étude publiée en 2006 ayant montré une mortalité 24 fois supérieure chez les patientes qui en sont porteuses (9).

Le type d'atteinte est très variable puisqu'il peut consister en un problème mineur asymptomatique ou une cardiopathie complexe sévère incompatible avec une vie normale.

Deux atteintes prédominent, à savoir la bicuspidie aortique et la coarctation de l'aorte.

3.1.1. La bicuspidie aortique

La bicuspidie aortique est retrouvée chez 15 à 30 % des patientes atteintes d'un ST (contre 1 à 2 % dans la population générale). Dans une étude récente, l'échographie trans-thoracique n'a permis de visualiser la valve aortique que dans 6 % des cas, l'IRM montre les valves dans 12 de ces 15 cas (8 valves bicuspidées), cet examen est donc plus sensible que l'échographie (10). Après une évolution silencieuse durant l'enfance, celle-ci expose au remaniement valvulaire aortique exposant à une calcification prématurée avec risque de sténose ou *a contrario* à une insuffisance aortique. Cette valvulopathie peut entraîner une dysfonction myocardique et une dilatation aortique (11). La bicuspidie aortique expose de surcroît à un sur-risque d'endocardite, motivant son dépistage systématique et une antibioprofylaxie dans les situations à risque (11).

3.1.2. La coarctation de l'aorte

Jusqu'à 17 % des patientes peuvent être porteuses d'une coarctation de l'aorte contre 0.04 % dans la population générale (10). La coarctation de l'aorte peut être associée à la bicuspidie aortique avec un risque relatif de 4.6 (12). Comme dans la bicuspidie, l'IRM est un examen plus sensible que l'échographie cardiaque. La coarctation de l'aorte peut, en fonction de sa localisation et de sa sévérité, occasionner une hypertension artérielle, un anévrisme ou une dissection aortique, une cardiopathie avec hypertrophie ventriculaire gauche et une insuffisance coronarienne.

3.1.3. Les autres lésions

Elles sont principalement représentées par (10) :

- des communications inter auriculaires,
- des communications inter ventriculaires,
- un retour veineux pulmonaire anormal,
- une veine cave supérieure gauche persistante,
- une persistance du canal artériel,
- une agénésie de la veine cave inférieure avec continuité azygos,
- une sténose de la veine pulmonaire.

3.1.4. Lien entre caryotype et phénotype cardio-vasculaire

Plusieurs études ont tenté de corréler le caryotype au phénotype notamment cardio-vasculaire dans le ST, avec souvent des résultats discordants.

Une large cohorte de patientes (13) a cependant montré que l'on pouvait associer les cardiopathies congénitales avec le caryotype 45, X, principalement pour les anomalies valvulaires aortiques et la coarctation de l'aorte, comparativement à une population présentant une monosomie X en mosaïque (38 % versus 11 %) ou dans les anomalies structurales de l'X. Plus récemment, la bicuspidie aortique et la coarctation de l'aorte dans

le ST ont été reliées à la délétion du bras court du chromosome X. Une haplo-insuffisance des gènes Xp contribue à des anomalies de la valve aortique et de l'arche de l'aorte (14). Les anomalies valvulaires pulmonaires ont uniquement été retrouvées dans les cas de monosomie X en mosaïque. Aucune patiente avec une anomalie structurale du chromosome X ne présentait de malformation cardiovasculaire.

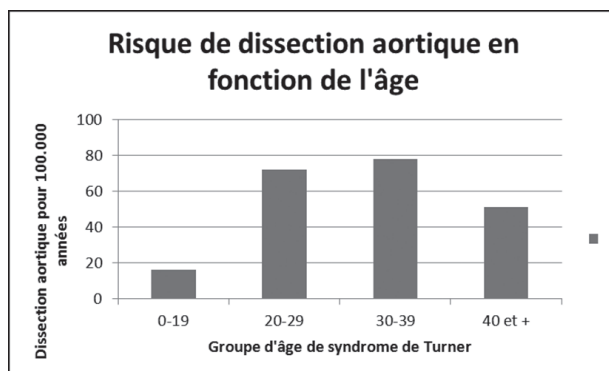
3.2. Les pathologies cardiovasculaires acquises

La principale crainte, dans le cadre du suivi d'une patiente turnérienne, est la survenue d'une dissection aortique. Dans une étude portant sur 158 patients, 3 dissections aortiques ont été observées en 3 ans, apparues lorsqu'il existait un diamètre aortique de plus de 25mm/m² et une bicuspidie de la valve aortique.

3.2.1. La dissection aortique

Le risque de décès par dissection ou rupture de l'aorte est estimé à 2% des femmes atteintes du syndrome, soit 100 fois plus que le risque dans la population générale (15), ce quel que soit l'âge, y compris lors de la deuxième décennie (10), ce qui rend d'autant plus attentif en cas de désir de grossesse (figure 1). La prévalence est la plus élevée chez les patientes de 20 à 39 ans. Le risque est corrélé à la fréquence de la coarctation aortique, à la bicuspidie de la valve aortique, et aux anomalies de l'arche aortique.

Figure 1. - **Risque de dissection aortique en fonction de l'âge.**



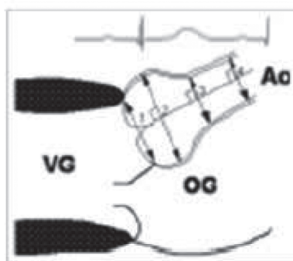
La dissection aortique est due à une anomalie de la qualité des tissus et implique une surveillance régulière au cours de la vie. Des anévrismes peuvent également survenir. Le risque est aggravé par la présence d'une HTA, de la présence d'une valve aortique bicuspidie et d'une grossesse (11). Dans des études par IRM, le traitement par GH ne semble pas avoir d'effet délétère sur le diamètre aortique ou la compliance de l'artère.

Les principaux facteurs de risque de dissection aortique sont donc:

- Une hypertension artérielle
- Une bicuspidie aortique
- Un caryotype 45, X
- Une coarctation de l'aorte
- Un diamètre de l'aorte augmenté.

S'il est « aisé » de reconnaître les 4 premiers facteurs de risque, le diamètre de l'aorte doit retenir une attention toute particulière, les mesures et les diamètres de références sont très bien codifiés dans le ST et sont inférieurs à ceux retenus pour la population générale. La méconnaissance de ces critères spécifiques explique en partie les 2 décès liés à la grossesse rapportés par l'équipe de Strasbourg. En rapportant le diamètre aortique par la surface corporelle, le quart de la cohorte américaine du NIH avait une aorte dilatée, en fonction des études l'incidence est de 24 à 42%. Les calibres de l'aorte ascendante sont mesurés en 4 points en échographie cardiaque trans-thoracique ou en IRM : à l'anneau, au sinus de Valsalva, à la jonction sino-tubulaire et dans la portion tubulaire ascendante (Figure 2).

