

Mémoire de Maîtrise en médecine No 5632

# Qu'en est-il de la fertilité dans le syndrome de Turner ?

## **Etudiante**

Ophélie de Pury

## **Tutrice**

Prof. Nelly Pitteloud

Dpt Endocrinologie-Diabétologie, CHUV

## **Co-tutrice**

Dre Franziska Phan-Hug

Dpt Endocrinologie-Diabétologie, CHUV

## **Experte**

Dre Saira-Christine Renteria

Dpt Femme-mère-enfant, CHUV

Lausanne, décembre 2018

## Table des matières

<b>ABSTRACT .....</b>	<b>1</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>2</b>
<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1 LE SYNDROME DE TURNER.....</b>	<b>3</b>
<b>2. OBJECTIFS .....</b>	<b>4</b>
<b>3. MATERIEL ET METHODE.....</b>	<b>4</b>
<b>3.1 L'ETUDE RETROSPECTIVE.....</b>	<b>4</b>
<b>3.2 REALISATION DE LA BROCHURE DESTINEE AUX PATIENTES .....</b>	<b>7</b>
<b>4. RESULTATS.....</b>	<b>8</b>
<b>4.1 RESULTATS DE L'ETUDE RETROSPECTIVE .....</b>	<b>8</b>
<b>4.2 LA REVUE DE LITTERATURE ET REALISATION DE LA BROCHURE .....</b>	<b>17</b>
4.2.1 LE FONCTIONNEMENT OVARIEN ET LA FERILITE DANS LE SYNDROME DE TURNER .....	17
4.2.2 COMMENT EVALUER LE POTENTIEL DE FERTILITE .....	18
4.2.3 LES TECHNIQUES DE PROCREATION MEDICALEMENT ASSISTEE .....	18
4.2.5 CE QU'IL FAUT EVALUER AVANT UNE GROSSESSE .....	22
<b>5. DISCUSSION.....</b>	<b>25</b>
<b>5.1 RESULTATS DE L'ETUDE RETROSPECTIVE .....</b>	<b>25</b>
<b>5.2 LA BROCHURE DESTINEE AUX PATIENTES .....</b>	<b>27</b>
<b>6. CONCLUSION .....</b>	<b>28</b>
<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>29</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>30</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>32</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>32</b>
<b>BROCHURE : « Syndrome de Turner et fertilité » .....</b>	<b>32</b>
<b>Check-list utilisée pour le suivi des patientes au CHUV.....</b>	<b>32</b>

## ABSTRACT

**Introduction :** Le syndrome de Turner est une affection génétique rare, affectant un nouveau-né sur 2500 de sexe féminin, lié à une perte totale ou partielle d'un des deux chromosomes X. Les deux caractéristiques phénotypiques les plus fréquentes sont une petite taille et une insuffisance ovarienne qui est responsable du retard pubertaire et d'une infertilité dans la majorité des cas. Environ 30% des patientes développeront une puberté spontanée et seules 2 à 5% auront des cycles réguliers pouvant mener à une grossesse spontanée (1). Le risque d'infertilité est l'une des principales préoccupations pour ces patientes. Les techniques de procréation médicalement assistée permettent aujourd'hui dans quelques cas de préserver leur fertilité.

**Objectifs :** Le but premier de ce master était d'établir un bilan de la situation actuelle des patientes ayant été suivies à Lausanne, avec un intérêt particulier pour le développement pubertaire et leur potentiel de fertilité. Un deuxième but était de créer une brochure explicative au sujet de la fertilité chez les patientes porteuses du syndrome de Turner.

**Méthode :** Pour le premier objectif, une étude rétrospective portant sur toutes les patientes suivies pour un syndrome de Turner dans l'unité d'endocrinologie pédiatrique à Lausanne entre 1998 et 2017 a été menée. Des statistiques descriptives ont été utilisées pour présenter les résultats, et les données ont été comparées avec celles de la littérature. Une revue de cette dernière a été effectuée pour créer la brochure explicative destinée aux patientes et à leur entourage. Celle-ci est axée sur les diverses possibilités de préservation de la fertilité, ainsi que les risques liés à une éventuelle grossesse.

**Résultats :** Parmi la cohorte de 57 patientes, 10 sont encore trop jeunes pour avoir présenté une ménarche spontanée (dont 9 également trop jeunes pour la puberté). 25/48 (52%) patientes ont présenté une puberté spontanée et 18/47 (38%) ont présenté une ménarche spontanée. Trois patientes porteuses du caryotype (45,X) ont développé une puberté spontanée, mais une seule d'entre elles a développé une ménarche spontanée. Après examen des résultats des dosages hormonaux (FSH, AMH, inhibine B) chez les patientes qui ont présenté une puberté spontanée suivie d'une ménarche spontanée, 6/18 (33%) patientes présentent un profil favorable pour une fertilité potentielle, 4/6 n'ont pas d'atteinte cardiaque. Ces 4 patientes sont porteuses d'une forme mosaïque. 10/47 patientes en âge d'avoir développé une ménarche montrent une insuffisance ovarienne probable. Il y a 27/57 (47%) patientes qui ne sont porteuses d'aucune malformation cardiaque.

**Discussion :** Seules 4/47 (9%) des patientes en âge d'avoir développé une ménarche présentent un potentiel de fertilité et n'ont pas de contre-indication à une grossesse ; elles pourraient, en cas d'absence de grossesse spontanée, être concernées par une stimulation ovarienne suivie d'une FIV. Pour les 41 autres patientes, le don d'ovocytes serait une possibilité pour celles n'ayant pas de contre-indication à une grossesse. Pour les autres, il reste néanmoins la possibilité de l'adoption. On observe une augmentation du potentiel de fertilité, liée à un plus grand nombre de formes moins sévères du syndrome. Davantage d'interruptions volontaires de grossesse ont lieu pour les formes les plus graves, grâce aux progrès du dépistage prénatal. Nous avons observé que 3 patientes porteuses d'un caryotype (45,X) ont présenté une puberté spontanée, mais avec un profil de fertilité peu probable au dernier contrôle. On peut se demander si une intervention plus précoce pourrait préserver la fertilité chez ces patientes.

**Conclusion :** Le nombre de patientes ayant présenté une puberté spontanée est plus élevé que celui mentionné dans la littérature, du fait entre autres d'un nombre de mosaïsme plus important que par le passé. L'étude a mis en évidence un suivi des patientes lacunaire quant à l'évaluation de la fertilité et la fonction ovarienne dès la naissance. Une meilleure information des patientes et de leur entourage est un premier pas afin d'améliorer cette prise en charge.

**Mots-clés :** Syndrome de Turner, fertilité, grossesse, procréation médicalement assistée

## LISTE DES ABREVIATIONS

- AMH (anti-Müllerian hormone): hormone anti-müllerienne
- CHUV : Centre hospitalier universitaire vaudois
- DPI : dépistage pré-implantatoire
- FSH (Follicule stimulating hormone): hormone folliculo-stimulante
- GnRH (Gonadotrophin releasing hormone) : gonadolibérine ou hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires
- HEL : Hôpital de l'enfance de Lausanne
- HTA : hypertension artérielle
- LH (Luteinizing hormone) : hormone lutéinisante
- LPMA : loi sur la procréation médicalement assistée
- RCIU : retard de croissance intra-utérin
- UED : Unité d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique
- US : ultrasonographie ou échographie

## 1. INTRODUCTION

### 1.1 LE SYNDROME DE TURNER

Le syndrome de Turner est une affection génétique rare, mais il reste cependant l'affection génétique liée aux chromosomes sexuels la plus fréquente chez la femme (2), touchant un nouveau-né de sexe féminin sur 2500 à la naissance. Ce syndrome est lié à une perte totale ou partielle de l'un des deux chromosomes X. Il peut s'agir d'une monosomie (45,X) ou d'une anomalie de la structure de l'un des deux chromosomes X. Ces anomalies peuvent être retrouvées dans l'ensemble des cellules de l'organisme ou uniquement dans certaines d'entre-elles, en plus ou moins grande proportion (les formes « mosaïques »).

Les deux caractéristiques phénotypiques les plus fréquentes dans le syndrome de Turner sont une petite taille et une insuffisance ovarienne précoce, qui est responsable du retard pubertaire et d'une infertilité dans la majorité des cas. Le stock initial de follicules ovariens est normal jusque vers la 18<sup>ème</sup> semaine de vie fœtale. Sans que nous en connaissions le mécanisme exact, il y a une perte précoce accélérée d'ovocytes, qui se poursuit durant plusieurs années après la naissance (3).

Environ 30% des patientes développeront une puberté spontanée et seules 2 à 5% auront des cycles réguliers pouvant mener à une grossesse spontanée (1). Ces valeurs varient d'une étude à l'autre et les chances semblent plus élevées chez les patientes porteuses de mosaïques ou de délétions distales de l'X (4).

Le risque d'infertilité est l'une des principales préoccupations pour ces patientes, ainsi que pour leur entourage. Les médecins sont souvent questionnés quant aux options possibles pour préserver la fertilité de ces jeunes femmes.

De nouvelles techniques ayant pour but de préserver la fertilité telle que la cryoconservation d'ovocytes et la cryoconservation de cortex ovarien ont été réalisées chez des patientes porteuses d'une forme mosaïque (5) et (6). Pour les patientes présentant une insuffisance ovarienne, le don d'ovocytes décrit pour la première fois en 1984 est l'une des rares possibilités de grossesse.