Figure 2. - **Méthode de référence pour la mesure des 4 calibres obligatoires pour l'estimation de la taille de l'aorte ascendante par échocardiographie trans-thoracique.**



Mesure systématique du diamètre aortique à 4 niveaux différents :

1. Anneau aortique
2. Sinus de Valsalva
3. Jonction sino-tubulaire
4. Aorte ascendante 10mm au-dessus du sinus de Valsalva

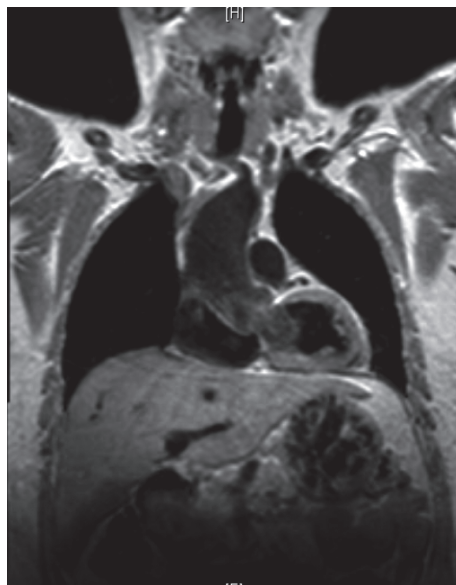
Aorte dilatée : > 20 mm/m² de surface corporelle
Haut risque de dissection : > 25 mm/m² de surface corporelle

Le diamètre ne doit pas seulement être considéré en valeur absolue (mm) mais en mm rapportée à la surface corporelle (mm/m²) et en déviation standard à la moyenne (Z-Score).

Dans le ST, l'aorte est considérée comme dilatée au-dessus de 20 mm/m² (95^e percentile), avec un risque de dissection au-dessus de 25 mm/m² ou 35 mm (16). Ces diamètres sont inférieurs aux limites pathologiques des diamètres aortiques de la population générale (40 mm).

Dans notre cohorte, une patiente ne présentant pas de malformation cardiaque congénitale, et non suivie pour son ST a bénéficié à 50 ans de son premier dépistage cardiovasculaire à l'âge adulte, une échocardiographie trans-thoracique et une IRM de l'aorte thoracique ont été pratiquées (Figure 3). Le diamètre maximal de l'aorte au Valsalva était de 40 mm, considéré comme normal par le radiologue et le cardiologue. Rapporté à la surface corporelle de la patiente, ce diamètre est de 25.3 mm/m² pour un Z-score à 5.78 (nettement supérieur à 2 DS). Un avis chirurgical s'est imposé, devant le risque élevé de dissection chez cette patiente, malgré l'interprétation initiale faussement rassurante.

Figure 3. - **Angio-IRM de l'aorte ascendante chez la patiente. Elle est calibrée à 40 mm en tubulaire ascendant pour une surface corporelle de 1.58m², soit un diamètre de 25.3 mm/m² pour un Z-score à 5.78**



Les diamètres considérés à risque font débat, d'autant que certains auteurs ont rapporté des cas de dissection sur aorte de taille strictement normale (17). Un suivi cardio-vasculaire systématisé, répété et rigoureux par des équipes de référence est impératif pour la prise en charge des patientes atteinte d'un ST, un bilan complet doit être pratiqué lors du bilan préconceptionnel.

C'est l'intérêt d'un dépistage du syndrome, alors même que les symptômes sont atypiques. Une patiente, dont on a découvert le ST à l'âge de 30 ans (mosaïque 10 % de 45,X) en raison d'une infertilité liée à des fausses-couches à répétition a bénéficié d'une IRM cardiaque. Celle-ci retrouve un diamètre augmenté au niveau du sinus de Valsalva, l'auto-risation pour une grossesse spontanée est en cours de discussion.

En France, les recommandations en vigueur préconisent une échocardiographie trans-thoracique tous les 5 ans à l'âge adulte en l'absence d'hypertension, coarctation ou bicuspidie aortique et hors grossesse (4). L'IRM de l'aorte thoracique n'est recommandée qu'en fonction de l'avis du cardiologue sur les difficultés d'apprécier l'aorte ascendante par échographie. Dans le consensus de l'Endocrine Society, une IRM cardiovasculaire systématique doit être faite dès que cet examen est possible sans sédation, du fait des meilleures performances de cet examen (3).

En cas de grossesse désirée, dans le cadre d'un bilan pré-don d'ovocytes, l'échocardiographie trans-thoracique bidimensionnelle est recommandée de manière annuelle avec indication d'une angio-IRM cardiaque et aortique, si l'échographie est non exploitable ou en cas de progression d'un diamètre au-delà de 10 %. Il existe actuellement des procédures codifiées permettant une mesure standardisée. Un index de taille de l'aorte de 2 cm/m² impose une surveillance accrue, les patientes présentant un index supérieur à 2,5 cm/m²

sont à risque de dissection aortique. C'est pourquoi, dans le suivi, une exploration morphologique (échographie ou IRM, en alternance) est proposée tous les 3 à 5 ans.

Des dissections aortiques fatales lors de la grossesse ont été rapportées. Avant toute grossesse une IRM aortique est indispensable. Des antécédents de chirurgie cardiaque, la présence d'une bicuspidie aortique, une dilatation de l'aorte ou une HTA peuvent être considérées comme des contre-indications potentielles à la grossesse. Une surveillance cardiologique intensive pendant la grossesse et dans le post-partum est nécessaire (3).

3.2.2. L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est considérée comme fréquente dans les syndromes de Turner, puisque retrouvée dans près de 50 % des cas chez l'adulte, avec un début parfois jeune, dès l'adolescence. Cette hypertension artérielle est principalement essentielle, les causes réno-vasculaires (*a fortiori* la sténose artérielle rénale) ou endocriniennes étant considérées comme rares [10] mais doivent être éliminées.

L'hypertension artérielle doit être recherchée de manière annuelle et traitée efficacement puisqu'elle contribue à la dilatation aortique et à la dissection. Un « holter tensionnel » est doit être pratiqué du fait de la fréquence d'une HTA essentiellement nocturne. Cependant, aucune recommandation ou étude ne préconise un objectif tensionnel inférieur à celui de la population générale, à savoir 140/90 mmHg.

L'activité physique bénéfique sur le risque cardiovasculaire doit être adaptée à l'état cardiaque.

3.2.3. Les accidents vasculaires cérébraux (AVC)

L'incidence des AVC augmente dès la deuxième décade (SMR 3,9). Une étude de cohorte britannique a estimé que 90% des AVC survenant chez ces patientes sont hémorragiques (18). Il n'y a cependant pas de trouble de l'hémostase reconnu dans le ST (10). La deuxième cause d'AVC est l'athérosclérose (10) favorisée par la présence plus fréquente d'un syndrome métabolique.

3.2.4. L'atteinte vasculaire périphérique

D'autres lésions artérielles ont été décrites dans la littérature, en dehors de l'anévrisme de l'aorte ascendante. Ces lésions artérielles périphériques peuvent également engager le pronostic vital et/ou fonctionnel de la patiente. Il a été ainsi décrit des dissections spontanées des artères à destinée cervico-encéphalique, artère carotide interne (19) ou artères vertébrales (20), sans dilatation préexistante connue. Des anévrismes sous-claviers ont été découverts de manière fortuite (21,22). Des cas d'anévrismes d'artères de plus petit calibre comme les coronaires ou le tronc coeliaque ont également été décrits. L'atteinte de l'aorte ascendante ne paraît donc pas être exclusive dans le ST.

Par ailleurs, des lésions vasculaires particulières en dehors des atteintes artérielles sont décrites dans la littérature : cirrhose hépatique par raréfaction vasculaire (23), lymphœdèmes et maladie variqueuse. La prévalence de l'atteinte veineuse ou lymphatique est inconnue. Dans la file active des patientes du centre de compétence de Strasbourg, une fréquence importante de pathologies vasculaires artérielles périphériques et veineuses a

été observée dont par exemple une agénésie de la veine cave inférieure dans un bilan préconception, entraînant une prise en charge spécifique lors de la grossesse.

3.2.5. Anomalies de la repolarisation et de la conduction

Les anomalies de la repolarisation et de la conduction sont plus fréquentes dans le ST. Les anomalies de l'onde T, une accélération de la conduction auriculo-ventriculaire et un allongement du QT sont à rechercher plus particulièrement, ce qui justifie que les ECG de repos systématiques fassent partie du bilan systématique annuel, en cas de QT long, une liste de médicaments contre-indiqués est remise à la patiente.

3.2.6. Syndrome métabolique et athérosclérose

La maladie artérioscléreuse serait plus fréquente dans la population turnérienne que dans la population générale avec notamment un risque de cardiopathie ischémique multiplié par 3.5 (9) et un risque d'AVC multiplié par 3.9 (18) mais souvent plus fréquemment relié à un accident hémorragique qu'à la maladie athéromateuse. Ces incidents révélant la maladie artérioscléreuse surviendraient dans la 5^e décennie, ce qui semble plus précoce que dans la population générale. Cette athérosclérose « prématurée » est probablement liée aux facteurs de risque d'athérosclérose plus fréquent en cas de ST : syndrome métabolique, déficience en œstrogènes, état d'hypercoagulabilité (4). La prévention du développement de la maladie athéromateuse et de ses complications passe par la lutte efficace contre les facteurs de risque cardio-vasculaires.

Un syndrome métabolique est en effet souvent retrouvé dans le ST. En dehors de l'hypertension artérielle, des anomalies du métabolisme du glucose sont retrouvées dans 50 % des cas à l'HGPO, l'apparition d'un diabète de type 2 est fréquente, l'insulinorésistance n'est qu'en partie liée à l'obésité ou aux antécédents familiaux de diabète de type 2. Cette insulinorésistance est partiellement corrigée par l'hormonothérapie substitutive. Elle sera un facteur de risque de diabète gestationnel et de toxémie gravidique. Le LDL cholestérol et les triglycérides sont augmentés dans le ST par rapport à des patientes de caryotype normal appariées pour l'âge et le poids, présentant elle aussi une insuffisance ovarienne précoce. La délétion du chromosome X semble être associée *per se* à ce type de dyslipidémie. Au niveau biologique, on réalise de façon annuelle un bilan à la recherche de facteurs de risques vasculaires : glycémie à jeun, bilan lipidique (cholestérol total, HDL-c, LDL-c, TG). Le diabète de type 2 est souvent peu sévère et répond en général bien aux mesures hygiéno-diététiques ou à une monothérapie (2).

Une cytolysé hépatique est observée chez 20 à 80 % des patientes à l'âge adulte, liée souvent à une stéatose hépatique, souvent peu évolutive. Habituellement, ces taux ne progressent pas, mais des cas d'hyperplasie nodulaires avec hypertension portale ainsi que cholangites sclérosantes ont été rapportés, des cirrhoses d'origine auto-immune sont aussi décrites. De rares cas de cirrhose et d'hypertension portale sont possibles, leur association à la présence d'anomalies vasculaires préexistantes spécifiques du Turner n'est pas démontrée (3).

Ces anomalies hépatiques, justifient un bilan avant toute grossesse. L'hormonothérapie substitutive par hormones naturelles et estrogénothérapie transdermique n'aggrave pas ces lésions et tend à améliorer les taux de transaminases (1). Lors de la 1^{ière} consultation adulte, on réalise un bilan hépatique ASAT, ALAT, GGT, PAL. En l'absence d'anomalie,

un bilan tous les 2 ans est indiqué. En cas de persistance de taux de transaminases élevés pendant plus de 6 mois, des sérologies virales et une échographie abdominale seront pratiquées. En cas d'augmentation à 2 fois la normale, un bilan est fait annuellement. En cas d'anomalies sévères, un écho-doppler hépatique est indiqué, recherchant des signes d'hypertension portale Il n'y a pas d'indication à arrêter le traitement hormonal substitutif.

Un syndrome d'apnées du sommeil de type obstructif peut être favorisé par d'éventuelles anomalies maxillopharyngées et par le syndrome métabolique. En cas de signes évocateurs (asthénie diurne, ronflements...) une polysomnographie sera indiquée. La prise en charge consiste alors en une ventilation en pression positive continue voire une prothèse mandibulaire ou chirurgie maxillo-faciale. Il doit être dépisté et traité du fait de son rôle dans l'aggravation du risque cardiovasculaire et de pré-éclampsie pendant la grossesse.