A l'heure actuelle, il y a de plus en plus de patientes suivies pour un syndrome de Turner qui sont porteuses d'une forme mosaïque et qui développent une puberté normale ou partielle. Nous suspectons un nombre croissant de formes du syndrome de Turner avec un phénotype moins sévère, car en cas de dépistage prénatal, toutes les grossesses ne sont pas menées à terme.

Au vu des progrès qui ont été accomplis dans le domaine de la médecine de la reproduction, les médecins doivent être en mesure d'informer les patientes des différentes possibilités qui s'offrent à elles. Ils doivent également connaître les risques accrus et les contre-indications d'une grossesse chez une patiente atteinte du syndrome de Turner.

Bien qu'il y ait déjà des recommandations sur l'ensemble de la prise en charge d'une patiente atteinte du syndrome de Turner en Suisse, il n'y a pas en revanche de recommandations précises pour les patientes ayant développées une puberté spontanée ou partielle.

## 2. OBJECTIFS

Le premier but était de mener une étude rétrospective des cas de syndrome de Turner suivis dans l'unité d'endocrinologie pédiatrique du CHUV entre 1998 et 2017. Il s'agit de décrire leur phénotype, leur caryotype et leur traitement, avec un intérêt particulier pour la fonction ovarienne et son évolution dans le temps, puis d'évaluer combien de patientes pourraient profiter d'une information approfondie sur les possibilités de procréation.

Le deuxième but était de s'appuyer sur la littérature existante dans le domaine de la préservation de la fertilité chez les femmes porteuses du syndrome de Turner, pour finalement créer une brochure explicative destinée à ces patientes. Nous avons prévu de préciser dans cette brochure quelles techniques de préservation sont envisageables en Suisse, et lesquelles le sont dans d'autres pays.

## 3. MATERIEL ET METHODE

### 3.1 L'ETUDE RETROSPECTIVE

Le protocole de cette étude a été soumis et approuvé par la Commission cantonale d'éthique et de recherche sur l'être humain (CER-VD).

Nous avons utilisé la définition suivante du syndrome de Turner, selon les guidelines de 2016 (7) : le diagnostic de Turner doit être considéré lorsqu'une patiente présente des signes phénotypiques du syndrome en présence d'un caryotype qui contient une absence partielle ou complète de l'un des deux chromosomes X. En revanche, il n'y a pas lieu de poser le diagnostic d'un syndrome de Turner dans les situations suivantes :

- Lorsque l'un des chromosomes X contient une délétion distale Xq24
- Lorsque l'un des chromosomes X contient moins de 5% de forme mosaïque (45,X) chez les femmes de plus de 50 ans.

Les critères d'inclusion dans l'étude rétrospective sont les suivants : toutes les patientes atteintes d'un syndrome de Turner et suivies dans l'unité d'endocrinologie pédiatrique de Lausanne de 1998 à mai 2017. Il n'y a pas eu de critères d'exclusion pour cette étude, (sauf si un document attestant un refus de participer à une recherche avait été retrouvé dans le dossier).

Pour l'étude rétrospective, nous avons analysé 90 dossiers de patientes qui ont été enregistrées comme porteuses d'un syndrome de Turner et qui ont été suivies dans l'unité d'endocrinologie pédiatrique du CHUV entre 1998 et 2017. Chez 17 patientes, le diagnostic n'a pas été retenu, leur caryotype étant normal.

Parmi les 73 patientes restantes, certaines patientes ont été retirées de l'étude pour les raisons suivantes :

- 14 patientes ont été retirées en raison d'un manque important de données. Il s'agissait de patientes qui ont été suivies sur une période inférieure à 2 ans.
- 5 patientes ont été retirées parce que leur caryotype a montré une quantité inférieure à 5 % d'anomalie du second du chromosome X. Parmi elles, 3 patientes sur 5 étaient porteuses d'un caryotype avec moins de 5% de forme mosaïque ; 1 patiente sur 5 présentait 5% d'anomalie de l'un des chromosomes X, mais un deuxième contrôle s'est avéré normal ; 1 patiente sur 5 présentait un caryotype avec moins de 10% d'anomalie de l'un des chromosomes X, mais le test a été réalisé en anténatal uniquement et la patiente ne semble pas avoir été suivie pour un syndrome de Turner.

Finalement, 57 patientes ont pu être incluses dans l'étude rétrospective.

Pour la récolte de données plus détaillées concernant ces 57 patientes, nous avons utilisé un support papier inspiré de la « check-list » déjà utilisée dans le service d'endocrinologie pédiatrique au CHUV, qui se trouve en annexe. Les rapports d'examens d'imagerie (US pelvien) et de laboratoire (bilan hormonal) ont été imprimés et joints à la check-list pour chaque patiente. Les données papier ont été stockées dans un classeur et vont être remises à la Prof. Pitteloud, cheffe du service d'endocrinologie, du diabète et de l'obésité du CHUV, à la fin du travail. Ces données papier ont ensuite été saisies dans un tableau Excel, afin de pouvoir utiliser leurs valeurs pour des statistiques descriptives. Les dossiers des patientes qui ont été étudiés sont ceux de la base de données « UED » de l'hôpital de l'enfance, ainsi que des rapports ou des examens de laboratoire ou radiologiques enregistrés sous Archimed ou Soarian.

Les éléments suivants ont été analysés :

- Le caryotype et le phénotype
- L'âge à partir duquel les patientes ont été suivies pour un syndrome de Turner.
- D'éventuelles malformations associées (cardiologiques, rénales, ORL, ophtalmiques, orthodontiques ou orthopédiques).
- La présence d'une ou de plusieurs maladies associées (auto-immune, thyroïdienne, métabolique, hépatique ou osseuse).
- La taille finale des patientes, l'utilisation de l'hormone de croissance, quelle hormone a été utilisée, la durée de traitement par hormone de croissance ainsi que le retard d'âge osseux au début et à la fin du traitement, et enfin si un contrôle de la densitométrie osseuse a été effectué.
- Les US ou IRM pelviens avant, pendant et après l'âge de la puberté.
- Le taux des gonadotrophines (FSH principalement), d'AMH avant et après l'âge de la puberté, ainsi que de l'inhibine B.
- La présence d'un développement pubertaire spontané, d'une ménarche spontanée, ainsi que les âges auxquels la puberté et la ménarche ont débuté.
- L'âge de l'induction pubertaire pour les jeunes filles qui n'ont pas eu de puberté spontanée, le type de médicament utilisé, l'âge de la ménarche sous substitution, le traitement hormonal de substitution.
- Le fait que les parents ou la jeune fille avaient exprimé ou non, durant une consultation, un souhait de préserver la fertilité de cette dernière.
- Le suivi cardiologique (existence ou non d'une échographie et/ou d'une IRM cardiaque), ainsi qu'une contre-indication cardiaque à une grossesse.
- La taille des parents, l'âge de la ménarche chez la mère, ainsi que les éventuels antécédents familiaux de syndrome de Turner.

Nous nous sommes ensuite concentrés sur l'identification des patientes qui :

- Ont développé une puberté spontanée et qui seraient concernées par d'éventuels conseils quant à une technique de préservation de la fertilité.
- N'ont pas développé de puberté spontanée et qui pourraient être concernées par un éventuel don d'ovocytes.
- Sont encore trop jeunes pour avoir débuté une puberté mais qui montrent des signes de potentiel de fertilité encore présents.

Les résultats sont présentés sous la forme de tableaux, d'histogrammes et de pourcentages. Nous avons utilisé des statistiques descriptives pour présenter les résultats et les comparer avec les données de la littérature.

Les critères que nous avons retenus comme parlant en faveur d'un potentiel de fertilité encore présent sont les suivants (7,8) :

- le dosage des gonadotrophines (de la FSH principalement) < 11mIU/L
- le dosage de l'AMH > 14 pmol/l
- l'inhibine B détectable au dosage
- la présence des ovaires à l'échographie pelvienne

Nous avons utilisé dans cette étude les seuils suivants pour les valeurs de FSH selon Borgström B et al. (8) :

- une valeur de la FSH inférieure à 11 mIU/L est considérée comme étant dans la norme et parlerait en faveur d'un potentiel de fertilité encore présent.
- une valeur de la FSH supérieure à 15 mIU/L est considérée comme étant trop élevée et parlerait en défaveur d'un potentiel de fertilité encore présent.

Pour l'AMH, nous avons répertorié des valeurs qui ont été mesurées en pré et post-pubertaire. Nous savons que les valeurs avant le développement de la puberté sont peu fiables. Ainsi, nous avons analysé uniquement les dosages de l'AMH qui ont été mesurés après la puberté. Nous avons utilisé les valeurs seuil suivantes selon l'étude de K. Oktay (9) :

- une valeur de l'AMH supérieure à 14 pmol/l parlerait en faveur d'un potentiel de fertilité encore présent
- une valeur de l'AMH inférieure à 14 pmol/l indiquerait que ce potentiel est probablement en train de diminuer

De plus, selon le Dr. Nicolas Vulliemoz, de l'unité de la médecine de reproduction du CHUV :

- une valeur inférieure à 7 pmol/l indiquerait une baisse importante de la réserve folliculaire

Pour les valeurs de l'inhibine B, nous nous sommes basées sur les normes établies par les laboratoires ayant pratiqué les analyses des patientes suivies au CHUV, dont la norme pour les jeunes filles aux environs de la puberté se situe en général entre 20 et 360 pg/ml. Il faut savoir que les valeurs de l'inhibine B varient en fonction de l'âge et de la phase du cycle menstruel. Selon l'étude de Casper P. Hagen et al (10), l'inhibine B n'est pas dosable chez les patientes qui ne présentent pas de puberté spontanée et inversement, lorsque la fonction ovarienne est conservée, les patientes présentent une inhibine B détectable, surtout lorsque plusieurs dosages sont réalisés.