4. LA FERTILITÉ DES PATIENTES TURNÉRIENNES

Chez le fœtus féminin in utero les follicules et les ovocytes se développent puis commencent à disparaître dès la deuxième moitié de la gestation. Chez la jeune turnérienne une division méiotique anormale, du fait de l'absence d'un chromosome X, semble à l'origine d'une atrésie folliculaire accélérée. Les grossesses spontanées sont rares et l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP), signant l'infertilité, est le lot de la plupart de ces jeunes femmes.

La prise en charge de l'infertilité des jeunes turnériennes fait partie intégrante de l'amélioration de leur qualité de vie. Il s'agit de présenter ici les techniques éventuellement utilisables et leurs indications respectives.

4.1. Fonction ovarienne et facteurs pronostiques

Un tiers des jeunes filles turnériennes ont un développement pubertaire spontané et environ 10 % présentent une ménarche. Environ 2 % de ces patientes présentent une grossesse spontanée (24). Des follicules et des ovocytes ont été retrouvés chez des adolescentes turnériennes. Les facteurs pronostiques positifs sont de mieux en mieux définis :

- la concentration d'AMH
- le taux de FSH
- un caryotype avec une mosaïque ou une anomalie chromosomique structurelle
- le développement spontané de signes pubertaires.

Le taux d'AMH est corrélé à la réserve ovarienne y compris dans l'enfance. Dans l'étude de Visser (25) concernant 270 patientes turnériennes âgées de 0 à 20 ans, l'AMH est détectable chez 21,9 % des jeunes filles. Ce pourcentage atteint 77 % en cas de mosaïque, 25 % en cas de caryotype avec anomalie structurelle et seulement 10 % chez les filles 45,X. La détectabilité de l'AMH est également fortement corrélée au développement de signes pubertaires (odds ratio (OR) 19.3 ; 95% CI 2.1-175.6 ; p = 0.009) et à la ménarche (OR 47.6 ; 95 % CI 4.8-472.9 ; p = 0.001). Dans cette série, le traitement par hormone de croissance a augmenté la probabilité d'avoir un taux d'AMH détectable (OR 4.1 ; 95 % CI 1.9-8.8 ; p < 0.001). Hagen et al. (26) ont dosé l'AMH chez 926 femmes dont 778 filles et adolescentes et 146 adultes. Les dosages ont concerné 172 patientes turnériennes parmi lesquelles 99 adultes. L'AMH est indétectable sur sang du cordon sur 54 % des échantillons puis détectable dans tous les cas à 3 mois. Entre 8 et 25 ans l'AMH est détectable

et stable entre l'enfance et l'âge adulte jeune. Dans le ST, la sensibilité et la spécificité de l'AMH à moins de 8 pmol/l (soit 1,12 ng/ml) sont de 96 et 86 % respectivement. La valeur prédictive positive du dosage est également excellente à 96 %.

Dans le travail de Borgstrom (27) des biopsies laparoscopiques ont été pratiquées chez 57 filles turnériennes âgées de moins de 20 ans. Des follicules ont été retrouvés chez 15 des 57 patientes, soit 26 %. Ce pourcentage s'élève à 86 % en cas de mosaïque (6/7) et n'est que de 10,7 % en cas de ST homogène (3/28) et de 27,3 % (6/22) en cas d'anomalie chromosomique structurale. En cas de puberté et de ménarche spontanées des follicules ont été retrouvés dans 62 % (8/13) et 58 % (11/19) des cas respectivement. Le groupe des filles de 12 à 16 ans est celui où il y a le plus de follicules.

Au vu de ces données il semble que l'on puisse recommander aux endocrino-pédiatres d'adresser leurs jeunes patientes au gynécologue en vue d'une préservation de la fertilité par vitrification ovocytaire, surtout si elles sont porteuses d'une mosaïque et ceci dès le début de la puberté. Un dosage d'AMH > 1 ng/ml permet d'étayer la légitimité du geste. Il semble donc logique dans ce cas de faire le même bilan cardiaque que celui préconisé chez l'adulte turnérienne avant toute mise en route d'une grossesse de déterminer la présence d'une contre-indication à celle-ci, ce qui rendrait la vitrification ovocytaire inutile.

4.2. Insuffisance ovarienne précoce et traitement substitutif

Toute patiente présentant un ST doit bénéficier d'un traitement hormonal substitutif composé d'estrogènes et de progestérone jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause (50 ans). Sa composition et sa posologie sont encore controversées. Les hormones naturelles sont préférables du fait du risque cardiovasculaire et des éventuelles anomalies hépatiques, les estrogènes par voie transcutanée seront favorisés. On peut proposer l'association de 17 β -œstradiol per os, transcutané, 25 jours par mois (débuté le 1^{er} du mois) à de la progestérone (du 15 au 25^{ème} jour du mois). Pour certains auteurs, une prise continue permettrait une meilleure imprégnation hormonale et une simplification du traitement (4).

La prise d'androgènes n'a pas été évaluée dans cette indication. La prise régulière et la bonne acceptation sont primordiales. Il faut rechercher à l'interrogatoire des signes de carence ostrogénique ou des mastodynies. Aux États-Unis, la prise d'estrogènes est passée dans cette population de 90 % en 2001 à 60 % en 2005 après la publication des études « WHI » et « HERS », il est important de rappeler aux patientes que les données de ces études ne s'appliquent pas au ST (28). Il n'y a pas d'effet délétère sur le métabolisme lipidique mais des effets positifs sur le bilan hépatique, sur la fonction endothéliale et sur la pression artérielle diastolique dans cette population. Le suivi gynécologique (examen gynécologique, frottis cervical, mammographie) est identique à celui de la population générale. L'induction d'une puberté et la féminisation de la jeune fille est un point important tant dans la protection du risque cardiovasculaire et de l'ostéoporose que dans l'intégration sociale et l'estime de soi. Elle est également un point nécessaire dans la préparation à une vie de couple et à une grossesse.

4.3. La grossesse spontanée et le conseil génétique

Des grossesses spontanées surviennent chez 2 à 10 % des femmes atteintes de ST. Ce chiffre est plus important que ce que l'on pensait. Il est probable que le syndrome ait été

mal identifié chez des femmes avec fonction ovarienne présente (24). Des grossesses non désirées sont également observées chez des très jeunes filles, ce qui pose le problème du risque cardiovasculaire non dépisté et donc de la discussion d'une contraception efficace chez les jeunes filles réglées ainsi que de la nécessité d'évaluer la fertilité de chacune à cet âge.