Nous avons défini qu'une patiente n'avait pas développé de puberté spontanée dans le cas où elle avait reçu un traitement d'induction de la puberté ou dans le cas où il y avait absence du développement de la poitrine (stade de Tanner S2) chez les adolescentes âgées de plus de 13 ans, selon la définition du retard de développement pubertaire. Ainsi, si les patientes de la cohorte sont nées en 2005 ou plus tard, on pouvait alors supposer qu'elles étaient encore trop jeunes pour conclure qu'il s'agissait d'un retard de développement pubertaire en 2017.

Nous avons considéré qu'il y avait absence de ménarche spontanée chez toute patiente ayant développé une ménarche sous substitution ou chez toute patiente qui présentait une absence de ménarche après l'âge de 16 ans. Ainsi, si les patientes de la cohorte sont nées en 2002 ou plus tard, on pouvait alors supposer qu'elles étaient encore trop jeunes pour arriver à la conclusion qu'il s'agissait d'une aménorrhée primaire en 2017.

Pour le phénotype, nous avons défini qu'il y avait parmi les signes dysmorphiques des signes majeurs et des signes mineurs. Les signes dysmorphiques majeurs incluent la présence de l'une des caractéristiques suivantes :

- ptérigium colli
- lymphoedème
- cou court avec un autre signe associé (mineur ou majeur)

Les signes dysmorphiques mineurs incluent tous les signes dysmorphiques qui ne sont pas définis comme signes majeurs ci-dessus.

Concernant les maladies fréquemment retrouvées en présence d'un syndrome de Turner, nous avons retenu les maladies suivantes pour le recueil de données :

- maladies thyroïdiennes
- maladies rénales
- maladies auto-immunes
- maladies métaboliques

Nous avons regroupé dans un autre groupe, toutes les autres maladies qui pouvaient être notifiées dans les dossiers, dans un dernier groupe les patientes qui avaient au moins deux maladies listées ci-dessus.

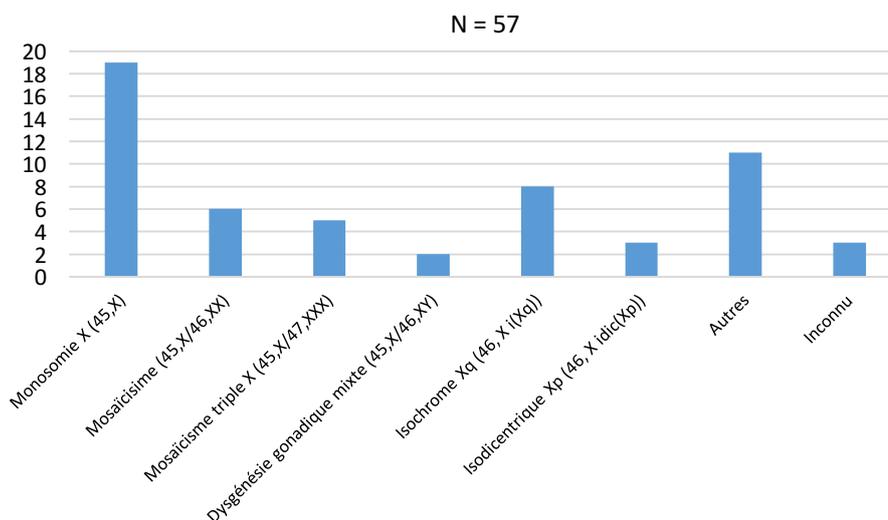
### **3.2 REALISATION DE LA BROCHURE DESTINEE AUX PATIENTES**

Pour la création de la brochure explicative destinée aux patientes atteintes du syndrome de Turner ainsi qu'à leurs parents, une revue détaillée de la littérature a été réalisée, ainsi que deux entretiens avec le Dr. Nicolas Vulliemoz, spécialiste de la médecine de la reproduction au CHUV. La brochure est axée sur les possibilités de préservation de la fertilité, en passant en revue les techniques de procréation médicalement assistée, de la donation d'ovocytes à la cryopréservation du tissu ovarien, tout en parlant des grossesses qui ont lieu de façon spontanée. Nous parlons également, dans cette brochure, des risques liés à une éventuelle grossesse chez les patientes porteuses du syndrome de Turner et des possibilités d'adoption dans de telles situations.

## 4. RESULTATS

### 4.1 RESULTATS DE L'ETUDE RETROSPECTIVE

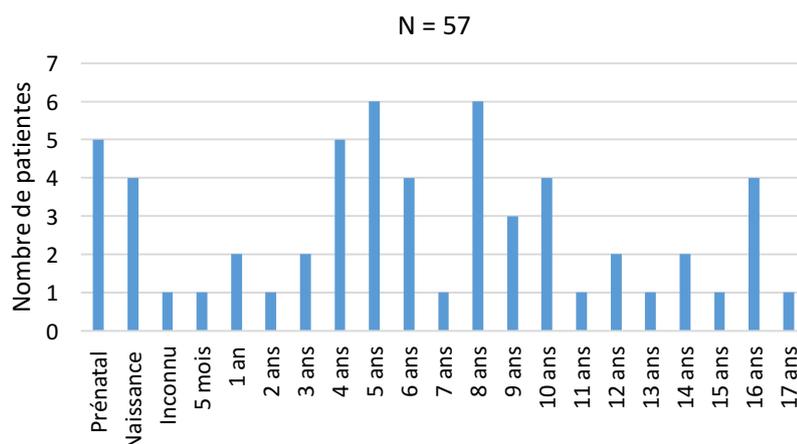
Dans cette étude rétrospective, nous avons identifié 57 patientes comme étant porteuses du syndrome de Turner et qui ont été suivies dans l'unité d'endocrinologie pédiatrique du CHUV à Lausanne, sur une période de plus de 2 ans. Parmi ces 57 patientes, 19 d'entre-elles (33%) sont porteuses d'un caryotype (45,X), alors que 11/57 (20%) sont porteuses d'une forme mosaïque (Fig.1).



**Fig. 1 Distribution des caryotypes dans la cohorte de 57 patientes.**

Le groupe « Autres » inclut les caryotypes n'entrant pas dans les définitions des guidelines 2016, comprenant les petites délétions distales incluant le gène shox. Le groupe « Inconnu » comprend les patientes pour lesquelles il n'a pas été possible de retrouver le caryotype dans le dossier, mais où il y a bien eu confirmation du diagnostic oralement et qu'un caryotype semble avoir été réalisé.

La plupart des diagnostics ont été posés à la naissance ou pendant l'enfance, en majorité entre l'âge de 4 et 10 ans (Fig.2).



**Fig. 2 Âges à partir desquels les patientes ont été suivies pour un syndrome de Turner.**

Les âges mentionnés ci-dessus sont ceux auxquels les patientes ont été suivies pour la première fois avec mention d'un syndrome de Turner lors de la consultation. Il est possible que le diagnostic ait été posé antérieurement (par exemple en prénatal ou à la naissance), mais que le suivi ait débuté seulement plus tard dans l'enfance.

Les 25 jeunes filles ayant développé une puberté spontanée ont été en moyenne diagnostiquées comme étant porteuses du syndrome de Turner à l'âge 8.0 ans, alors que les 22 jeunes filles n'ayant pas développé de puberté spontanée ont été diagnostiquées en moyenne à l'âge de 7.28 ans. Il faut noter que 9/57 patientes étaient encore trop jeunes en 2017 pour savoir si elles allaient ou non développer une puberté spontanée. Si on ne compte pas ces 9 patientes, il y a 25/48 (52%) des patientes ayant l'âge d'avoir initié la puberté qui ont présenté une puberté spontanée. Pour 1 patiente, nous ne savons pas si elle a développé ou non une puberté spontanée et pour 1 autre patiente, nous n'avons pas d'âge de diagnostic. Dans la cohorte de 57 patientes, 22 patientes sur 57 n'ont pas développé de puberté spontanée après l'âge de 13 ans ou ont développé une puberté après induction pubertaire. Pour l'une des 57 patientes de la cohorte, nous n'avons aucune information quant à une éventuelle puberté spontanée ou induite.

Parmi les 25 patientes qui ont développé une puberté spontanée (44% de la cohorte des 57 patientes), 18/25 patientes (72%) ont développé une ménarche spontanée. L'une de ces 18 patientes est encore trop jeune pour conclure qu'elle n'a pas développé de ménarche spontanée (car son âge est compris entre 13 et 15 ans en 2017). Si on ne compte pas les 10 patientes encore trop jeunes pour avoir présenté une ménarche spontanée, 18/47 (38%) ont présenté une ménarche spontanée. Pour 5/18 patientes (28%), il a fallu une substitution hormonale pour qu'elles développent une ménarche et pour 1/18 patientes (2%), nous n'avons pas retrouvé d'information quant à une éventuelle ménarche spontanée ou ménarche sous substitution (Fig.3).