Les jeunes femmes qui envisagent une grossesse avec leurs propres ovocytes devraient bénéficier d'un conseil génétique en raison du risque accru d'anomalies chromosomiques chez l'enfant. Le risque d'avoir un fœtus atteint du ST est souvent présenté comme un risque réhibitoire, ce qui peut être très mal perçu par la jeune femme. Une revue de la littérature concernant 160 grossesses spontanées chez des femmes turnériennes a retrouvé 58 % de naissances vivantes et 34 % de malformations. Parmi ces cas, les 2/3 ont concerné un ST ou de Down. Ainsi, seules 30 à 40 % de ces grossesses aboutissent à la naissance d'un enfant en bonne santé (29). Un diagnostic préimplantatoire est souvent illusoire du fait du faible nombre d'embryons disponibles. Cette situation de grossesse intraconjugale risque d'être plus fréquente du fait de l'utilisation de la vitrification des ovocytes. Les possibilités de diagnostic préimplantatoire seront à revoir également.

La grossesse est autorisée et mérite d'être tentée sous réserve que l'information ait été donnée au couple et que les précautions de suivi soit acceptées.

4.4. Stimulation ovarienne et vitrification

Une insuffisance ovarienne prématurée (IOP), à un âge variable, survient chez la plupart des femmes turnériennes. Il faut certainement conseiller à ces jeunes femmes de ne pas différer leur projet de grossesse si possible. Une stimulation ovarienne par gonadotrophines, suivie d'un recueil ovocytaire pourrait théoriquement être proposée avant l'épuisement de la fonction ovarienne. Les ovocytes prélevés peuvent être vitrifiés et stockés jusqu'à ce qu'une grossesse soit désirée.

En parallèle de la vitrification (technique de congélation ultra-rapide) embryonnaire, la vitrification ovocytaire s'est développée durant les dix dernières années avec une efficacité en constante augmentation, notamment dans les pays ayant largement recours aux systèmes de vitrification ouverts (30, 31). Une récente méta-analyse retrouve un taux de grossesse de 7 % par ovocyte dévitrifié. Les ovocytes qui permettent les meilleurs taux de grossesse sont ceux qui sont prélevés dans le cadre du don d'ovocytes (32). Le taux de fécondation, le taux de clivage, le taux de grossesse cliniques (sac gestationnel visualisé à l'échographie trois semaines après le transfert d'embryon) sont comparables qu'il s'agisse d'ovocytes frais ou d'ovocytes dévitrifiés. Seul le taux de grossesses cliniques évolutives (fœtus avec activité cardiaque visualisé 10 ou 11 semaines après le transfert) est abaissé (odds ratio 0,74).

Dans le cadre du ST, dès 2010, Oktay et son équipe (33) rapportent le cas d'une jeune fille de 14 ans porteuse d'une mosaïque. Deux cycles de stimulation ovarienne ont été menés en un an. Après le premier cycle 11 ovocytes ont été prélevés dont 8 matures. Lors du 2^e cycle, 4 ovocytes matures en métaphase II supplémentaires ont été recueillis sur 7 ovocytes. Les ovocytes ont été vitrifiés.

Une étude rétrospective concernant 28 patientes turnériennes a été menée à Montréal. Sur 6 patientes ayant présenté une puberté spontanée (21%), 4 ont été identifiées comme candidates potentielles à une stimulation ovarienne (porteuses d'une mosaïque). La

stimulation a été menée en protocole agoniste long. Seuls deux ovocytes en métaphase II ont pu être recueillis et vitrifiés. Une autre jeune femme de l'étude a conçu spontanément à l'âge de 24 ans. Ainsi, dans cette étude, la stimulation ovarienne n'a permis de récupérer des ovocytes que chez une minorité de patientes. Même chez ces patientes prélevées, on peut noter que la promesse de grossesse est faible vu le petit nombre d'ovocytes vitrifiés.

4.5. Cryoconservation de cortex ovarien

Des ovocytes primordiaux au sein de leurs follicules peuvent être stockés par le biais de biopsies de cortex ovarien. Ces fragments pourront être greffés ultérieurement. Cette technique est maintenant largement utilisée dans les cas de cancer, avant chimiothérapie et/ou radiothérapie et près de 40 enfants sont nés dans le monde (34). Dans le ST, un travail préliminaire a été mené par une équipe suédoise qui a pratiqué une biopsie laparoscopique chez 57 filles âgées de moins de 20 ans (35). Des follicules ont été retrouvés dans 26% des biopsies. Ce pourcentage s'élève à 86% en cas de mosaïque. Les fragments prélevés ont fait l'objet uniquement d'une analyse histologique. On pourra prévoir à l'avenir dans ce contexte une autogreffe dans l'ovaire atrétique résiduel au moment où la jeune femme souhaitera une grossesse. En France une étude nationale est actuellement en cours (36). Ce travail devrait permettre de mieux définir les critères de sélection des patientes, la méthodologie et la place de la conservation de cortex ovarien par rapport à celle de la vitrification ovocytaire.

4.6. Don d'ovocytes (DO)

Depuis la première publication de Trounson et al., en 1983 (37), le DO est largement utilisé dans le monde. En France il a été légalisé par la loi de Bioéthique du 29 juillet 1994. Il constitue une proposition de traitement très efficace chez les femmes pour lesquelles l'IOP est déjà installée. Les taux de grossesse peuvent dépasser les 50% par transfert et le DO est à ce jour la technique d'assistance médicale à la procréation qui connaît les meilleurs taux de succès (38). Les patientes turnériennes connaissent la même probabilité élevée de grossesse que les autres patientes, contrairement à ce que l'on avait pu penser (39, 29). Un traitement hormonal séquentiel substitutif est nécessaire et efficace comme dans les autres indications de DO. En cas de ST un transfert électif d'un embryon unique doit être réalisé pour minimiser le risque de complications gravidiques (40).

L'enthousiasme suscité par ces excellents résultats a été récemment tempéré. Le décès de deux patientes françaises au décours de leur césarienne a été publié (39). La grossesse avait été obtenue par DO et cette activité a été ralentie quelques temps, pour reprendre après la parution de recommandations spécifiques par le CNGOF (41).

Sur un autre registre, un autre frein à cette technique est le délai d'attente qui est actuellement long en France et qui décourage certains couples (42). Fort heureusement dans le cas du syndrome de Turner les patientes sont souvent jeunes et disposées à pouvoir attendre quelques années.