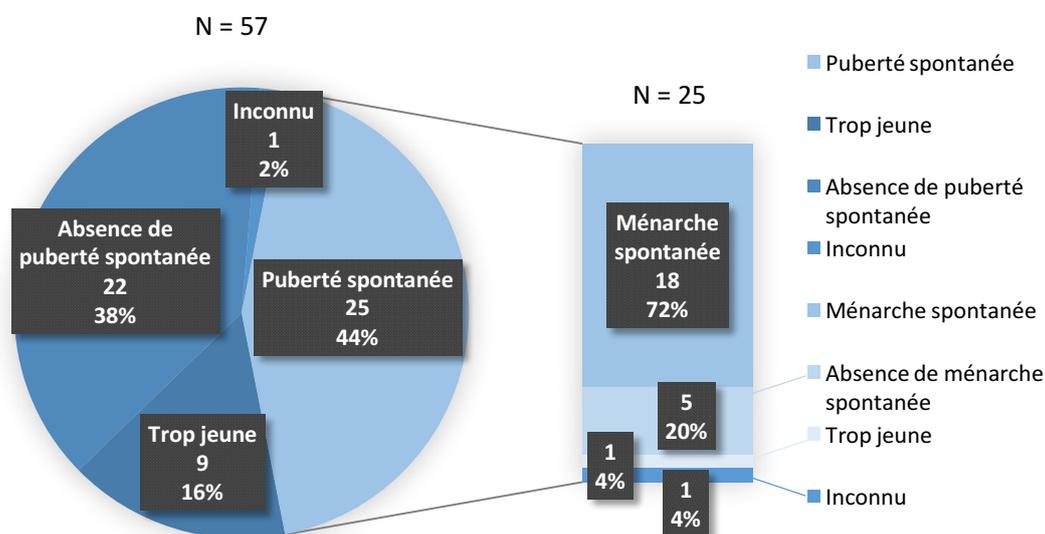
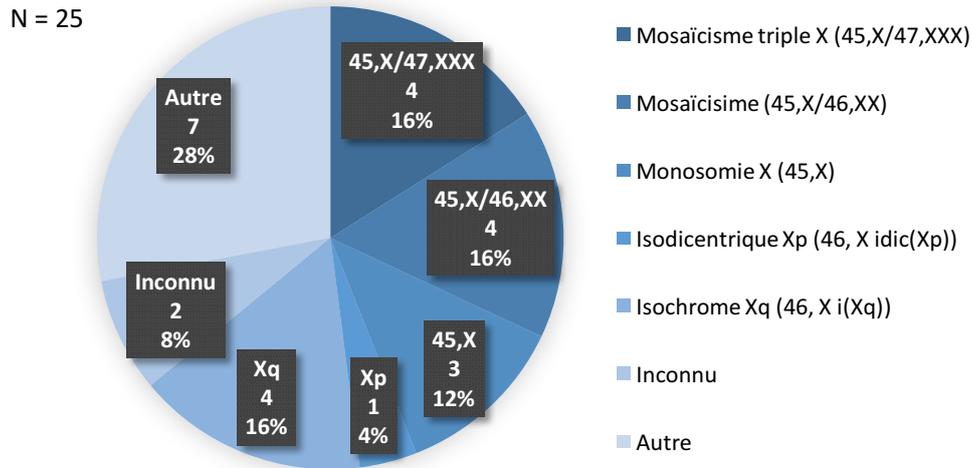


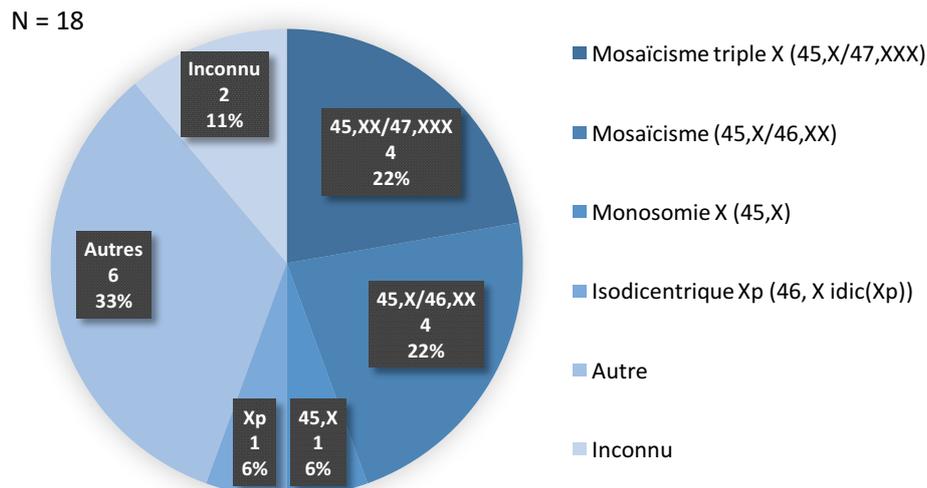
Fig. 3 : Développement pubertaire dans la cohorte de 57 patientes.

Parmi les 25 patientes qui ont développé une puberté spontanée, 3/25 (12%) présentent une monosomie, 8/25 (32%) sont porteuses d'une forme mosaïque, (dont 4/8 avaient un mosaïcisme simple et 4/8 avaient un mosaïcisme triple X) ; chez 5/25 patientes (20%), nous avons trouvé un Isochromosome Xq ou un Isodicentrique Xp. Finalement, 7/25 patientes (28%) étaient porteuses d'un autre caryotype, et 2/25 patientes (8%) ont un caryotype qui a confirmé le diagnostic mais dont la trace écrite n'a pas pu être retrouvée (Fig.4).



**Fig. 4 Caryotypes des patientes ayant développé une puberté spontanée.**

Parmi les 18 patientes ayant développé une ménarche spontanée, nous avons retrouvé la même proportion de forme mosaïque que parmi les patientes ayant développé une puberté spontanée (8/25, soit 32%). En revanche, 2 des patientes porteuses d'un caryotype (45,X) qui avaient développé une puberté spontanée n'ont pas présenté de ménarche spontanée. Ainsi, seule une patiente étant porteuse du caryotype (45,X) a développé une ménarche spontanée. Les 4 patientes porteuses d'un Isochromosome Xq (46, X i(Xq)) qui avaient développé une puberté spontanée n'ont pas développé de ménarche spontanée. 6/7 patientes qui étaient porteuses d'un caryotype classifié « autre » n'ont pas non plus présenté de ménarche spontanée (Fig.5).

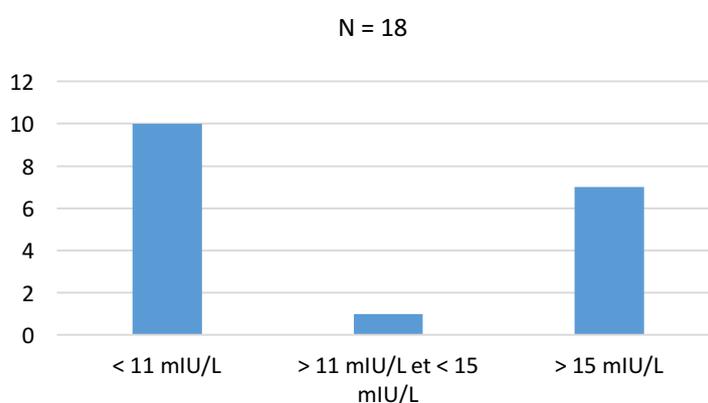


**Fig. 5 : Caryotype des patientes ayant développé une ménarche spontanée.**

Parmi les 18 patientes ayant développé une ménarche spontanée, seules 8/18 (44%) ont bénéficié d'une échographie pelvienne avant l'âge de la puberté. Parmi ces 8 patientes, les ovaires ont bien été visualisés chez 7/8 (87%) d'entre-elles ; il n'y a qu'une patiente chez

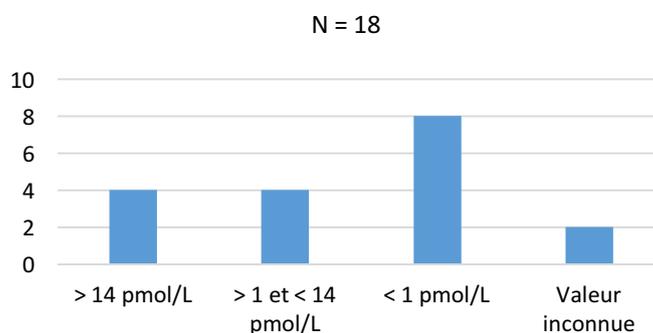
laquelle les ovaires n'ont pas été visualisés sur l'échographie pelvienne et qui a finalement développé une ménarche spontanée. Sur l'ensemble des 57 patientes, seules 13/57 (23%) ont bénéficié d'une échographie pelvienne à la fois durant l'enfance et lors de la puberté (ou après la puberté). Sachant qu'il y a 9 patientes sur 57 qui n'ont pas encore atteint l'âge pour poser le diagnostic de retard de développement pubertaire, il reste 35/57 (61%) patientes qui n'ont pas bénéficié d'au moins deux échographies pelviennes (dont une en période pubertaire ou après le développement de la puberté).

Concernant les dosages hormonaux, parmi les 18 patientes ayant développé une ménarche spontanée, seules 10/18 d'entre-elles (56%) avaient un taux de gonadotrophines (FSH) inférieur à 11 mIU/L, alors que 7/18 d'entre-elles (39%) avaient un taux supérieur à 15 mIU/L. Une patiente avait un taux compris entre 11 et 15 mIU/L (Fig.6).



**Fig. 6 : Valeurs de la FSH chez les patientes ayant développé une ménarche spontanée.**

Parmi les 18 patientes qui ont développé une ménarche spontanée, 4/18 (22%) avaient une valeur d'AMH > 14 pmol/l. 4/18 (22%) avaient une valeur détectable mais abaissée pour leur âge (entre 1 et 14 pmol/l). 8/18 patientes (44%) présentaient des valeurs non détectables d'AMH (< 1 pmol/l) et pour 2/18 (11%) patientes, aucun dosage post-pubertaire de l'AMH n'avait été répertorié (Fig.7).

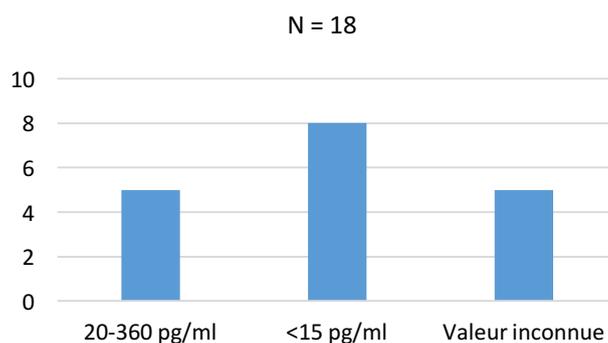


**Fig. 7 : Valeurs de l'AMH post-pubertaire chez les 18 patientes ayant développé une ménarche spontanée.**

A l'inverse, parmi les 22 patientes âgées de plus de 13 ans en 2017 et donc chez lesquelles il a été établi qu'elles n'ont pas développé de puberté spontanée ou qui ont bénéficié d'une induction pubertaire, 7/22 (32%) présentent une valeur d'AMH post-pubertaire non détectable

(< 1pmol/l) et pour 13/22 (59%) d'entre elles, il n'y a aucun dosage d'AMH qui ait été retrouvé dans les dossiers.

Les laboratoires estiment que selon l'âge de ces patientes, les valeurs d'inhibine B post-pubertaire devraient se situer entre 20-360 pg/ml. Il y a 5/18 (28%) patientes ayant de telles valeurs. 8/18 patientes (44%) ayant présenté une ménarche spontanée présentaient des valeurs indétectables (<15 pmol/L) de l'inhibine B. Il n'y avait pas de dosage de l'inhibine B répertorié pour 5/18 patientes (28%) (Fig.8).



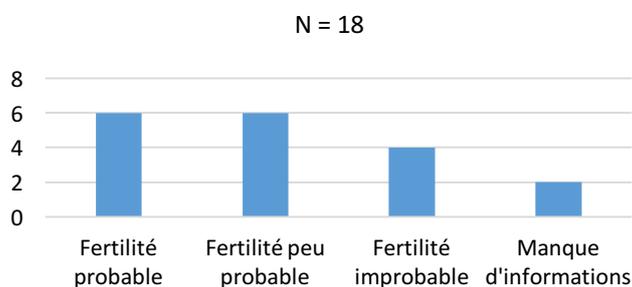
**Fig. 8 : Valeurs de l'inhibine B post-pubertaire chez les 18 patientes ayant développé une ménarche spontanée.**

Il faut noter que parmi les 22 patientes qui n'ont pas développé de puberté spontanée, le dosage de l'inhibine B était systématiquement inférieur à 7 pmol/l chez toutes celles chez qui il a été effectué.

Finalement, parmi les 18 patientes qui ont présenté une puberté spontanée, suivie d'une ménarche spontanée, seules 2 d'entre elles avaient à la fois un taux de FSH inférieur à 11 mIU/L, une valeur d'AMH supérieure à 14 pmol/L, une valeur d'inhibine B > 20 pg/ml, ainsi qu'un US pelvien ayant révélé la présence des deux ovaires et un utérus de taille normale pour leur âge.

Il y a cependant 6 patientes qui présentent un profil parlant en faveur d'un potentiel de la fertilité (une échographie pelvienne a révélé la présence d'un utérus de taille normale pour leur âge et la présence des deux ovaires avec des follicules, et parmi les trois dosages hormonaux (FSH, AMH et inhibine B), deux sur trois sont dans les normes, telles que définies dans la méthode, le 3<sup>ème</sup> dosage était dans une zone grise (FSH légèrement élevée ou AMH et inhibine B abaissées, mais toujours détectables). Ensuite, 6/18 autres patientes ont peu de chances de présenter un potentiel de fertilité, (car l'AMH est < 7 voir < 1 pmol/L et l'inhibine B est abaissée, bien que toujours détectable parmi les 18 patientes ayant développé une ménarche spontanée. Enfin, 4/18 (22%) autres patientes ne présentent probablement pas de chances d'avoir encore un potentiel de fertilité, puisqu'elles présentent toutes une FSH > 15 mIU/L, une AMH < 1pmol/L, une inhibine B < 15 pg/ml, et 2/4 d'entre-elles ne semblent pas avoir d'ovaires visualisés lors de l'échographie pelvienne, alors que la présence des ovaires est incertaine chez les 2 autres. Finalement, pour 2/18 patientes, il nous manque trop d'informations pour arriver à estimer quelles sont leurs chances d'avoir conservé un potentiel de fertilité Fig. 9.

Parmi les 6 patientes qui présentent un profil favorable pour un potentiel de fertilité, 2 d'entre-elles présentent des signes dysmorphiques majeurs et les 4 autres présentaient des signes dysmorphiques mineurs.



**Fig. 9 : Profils de « potentiel de fertilité » chez les 18 patientes ayant présenté une ménarche spontanée.**

Critères utilisés pour définir une fertilité potentielle : un dosage de la FSH < 11mIU/L, un dosage de l'AMH > 14 pmol/L, un dosage de l'inhibine B détectable (20-360 pg/ml), la présence des ovaires à l'échographie pelvienne.

Pour ce qui est des malformations cardiaques associées chez ces 6 patientes : 1 patiente a subi une intervention à 5 jours de vie pour une transposition des gros vaisseaux, cependant les échographies cardiaques annuelles ainsi que l'IRM dont elle a bénéficié lors de la transition à la consultation adultes montraient une fonction cardiaque normale; 1 patiente a subi un changement de valve en 2013 suite à une sténose de la valve aortique sur une bicuspidie, les rapports d'échographie ne montrent pas de complications depuis lors; 4 patientes ne présentent pas de malformation cardiaque, mais l'une d'entre elles présente un souffle fonctionnel.

Ainsi, 6 patientes pourraient potentiellement développer une grossesse spontanée ou bénéficier d'une stimulation ovarienne suivie d'une fécondation in vitro au besoin (après accord des cardiologues suivant ces patientes). Il serait nécessaire de faire de nouveaux dosages hormonaux et de réaliser un nouvel US pelvien chez 8/18 des autres patientes ayant développé une ménarche spontanée. Les 4 patientes qui présentent un profil favorable pour une fertilité potentielle et qui n'ont pas d'atteinte cardiaque, sont toutes porteuses d'une forme mosaïque (2 caryotypes (45,X/46XX) et 2 caryotypes (45,X/47,XXX)).

Parmi la cohorte de 57 patientes, 27/57 (47%) n'ont pas développé de ménarche spontanée et sont âgées de plus de 16 ans (dont 22 patientes qui n'ont développé ni puberté spontanée ni ménarche spontanée et 5 patientes qui ont développé une puberté spontanée, mais pas de ménarche). 10 autres patientes qui n'ont pas développé de ménarche spontanée mais sont encore trop jeunes pour arriver à la conclusion qu'elles présentent une aménorrhée primaire et pour 2 patientes, nous n'avons pas d'information quant à une puberté ou une ménarche spontanée.

Cohorte des patientes Turner N = 57					
Puberté spontanée N = 25			Absence puberté spontanée N = 22	Trop jeunes N = 9	Inconnu N = 1
Ménarche spontanée N = 18		Absence de ménarche spontanée N = 5	Trop jeune N = 1	Inconnu N = 1	
Potentiel de fertilité conservé N = 6	Pas de potentiel de fertilité N = 4	Potentiel incertain N = 6	Inconnu N = 2		
Aucune anomalie cardiaque N = 4	Anomalie cardiaque N = 2				

**Tableau 1 : Résumé de l'état de la fonction ovarienne dans la cohorte des 57 patientes.**

Sur les 18/57 (32%) patientes qui ont présenté une ménarche spontanée, 10/18 (56%) montrent une insuffisance ovarienne probable en regard des dosages hormonaux et des US pelvien, (pour 2/18 patientes nous n'avons pas retrouvé suffisamment d'information quant aux dosages hormonaux).

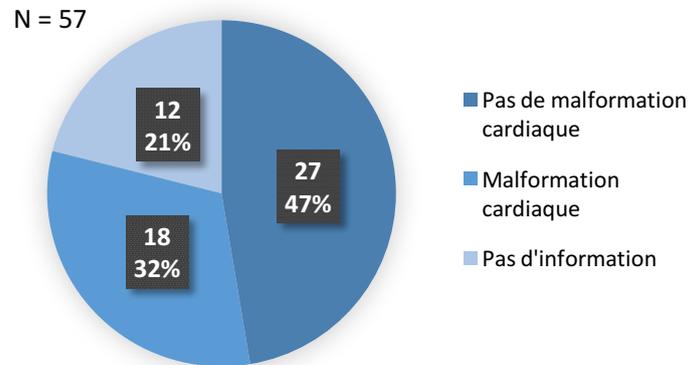
Ainsi, il y a finalement 37/57 (65%) patientes qui ne présentent à priori pas de potentiel de fertilité.