4.7. La grossesse

Les grossesses chez les patients turnériennes sont à haut risque. Afin d'éviter les complications, il est impératif de pratiquer un bilan exhaustif des complications lié au syndrome, en particulier les complications cardiaques qui peuvent contre-indiquer définitivement

toute grossesse. Des recommandations ont été rédigées par différentes sociétés savantes dans le monde dont le CNGOF (41). Ces recommandations incluent, entre autres, une échocardiographie, une IRM aortique thoracique et un monitoring de la pression artérielle.

La complication la plus grave et volontiers mortelle est la dissection aortique. Une surveillance étroite doit être poursuivie pendant la grossesse. Dans une série espagnole, environ 30 % des femmes turnériennes développent une hypertension gravidique ou une pré-éclampsie, comme on le voit d'ailleurs fréquemment dans toutes les indications de DO (40). L'étude multicentrique rétrospective française du Groupe d'Etudes pour le Don d'Ovocytes a concerné 93 grossesses de plus de 20 semaines chez des femmes turnériennes (43). L'hypertension gravidique a été retrouvée dans 37,8 % des grossesses avec 54,8 % de pré-éclampsie. Une prématurité est survenue dans 38,3 % des cas, corrélée à l'hypertension. La fréquence du retard de croissance intra utérin était de 27,5 %. Deux patientes sont décédées de rupture aortique au décours de leur césarienne dans un contexte de dilatation aortique. En définitive, seules 40 % des grossesses ont eu un déroulement strictement normal.

Un risque certain existe chez les femmes spontanément enceintes qui ignorent l'anomalie de leur caryotype, en particulier dans les mosaïques.

Toute patiente turnérienne doit être suivie selon ces recommandations avant d'envisager une grossesse et a fortiori une préservation de sa fertilité.

5. COMPLICATIONS AUTO-IMMUNES

Une augmentation de la fréquence des pathologies auto-immunes associée à des taux d'autoanticorps élevés est décrite chez ces patientes (44). La raison est mal connue. Les familles présentant un terrain auto-immun ont une fréquence plus importante d'anomalies de la gamétogénèse comme la trisomie 21, le syndrome de Klinefelter. De la même façon, les familles des patientes présentant un syndrome de Turner ou une trisomie 21 sont plus fréquemment atteintes de maladies auto-immunes. Une seconde hypothèse serait que les pathologies auto-immunes seraient plus fréquentes en cas d'altération du chromosome X. Le risque d'auto-immunité est lié à un déficit d'exposition aux antigènes du soi dans le thymus. Les anomalies dans l'inactivation du chromosome X sont une source potentielle de ce déficit d'exposition.

Les ST évoluent vers des pathologies auto-immunes alors qu'elles ne présentent pas le terrain génétique de susceptibilité habituel, en particulier sur le système HLA. En dehors du système HLA localisé, d'autres localisations du Complexe Majeur d'Histocompatibilité ont été découverts, en particulier un se trouve sur le bras long du chromosome X. Les sujets ayant un déficit dans cette région auraient plus de mal à contrôler leur répertoire pathogène durant leur vie. C'est ce qui expliquerait que les patientes sont susceptibles de développer un large panel de pathologies, et ce de façon plus fréquente que dans la population générale (45).

Les pathologies auto-immunes de la thyroïde sont 7 fois plus fréquentes dans le ST. Il s'agit essentiellement d'hypothyroïdies pouvant apparaître dès l'âge de 4 ans. La présence d'anticorps anti-TPO permet de dépister les individus à risque. Un dosage de TSH et T4L sera fait annuellement et lorsqu'une grossesse est programmée.

Une maladie coéliqua est diagnostiquée chez environ 4 à 6 % des patientes. Un dosage d'anticorps anti-transglutaminase lors de la 1^{ière} consultation puis tous les 2 ans est recommandé (avec un dosage des IgA). Une fibroscopie avec biopsie duodénale à la recherche d'atrophie villositaire sera réalisée en cas de positivité des anticorps (maladie asymptomatique 1 fois sur 3).

La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont deux fois plus fréquentes dans le ST que dans la population générale.

Ces pathologies sont à dépister avant toute grossesse et alourdissent la prise en charge de celle-ci.

6. COMPLICATIONS DU SYSTÈME URINAIRE

Sur le plan rénal, des anomalies congénitales sont 9 fois plus fréquentes que dans la population générale, elles concernent 30 à 40 % des patientes ? Cela justifie une échographie de référence à la recherche d'anomalies pyélo-calicielles (20%), de reins en fer à cheval ou de malrotations. Elles peuvent favoriser les infections urinaires ou l'hypertension artérielle, et ce d'autant plus lors de la grossesse. Une étude récente portant sur 6 ans, n'a pas montré d'apparition d'anomalies lorsque l'échographie initiale est normale. Une créatininémie annuelle est systématique en cas d'HTA ou de malformation.

7. DEVENIR PSYCHOSOCIAL

En dehors des patientes présentant un chromosome X en anneau dont le risque de déficit intellectuel est accru, la majorité des patientes a une intelligence normale. Des déficits dans l'organisation spatiale, dans l'interprétation des relations sociales, dans le développement de stratégie ainsi que des déficits moteurs mineurs sont les plus fréquents. Beaucoup des jeunes filles sont excellentes dans les exercices verbaux et réussissent des études universitaires.

Mais il existe dans ce syndrome un risque plus important d'isolement social, d'immaturation et d'anxiété. Les patientes ont souvent une mauvaise estime de soi, sans rapport avec leur petite taille. L'anxiété et la dépression ne sont pas plus fréquentes que dans les populations présentant une insuffisance ovarienne précoce à caryotype normal. Il est donc très important d'informer la jeune fille sur ses possibilités de mener à bien une grossesse en tenant compte de son statut ovarien mais avant tout cardiaque (46). Il est nécessaire d'évaluer la qualité de vie et l'insertion socioprofessionnelle de toute patiente présentant un ST. Les associations de patientes, telles que AGAT sont d'un grand soutien (47).

8. CONCLUSION

La prise en charge du ST à l'âge adulte est encore souvent insuffisante, la patiente perdant la notion de la nécessité d'un suivi spécifique. L'expérience pédiatrique de l'organisation d'un suivi multidisciplinaire spécialisé doit être étendue chez l'adulte avec la mise en place d'une transition programmée et d'un suivi coordonné impliquant la patiente et devant prendre en compte l'ensemble des particularités évolutives de son syndrome. L'organisation de consultations de transition est nécessaire afin de revoir avec chaque

patiente les nouveaux enjeux de sa vie d'adulte. En particulier, il faut revoir avec elle les informations sur l'infertilité, ses possibilités de grossesse en fonction de son statut cardiologique et gynécologique. Le désir d'enfant doit être discuté avec elle et avec son conjoint. L'insertion professionnelle est également à prendre en compte. Les données de la littérature ne permettent pas encore de déterminer des conduites à tenir claires dans la prise en charge de l'insuffisance ovarienne, de l'ostéoporose mais surtout de la surveillance du risque cardiovasculaire à l'âge adulte en particulier dans le cadre d'un désir de grossesse.