Ces 37 patientes pourraient bénéficier d'un don d'ovocyte, sous réserve qu'un nouvel US pelvien soit réalisé, mettant en avant un utérus suffisamment grand pour accueillir une grossesse et sous réserve de ne pas présenter de malformations cardiaques trop importantes, qui seraient une contre-indication à une grossesse.

Parmi les 10 patientes qui sont encore trop jeunes pour avoir développé une ménarche spontanée, (9/10 sont encore trop jeunes pour que l'on conclue à un retard de développement pubertaire), il y en a 7/10 (70%) pour lesquelles nous n'avons pas encore de dosages hormonaux. Il y a 1/10 patiente qui présente un profil intéressant au niveau des dosages hormonaux avec une FSH < 11 mIU/L, une AMH (pré-pubaire) > 14 pmol/L et une inhibine B dosable, cependant l'US pelvien réalisé durant l'enfance n'a montré qu'un seul ovaire. 1 /10 patiente présente des valeurs abaissées d'AMH et d'inhibine B pour son âge. Il faut cependant noter que pour ces 2 dernières patientes, nous n'avons qu'un dosage d'AMH pré-pubertaire, qui n'est pas aussi fiable qu'un dosage post-pubertaire. La patiente qui a présenté une puberté spontanée mais qui est âgée de moins de 16 ans ne présente pas un bon profil de fertilité potentielle.

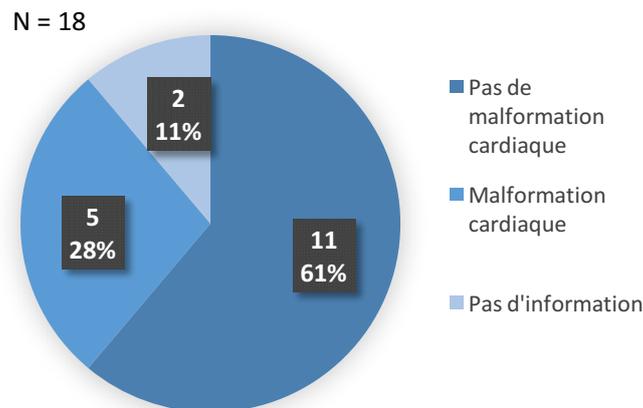
Pour les patientes qui n'ont pas développé de puberté spontanée, l'âge moyen de l'induction pubertaire est de 12.75 ans et l'âge moyen de la ménarche sous substitution est de 16.21 ans.

Parmi les 57 patientes de la cohorte, 18/57 (32%) sont porteuses d'une malformation cardiaque, 27/57 d'entre-elles (47%) n'en n'ont pas et pour 12/57 patientes (21%), nous n'avons pas retrouvé d'examen permettant d'exclure une malformation, ni aucune mention suggérant une malformation dans leurs dossiers. Les problèmes de conduction (ex. extrasystoles, QT long, etc.) ne sont pas considérés comme « malformations » (Fig.10).



**Fig.10 : Présence de malformations cardiaques dans la cohorte de 57 patientes.**

Parmi les 18 patientes qui ont développé une ménarche spontanée, 5/18 d'entre-elles (28%) sont porteuses d'une malformation cardiaque, alors que 11/18 patientes (61%) n'en ont pas. Pour 2/18 patientes (11%), nous n'avons pas retrouvé d'information quant à ce sujet (Fig.11).



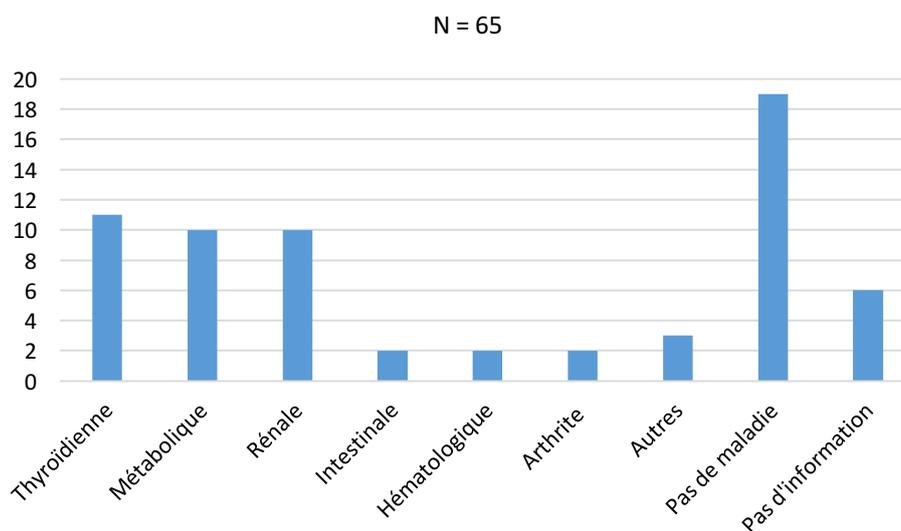
**Fig. 11 : Patientes ayant développé une ménarche spontanée et étant porteuses d'une malformation cardiaque.**

Parmi les 57 patientes, seules 10/57 d'entre-elles (18%) présentent une malformation rénale, contre 37/57 patientes (65%) chez lesquelles une malformation a pu être exclue. Il reste 10/57 patientes (18%) pour lesquelles nous n'avons pas d'information à ce sujet et chez lesquelles il n'y a pas eu d'échographie abdominale réalisée. Concernant d'autres types de malformations (orthopédique, orthodontiques), nous n'avons pas suffisamment de précisions dans les dossiers des patientes pour les mentionner dans les résultats.

Nous avons identifié, parmi les 57 patientes, que 43/57 (75%) présentent des signes dysmorphiques ; chez 12/57 (33%), il y a des signes dysmorphiques majeurs et chez 24/57 (42%), des signes dysmorphiques mineurs. 8/57 patientes (14%) ne présentent aucun signe

dysmorphique et pour 6/57 patientes (11%), nous n'avons pas trouvé d'indication quant à la présence ou non de signe dysmorphique.

Sur les 57 patientes, 32 (56%) ont au moins une maladie associée au syndrome de Turner. 4/32 ont même deux maladies. 19 patientes n'ont pas de maladies. Nous n'avons retrouvé aucune information pour 6 patientes. L'atteinte qui semblerait être la plus fréquente serait une pathologie thyroïdienne, suivie par les problèmes tels que le surpoids et les atteintes rénales. (Fig.12).



**Fig. 12 : Maladies associées au syndrome de Turner.**

Dans ce graphe, le nombre de 65 s'explique par le fait que 32 patientes sont atteintes d'une maladie associée mais 4 d'entre-elles ont deux maladies associées, nous arrivons donc à 40 maladies répertoriées. Parmi les atteintes métaboliques, il ne s'agit pas forcément d'un syndrome métabolique, 6 patientes sont en surpoids (2/6 présentent par ailleurs une résistance à l'insuline et 2/6 souffrent de plus d'une dyslipidémie). Dans la catégorie « intestinale » il s'agit de coeliakies. Parmi les « autres » atteintes, il y a 1 patiente présentant un prolactinome et 1 patiente souffrant de crises d'épilepsie.

Dans la cohorte des 57 patientes suivies au CHUV, 49/57 (87%) ont bénéficié de l'hormone de croissance, pour une durée moyenne de traitement de 6.57 ans (avec une durée minimale d'utilisation de 6 mois et une durée maximale de 13 ans). 7/57 (13%) n'ont pas reçu d'hormone de croissance. La taille finale moyenne des 32/57 patientes ayant déjà atteint leur taille adulte, est de 153.57 cm (avec et sans traitement par hormone de croissance), la patiente la plus petite mesure 135.5 cm et la plus grande 164.3 cm. Il y a 20/57 patientes qui sont encore en croissance. La valeur de la taille finale est inconnue pour 5/57 patientes, dont 2/5 qui n'ont plus bénéficié d'un suivi au CHUV avant d'atteindre leur taille adulte.

Sur les 37 patientes qui ont atteint leur taille adulte, 18/37 (49%) ont bénéficié d'une densitométrie osseuse. Celle-ci était normale chez 17/18 patientes (94%) et anormale uniquement chez l'une de celles-ci.

La taille moyenne des mères de notre collectif de patientes était de 163 cm (avec un minimum de 144 cm et un maximum de 178 cm). La taille moyenne des pères de ces 57 patientes était de 175 cm, (avec un minimum de 159 cm et un maximum de 192 cm).

Nous avons trouvé un antécédent de syndrome de Turner dans la famille de l'une des patientes de la cohorte. Il s'agissait de la mère, qui était porteuse du caryotype (45,X/47,XXX). Une autre patiente avait un frère qui était atteint du syndrome de Klippel-Feil.

Il a été mentionné dans les dossiers de 4 patientes au moins, que la patiente ou ses parents ont exprimé au médecin leur souhait de pouvoir préserver la fertilité de la patiente.

## 4.2 LA REVUE DE LITTÉRATURE ET RÉALISATION DE LA BROCHURE

### 4.2.1 LE FONCTIONNEMENT OVARIEN ET LA FERTILITÉ DANS LE SYNDROME DE TURNER

En présence du syndrome de Turner, le stock initial de follicules ovariens est normal jusque vers la 18<sup>ème</sup> semaine de vie fœtale. Sans que nous en connaissions le mécanisme exact, il y a une perte précoce accélérée d'ovocytes, qui se poursuit durant plusieurs années après la naissance (3).

L'insuffisance ovarienne concerne 95% des patientes. Les ovaires sont souvent réduits à l'état de « bandelettes ovariennes » et sont trop petits pour être visibles à l'imagerie dans 44% des cas (3,11).