- * **Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et addictologie**
- ** **Exploration fonctionnelles cardiovasculaires,**
- *** **Laboratoire de Cytogénétique,**
- **** **Gynécologie et Obstétrique CMCO
Hôpitaux Universitaires
Université Louis Pasteur Strasbourg**

Adresse pour la correspondance : Professeur Nathalie Jeandidier, Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie. 1, Place de l'Hôpital, 67091-Strasbourg Cedex
Tel : 03 88 11 66 03 - **Fax :** 03 88 11 62 63 - **E-Mail :** nathalie.jeandidier@chru-strasbourg.fr

TURNER SYNDROME AND ADULTHOOD.
THE MEDICALLY ASSISTED PROCREATION CHALLENGE
by **Nathalie JEANDIDIER***, **Sébastien GAERTNER****,
Françoise GIRARD***, **Laura GLASSER***, **Séverine SIGRIST***,
François MOREAU*, **Jeanine OHL****** (Strasbourg, France)

ABSTRACT

Turner's syndrome is the more common chromosomal abnormality in female, affecting 1:2,500 live female births. It is due to the lack of one X chromosome or to the presence of a structurally abnormal X chromosome. The small incidence observed in live births is linked to high abortion rate (only 1% of 45,X foetuses are surviving). Most consistent clinical features are short stature and ovarian failure. However, main complications in adults with Turner's syndrome are a wide range of disorders including infertility, cardiovascular diseases, auto-immune, endocrine, gastrointestinal diseases. Ten to 30% of Turner syndromes are diagnosed in adult patients on primary or secondary amenorrhea and infertility. Women with Turner's syndrome have a reduced life expectancy. Recent evidence suggests that this is essentially due to an increased risk of aortic dissection and ischemic heart disease. Pregnancy in these patients becomes a mandatory issue. Up until recently, these adult patients did not have access specific multidisciplinary health care and thus morbidity was increased and quality of life reduced in a significant number of women. All adults with Turner's syndrome should therefore be followed up by a multidisciplinary team to improve life expectancy and reduce morbidity.

Key-words: Turner syndrome in adulthood, aortic dissection, cardiovascular disease, ovarian failure, Turner and pregnancy.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cabrol S. Le syndrome de Turner. *Ann Endocrinol* 2007, **68**: 2-9. - 2. Gravholt C. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2004, **151**: 657-687. - 3. Bondy C. for the Turner Syndrome Consensus Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92**: 10-25. - 4. HAS. Guide - Affection de longue durée Syndrome de Turner. Protocole national de diagnostic et de soins. Janvier 2008. - 5. Wolff D.J., D.L. Van Dyke, C.M. Powell; Working Group of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med*. 2010, **12**: 52-5. - 6. Gardner R.J., Sutherland GR. Chromosome abnormalities and genetic counseling, 3rd ed. New York, NY: Oxford Press, 2004. - 7. Price W.H., J.F. Clayton, S. Collyer, R. De Mey, J. Wilson: Mortality ratios, life expectancy, and causes of death in patients with Turner's syndrome. *J Epidemiol Community Health* 1986, **40**: 97-102. - 8. Bondy C.A.: Heart disease in Turner Syndrome. *Minerva Endocrinol* 2007, **32**: 245-261. - 9. Stochholm K., S. Juul, K. Juel, R.W. Naeraa, C.H. Gravholt: Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91**: 3897-3902. - 10. Mortensen K.H., N.H. Andersen, C.H. Gravholt: Cardiovascular phenotype in Turner Syndrome - Integrating cardiology, genetics and endocrinology. *Endocrine Reviews* 2012, **33**: 677-714. - 11. Siu S.C., C.K. Silversides: Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010, **55**: 2789-2800. - 12. Sachdev V., L.A. Matura, S. Sidenko, V.B. Ho, A.E. Arai, D.R. Rosing, C.A. Bondy: Aortic valve disease in Turner syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008, **51**: 1904-1909. - 13. Gotzsche C.O., B. Krag-Olsen, J. Nielsen, K.E. Sorensen, B.O. Kristensen: Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Archives of disease in Childhood* 1994, **71**: 433-436. - 14. Bondy C., V. Bakalov, C. Cheng, L. Olivieri, D.R. Rosing, A.E. Arai: Bicuspid aortic valve and aortic coarctation are linked to deletion of the X chromosome short arm in Turner syndrome. *J Med genet* 2013, **50**: 662-665. - 15. Matura L.A., V.B. Ho, D.R. Rosing, C.A. Bondy: Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 2007, **116**: 1663-1670. - 16. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français: Syndrome de Turner et grossesse – Recommandations pour la pratique clinique Avril 2002. - 17. Nijs J., S. Gelsomino, F. Luca, O. Parise, J.G. Maessen, M. La Meir: Unreliability of aortic size index to predict risk of aortic dissection in a patient with Turner syndrome. *World J Cardiol* 2014, **6**: 349-352. - 18. Schoemaker M.J., A.J. Swerdlow, C.D. Higgins, A.F. Wright, P.A. Jacobs: Mortality in women with Turner Syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **93**: 4735-4742. - 19. Fuentes K, D.C. Silveira, N.I.H. Papamitsaki: Spontaneous carotid artery dissection in a patient with Turner Syndrome. *Cerebrovasc Dis* 2007, **24**: 543-544. - 20. Muscat P, M. Lidov, T. Nahar, S. Tuhim, J. Weinberger: Vertebral artery dissection in Turner's syndrome: diagnosis by magnetic resonance imaging. *J Neuroimaging* 2001, **11**: 50-54. - 21. Lacombe M., B. Esteva, I. Tillous-Borde, G. Lesèche: Aneurism of the subclavian artery associated with Turner's syndrome. *Arch Pediatr* 2004, **11**: 344-6. - 22. Akasaka T., T. Mitsuishi, H. Nakajima, R. Suzuki, S. Shimizu: Aneurysm of the left subclavian artery associated with Turner's syndrome. Successful surgical treatment. *J Cardiovasc Surg* 1989, **30**: 945-7. - 23. Roulot D., C. Degott, O. Chazouillères, F. Oberti, P. Calès, N. Carbonell, S. Benferhat, S. Bresson-Hadni, D. Valla: Vascular involvement of the liver in Turner's syndrome. *Hepatology* 2004, **39**: 239-47. - 24. Hovatta O.: Ovarian function and in vitro fertilization (IVF) in Turner syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012, **9**: 713-7. - 25. Visser J.A., A. Hokken-Koelega, G. Zandwijken, A. Limacher, M. Ranke, C. Flück: Anti-Müllerian hormone levels in girls and adolescents with Turner syndrome are related to karyotype, pubertal development and growth hormone treatment. *Hum Reprod* 2013, **28**: 1899-907. - 26. Hagen C., L. Kaspar Sørensen, L. Main, Malene Boas, L. Cleemann, K. Holm, C. Gravholt, A. Andersson, A. Pedersen, J. Holm Petersen, A. Linneberg, S. Kjaergaard, A. Juul: Serum levels of anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, **95**: 5003-10. - 27. Borgström B., J. Hreinsson, C. Rasmussen, M. Sheikhi, G. Fried, V. Keros, M. Fridstr, O. Hovatta: Fertility preservation in girls with Turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, **94**: 74-80. - 28. Bondy C., I. Cericerós, E. Lange, V. Bakalov: Declining estrogen use in young women with Turner syndrome. *Arch Intern Med* 2006, **166**: 1322. - 29. Chakhtoura Z., P. Touraine: Fertility on women with Turner syndrome. *Presse Med* 2013, **42**: 1508-12. - 30. Cobo A., D. Castellò, B. Vallejo, C. Albert, J.M. De los Santos, J. Remohí : Outcome of cryotransfer of embryos developed from vitrified oocytes: double vitrification has no impact on delivery rates. *Fertil Steril* 2013, **99**: 1623-1630. - 31. Ubaldi F.M., G. Vajta, L. Rienzi: The outcome of oocyte freezing as compared with embryo freezing. *Reprod BioMed Online* 2011, **22**: S111. - 32. Potdar N., T. Gelbaya, L. Nardo: Oocyte vitrification in the 21st century and post-warming fertility outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2014, **15**: S1472-6483. - 33. Oktay K., K. Rodriguez-Wallberg, G. Sahin: Fertility preservation by ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in a 14-year-old adolescent with Turner syndrome mosaicism and impending premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2010, **94**: 753. - 34. Revelli A., G. Marchino, E. Dolfín, E. Molinari, L. Delle Piane, F. Salvagno, C. Benedetto: Live birth after orthotopic grafting of autologous cryopreserved ovarian tissue and spontaneous conception in Italy. *Fertil Steril* 2013, **99**: 227-30. - 35. Borgström B., J. Hreinsson,