#### **Puberté spontanée**

Les études montrent que les patientes développent une puberté spontanée dans 15 à 30 % des cas, mais que seules 2 à 5% présenteront une ménarche avec des cycles réguliers, pouvant mener à une grossesse (1,12,13). Ces valeurs varient d'une étude à l'autre et les chances semblent plus élevées chez les patientes porteuses de formes mosaïques ou de délétions distales de l'X (4).

Dans l'étude de Pasquino et al. (12) de 1997, qui regroupait 522 patientes atteintes du syndrome de Turner, les résultats suivants ont été obtenus : 6.5 % des patientes avait eu un début de puberté spontanée (développement de la poitrine) et 16.1 % avaient développé une puberté complète (avec ménarche spontanée). Les signes de puberté spontanée étaient présents chez 14% des femmes présentant une monosomie et chez 32% de celles présentant une forme mosaïque. Parmi les 84 patientes qui avaient développé une puberté spontanée complète, l'âge moyen du développement des caractères sexuels secondaires semblait survenir légèrement plus tard 11.8 (+1.3) ans vs 11.15 (+1.15) ans dans la population générale.

#### **Cas de grossesse spontanée**

Dans l'étude Suédoise de Bryman et al. (14) de 2011, comprenant 482 patientes atteintes du syndrome de Turner, 57 grossesses (12%) ont été enregistrées, avec un taux de naissance de 54%. Parmi ces grossesses, 40% étaient spontanées (principalement chez des femmes porteuses d'une forme mosaïque (45,X/46,XX). 53% des grossesses ont eu lieu suite à une donation d'ovocytes, cas de figure où le taux de fausses-couches étaient un peu moins élevé.

« Les grossesses spontanées sont associées à un risque plus élevé de fausses-couches (29%), de malformations (20%), et de mort fœtale (7%) » (15).

#### 4.2.2 COMMENT EVALUER LE POTENTIEL DE FERTILITE

Les paramètres qui permettent d'évaluer si une patiente possède encore une réserve ovarienne sont les suivants : l'âge, le caryotype, la présence d'une puberté et d'une ménarche spontanée, les taux de gonadotrophines (LH/FSH) et de l'hormone anti-Müllérienne (AMH).

L'étude de Borgström B et al. (8), datant de 2009, a montré que le top 5 des facteurs prédictifs positifs (sensibilité) pour retrouver des follicules lors d'une biopsie chez les patientes sont les suivants : caryotypes mosaïques (45X/46X/47XXX), taux de FSH dans la norme (inférieur à 11 mIU/ml), taux d'AMH > 2 pmol/L, ménarche spontanée, développement pubertaire spontané. Les facteurs prédictifs négatifs (spécificité) pour ne pas retrouver de follicules à la biopsie sont les suivants : caryotype (45,X) ou caryotype avec anomalie de la structure chromosomique (délétions, isochromosomes, chromosomes en anneau, fragmentation-Y), taux d'AMH < 2 pmol/L, pas de signe de puberté spontanée, pas de ménarche spontanée, taux élevé de FSH (> 15 mIU/ml), âge < 12 ans ou > 16 ans. Il y a lieu de relever que le facteur « âge » n'est pas significatif.

Malgré ces repères, il reste difficile de les utiliser comme un standard, car il y a des patientes qui ne remplissent pas ces critères et qui développent une puberté spontanée et inversement. Les guidelines de 2016 précisent que : « Des signes d'une puberté spontanée, un mosaïcisme, ainsi que des concentrations normales de FSH et d'AMH pour l'âge et le stade pubertaire sont positifs et significatifs, mais non exclusifs comme facteurs pronostic pour retrouver des follicules (7) [notre traduction] »

#### 4.2.3 LES TECHNIQUES DE PROCREATION MEDICALEMENT ASSISTEE

##### Introduction

Les techniques de procréation médicalement assistée sont en plein essor actuellement. Cependant, bien que certaines de ces techniques pourraient s'appliquer, dans quelques cas, aux patientes atteintes du syndrome de Turner, il ne faut pas oublier qu'une grossesse chez une femme porteuse du syndrome de Turner sera toujours plus à risque que dans la population générale.

##### Le don d'ovocytes

Pour les patientes présentant une insuffisance ovarienne avérée, le don d'ovocytes (décrit pour la première fois en 1984 par Lutjen et al.) est la seule possibilité de grossesse.

Il importe de noter que cette technique n'est pas autorisée en Suisse. Ainsi, les patientes doivent se rendre à l'étranger pour en bénéficier et les centres de médecine de la reproduction ne peuvent directement mettre les patientes en contact avec un centre à l'étranger<sup>1</sup>.

Bien que le don d'ovocyte reste la technique la plus utilisée actuellement chez les femmes atteintes du syndrome de Turner et qui désirent une grossesse, « les taux de grossesse sont de 45 à 60% après un don d'ovocytes, mais on observe 40 à 60% de fausses couches, probablement imputables à des facteurs utérins (16) ».

« Malgré l'utilisation d'ovocytes hétérologues, le taux de fausses-couches lors d'une grossesse chez une patiente atteinte du syndrome de Turner est légèrement supérieur à celui lors d'une grossesse sur don d'ovocytes dans la population générale (14) [notre traduction] ».

---

<sup>1</sup> Entretien avec le Dr. Nicolas Vulliamoz

## **La cryopréservation d'ovocytes**

Le premier cas de naissance suite à la cryopréservation d'ovocytes a été décrit en 1986 par C. Chen et al. (17).

La cryopréservation d'ovocytes après stimulation ovarienne est une technique qui a fait ses preuves dans la population générale. En effet, c'est une technique de plus en plus utilisée chez de jeunes femmes qui vont subir un traitement pouvant diminuer leur réserve ovarienne, telle qu'une radio-chimiothérapie ou même chez de jeunes femmes en bonne santé qui souhaitent conserver des ovocytes dans l'optique d'une grossesse à un âge plus avancé. Dans le cadre du syndrome de Turner, cette technique ne peut s'appliquer qu'aux jeunes filles ou femmes qui ont encore une fonction ovarienne préservée et qui ont présenté une ménarche spontanée.

Les guidelines de 2016 recommandent de ne pas utiliser cette technique chez les jeunes filles avant l'âge de 12 ans (7).

Chez la majorité des patientes porteuses du syndrome de Turner, même si elles développent une puberté spontanée, il est rare qu'elles conservent un potentiel de fertilité jusqu'à l'âge adulte. C'est pour cette raison qu'il faudrait, selon Oktay et al., préserver ces ovocytes au plus tôt, dès que les jeunes filles ont développé une puberté spontanée. Oktay et al. a réalisé avec succès la cryopréservation d'ovocytes chez trois jeunes filles post-pubertaires (18,19). Cependant, au vu de leur jeune âge, ces jeunes filles n'ont pas encore subi de « fécondation in vitro » en vue d'une grossesse.

Les guidelines de 2016 indiquent que « Pour les jeunes filles présentant une forme mosaïque du syndrome de Turner qui bénéficient d'une fonction ovarienne conservée, la cryopréservation d'ovocytes après une hyperstimulation ovarienne pourrait être proposée comme une option de préservation de la fertilité (7) [notre traduction] ».

Il n'y a pas plus d'anomalies chromosomiques ou de malformations plus importantes qui aient été rapportées à la naissance lors de la congélation d'ovocytes parmi la population générale (20). Cependant, nous savons que lors des cas de grossesse chez une patiente atteinte du syndrome de Turner avec des ovocytes autologues, les risques de ne pas aboutir à une naissance sont plus élevés que dans la population générale.

## **La cryopréservation de tissu ovarien**

Cette technique consiste à prélever non pas seulement les ovocytes, mais une partie de l'ovaire, ou même l'ovaire entier, afin de le conserver. L'avantage de cette option est qu'elle n'implique pas de stimulation ovarienne, c'est donc une possibilité adaptée aux jeunes patientes, avant l'âge de la puberté, quand les fillettes disposent encore d'un certain potentiel de fertilité, sachant qu'il est peu probable qu'elles conservent un stock d'ovocytes jusqu'à la puberté.

La cryopréservation de tissu ovarien, probablement d'un des deux ovaires dans son intégralité, est une technique encore expérimentale dans le cadre du syndrome de Turner. Cette technique est déjà proposée au CHUV pour des enfants qui doivent subir des traitements susceptibles d'endommager leur fertilité (comme des chimiothérapies par exemple), mais elle n'a pas encore été effectuée pour une fille porteuse du syndrome de Turner. Cependant la question est au stade de réflexion au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)<sup>2</sup>.

Selon Oktay et al., étant donné que la réserve ovarienne est déjà basse en présence du syndrome de Turner, il est recommandé de retirer un ovaire entier, afin de disposer d'un maximum

---

<sup>2</sup> Entretien avec le Dr. Nicolas Vulliemoz

de tissu (9). Toutefois, on peut se demander si le fait de retirer un ovaire entier chez une enfant ne risque pas d'accélérer d'avantage le retard d'un potentiel développement pubertaire.

Cette intervention fait cependant débat, parce que nous n'avons pas de preuve, à l'heure actuelle, des chances de réussite et que le fait de retirer un ovaire pourrait diminuer encore les chances (déjà très faibles) chez les filles présentant une forme mosaïque, de pouvoir mener une grossesse spontanée. Par ailleurs, l'intervention pourrait aussi diminuer le taux d'hormones nécessaires au développement pubertaire.