C. Rasmussen, M. Sheikhi, G. Fried, V. Keros, M. Fridström, O. Hovatta: Fertility preservation in girls with turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, **94**: 74-80. - **36. Duranteau L., C. Poirot, C. Bouvattier, P. Bougnères :** De l'intérêt de la cryoconservation de cortex ovarien chez les filles atteintes d'un syndrome de Turner. Présentation de l'Etude Nationale en cours PHRC. *Séminaire Maladies Rares, syndrome de Turner*, Paris le 12 Mars 2010. - **37. Trounson A., J. Leeton, M. Besanko, C. Wood, A. Conti:** Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilized in vitro. *Br Med J* 1983, **286**: 835-836. - **38. Ferraretti A.P., V. Goossens, M. Kupka, S. Bhattacharya, J. de Mouzon, J. Castilla, K. Erb, V. Korsak, A. Nyboe:** European IVF-Monitoring (EIM) Consortium for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2013, **28**: 2318-31. - **39. Ohl J.** Oocyte donation in Turner syndrome. *Gynecol Obstet Fertil* 2008, **36**: 886-90. - **40. Bakalov V., C. Bondy:** Fracture risk and bone mineral density in Turner syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008, **9**: 145-151. - **41. Bodri D., V. Vernaev, F. Figueras, R. Vidal, J. Guillen, O. Coll:** Oocyte donation in patients with Turner's syndrome: a successful technique but with an accompanying high risk of hypertensive disorders during pregnancy. *Human Reproduction* 2006, **21**: 829-832. - **42. Cabanes L., C. Chalas, S. Christin-Maitre, B. Donadille, M. Felten, V. Gaxotte, G. Jondeau, E. Lansac, J. Lansac, H. Letur, T. N'Diaye, J. Ohl, A. Pariente-Khayat, D. Roulot , F. Thepot , D. Zénaty:** Turner syndrome and pregnancy: clinical practice. Recommendations for the management of patients with Turner syndrome before and during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010, **152**: 18-24. - **43. Aballea P., A. Burstin, J. Guedj:** État des lieux et perspectives du don d'ovocytes en France. *Inspection générale des affaires sociales rapport n°RM2011-024P*, février 2011. - **44. Chevalier N., H. Letur ,D. Lelannou , J. Ohl, D. Cornet, C. Chalas-Boissonnas, R. Frydman, S. Catteau-Jonard, T. Greck-Chassain, A. Papaxanthos-Roche, M.C. Dulucq, M.L. Couet, I. Cédric-Durnerin , J.L. Pouly, P. Fénichel:** French Study Group for Oocyte Donation. Materno-fetal cardiovascular complications in Turner syndrome after oocyte donation: insufficient prepregnancy screening and pregnancy follow-up are associated with poor outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, **96**: E260-7. - **45. Larizza D., V. Calcaterra, M. Martinetti:** Autoimmune stigmata in Turner syndrome:when lacks an X chromosome. *Journal of autoimmunity.* 2009, **33**: 25-30. - **46. Lleo A., L. Moroni, L. Caliarì, P. Invernizzi:** Autoimmunity and Turner's syndrome. *Autoimmunity Reviews* 2012, **11**: 358-543. - **47. Wasserman J., A. Asch:** Reproductive medicine and Turner syndrome: ethical issues. *Fertil Steril* 2012, **98**: 792-9.

TRENTE-CINQUIÈMES
JOURNÉES NICOLAS GUÉRITÉE D'ENDOCRINOLOGIE
ET MALADIES MÉTABOLIQUES

SE TIENDRONT LES

VENDREDI 27 ET SAMEDI 28 NOVEMBRE 2015

au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères
à Paris (VI^e)