La première auto-transplantation d'ovaire cryopréservé préalablement a été rapporté par Oktay et Karlikaya en 2000. Cette auto-transplantation avait permis à une femme ménopausée de retrouver sa fonction hormonale (21).

La première naissance après transplantation autologue de cortex ovarien suite à un cancer, aurait été décrite en 2004 par J. Donnez et al. (22).

Une naissance a été rapportée suite à une allogreffe de cortex ovarien entre deux sœurs jumelles atteintes du syndrome de Turner, porteuses d'une forme mosaïque (23).

### **La cryopréservation d'embryon**

La cryopréservation d'embryon est une technique qui s'adresse à des femmes ayant conservé un potentiel de fertilité jusqu'à l'âge adulte et qui n'ont pas un souhait immédiat de grossesse. Cette technique, similaire à la cryopréservation d'ovocytes pour ce qui est des premières étapes, comprend la stimulation ovarienne et le prélèvement des ovocytes. En revanche, elle nécessite une mise en contact direct avec des spermatozoïdes après que les ovocytes ont été prélevés, afin d'obtenir un embryon. Elle est donc réservée aux femmes ayant un partenaire.

En Suisse, à l'heure actuelle, le don de sperme, tout comme la cryopréservation d'embryon sont autorisés uniquement pour les couples hétérosexuels mariés.

Il importe également de savoir que lors de la congélation d'un embryon, étant donné qu'il contient du matériel génétique de l'homme et de la femme, il suffit que l'un des deux partenaires souhaite détruire l'embryon pour que cela soit fait.

### **Adoption**

L'adoption reste une possibilité pour les femmes qui présentent une contre-indication à une grossesse, pour celles chez qui les autres techniques n'auraient pas abouti, ou pour celles auxquelles ces techniques de procréation médicalement assistée ne conviendraient pas.

Certaines bases légales relatives à l'adoption relèvent du droit international. Le droit suisse précise quant à lui certains aspects, et notamment dans le Code civil (art. 264-269c CCS).

Le Département fédéral de justice et police (DFJP) édite une brochure intitulée « L'adoption en Suisse ».

### **Résumé**

Un algorithme résumant les différentes possibilités chez une patiente atteinte du syndrome de Turner a été proposé par K. Oktay et al. dans la revue « J Pediatr Adolesc Gynecol de 2016 » (9). Nous nous en sommes inspiré pour le texte ci-dessous. Il y a lieu de relever que nous avons adapté la valeur de l'AMH selon les unités que nous utilisons en Suisse. Dans l'algorithme original, la valeur seuil proposée pour l'AMH est de 2ng/ml, ici nous l'avons multipliée par 7 afin de convertir l'unité en pmol/l.

Ainsi :

- Chez une patiente en post-puberté qui n'a plus de réserve ovarienne, les possibilités sont limitées au don d'ovocytes (ou d'embryon), ceci pour autant qu'elle ne présente pas de contre-indication à une grossesse. Si une grossesse est contre-indiquée, il reste la possibilité de l'adoption.
- Chez une patiente en post-puberté qui a encore une réserve ovarienne, il y a 3 possibilités :
  - La cryopréservation d'ovocytes après stimulation ovarienne, suivie d'une fécondation in vitro (FIV)
  - La cryopréservation du tissu ovarien
  - La cryopréservation d'embryon (chez les patientes adultes)
- Chez une jeune patiente, en âge pré-pubertaire, on peut utiliser l'hormone anti-müllérienne (AMH) pour évaluer la présence ou non d'une réserve ovarienne.
  - Si l'AMH est  $> 14$  pmol/l, on peut attendre afin de voir si elle développe une puberté spontanée, et si c'est le cas, procéder à une cryopréservation d'ovocytes à ce moment-là.
  - Si le taux d'AMH est  $< 14$  pmol/l, et ce sur deux mesures consécutives, on peut envisager de procéder à une cryopréservation du tissu ovarien.

En conclusion, il est essentiel que les patientes et leur entourage soient avertis que toutes ces techniques de procréation médicalement assistée peuvent donner l'espoir quant à la préservation de la fertilité, mais qu'il n'y a aucune garantie pour qu'une grossesse aboutisse.

### **LPMA**

La Loi suisse date de 2001 et a été modifiée en 2017. Depuis cette modification, elle autorise depuis la mise en culture de 12 embryons et la cryoconservation des embryons, ainsi que le diagnostic pré-implantatoire (DPI) sur les embryons avant de les implanter dans l'utérus. Elle se base sur le bien-être de l'enfant et stipule que les parents doivent être à même d'élever l'enfant jusqu'à sa majorité.

En Suisse, à l'heure actuelle, le don de sperme, est autorisé uniquement pour les couples hétérosexuels mariés.

#### 4.2.5 CE QU'IL FAUT EVALUER AVANT UNE GROSSESSE LES RISQUES CARDIO-VASCULAIRES

Les femmes porteuses du syndrome de Turner ont un risque plus élevé de complications cardio-vasculaires, ceci d'autant plus en cas de grossesse.

Ce risque plus élevé est dû aux malformations cardiaques souvent présentes dans le contexte du syndrome de Turner, telles que :

- une bicuspidie de la valve aortique
- une élongation de l'aorte transverse
- une coarctation de l'aorte.

Selon les guidelines de 2016 : « On retrouve des anomalies cardiaques congénitales chez approximativement 50% des femmes atteintes du syndrome de Turner (7) [notre traduction] ».

« Le risque de dissection aortique est estimé à environ 2% lors d'une grossesse dans le contexte d'un syndrome de Turner » (24) [notre traduction] . Ainsi, le risque est environ 100 fois plus élevé que parmi la population générale. (Citation : Ch. 15 – Syndrome de Turner) de L. Durateau et H. Fernandez, du livre « Pathologies maternelles et grossesse, 2014, Elsevier Masson).

Il y a également un risque plus élevé d'hypertension et de pré-éclampsie que dans la population générale.

Il est donc essentiel de procéder à des investigations approfondies, telles qu'une IRM cardiaque, avant un projet de grossesse.

Une grossesse peut être contre-indiquée dans les situations suivantes : antécédents d'aorte opérée, antécédents de dissection aortique, dilatation aortique avec un diamètre supérieur à 25mm/m<sup>2</sup> ou 35mm, coarctation de l'aorte, d'HTA non contrôlée ou hypertension portale avec varices œsophagiennes.

Selon les guidelines de 2016 : « Une grossesse ne devrait pas être recommandée dans les cas d'*aortic size index (ASI)* supérieur à 2.5ch/m<sup>2</sup> associé à des facteurs de risques tels qu'une bicuspidie de la valve aortique, une élongation de l'aorte transverse, une coarctation de l'aorte et de l'hypertension [notre traduction] ».

Il est primordial d'avoir un suivi rapproché, en cours de grossesse, par une équipe multidisciplinaire, comprenant un obstétricien spécialiste en santé materno-fœtale et un cardiologue, en plus des médecins qui suivent régulièrement la patiente.

En raison de ces risques cardio-vasculaires, il est également important qu'une femme ayant conservé son potentiel de fertilité soit sous contraception hormonale tant qu'il n'y a pas de souhait de grossesse et que ces examens plus approfondis n'ont pas été effectués.

## LES RISQUES OBSTETRICAUX

Le risque de complications obstétricales est plus élevé chez les patientes porteuses du syndrome de Turner. Lors d'une grossesse avec ses propres ovocytes, le risque de fausse-couche est également plus élevé que parmi la population générale. Lors d'une grossesse spontanée, ce risque est de 30.8 à 45.1% (14,25). Ces fausses-couches peuvent être liées à une anomalie génétique du fœtus ou à un problème lié à un utérus trop petit par exemple. Parmi les grossesses qui ont abouti, il y a eu jusqu'à 34% de malformations fœtales. Il y a également un risque plus élevé de prématurité et de mortalité périnatale.

	Population générale	Syndrome de Turner
<b>Fausse couche</b>	10-20%	31-45%
<b>Malformation fœtale</b>	-	34%

**Tableau 2 : Comparaison des risques de complications obstétricales dans la population générale versus les patientes porteuses du syndrome de Turner, inspiré des guidelines de 2016.**

Parmi les malformations fœtales observées, deux-tiers d'entre elles seraient liées au syndrome de Turner ou au syndrome de Down, et leurs étiologies seraient multifactorielles (26).

Tous ces risques seraient plus élevés encore en cas de grossesse gémellaire, raison pour laquelle il n'est pas possible d'implanter plus d'un embryon à la fois lors de FIV chez les femmes porteuses du syndrome de Turner. « Il est impératif lors d'une fécondation in vitro ou d'une donation d'ovocytes de ne transférer qu'un seul embryon à la fois chez une femme porteuse du syndrome de Turner (24,27) [notre traduction] ».

Complications	Syndrome de Turner		Contrôle grossesse unique
	Grossesse unique	Grossesse multiple	
<b>Hypertension</b>	35-67%	100%	13-39%
<b>Pré-éclampsie</b>	18-44%	75-100%	-
<b>Césarienne</b>	82-100%	-	31-85%
<b>Prématurité</b>	9-33%	-	-
<b>Mortalité périnatale</b>	0-11%		-

**Tableau 3 : créé par la Dre. Cheng, inspiré des guidelines 2016**

Si une grossesse aboutit, il est nécessaire dans la majorité des cas de procéder à une césarienne pour l'accouchement, plutôt qu'à un accouchement par voie basse, ceci particulièrement en présence d'hypertension ou d'une malformation cardiaque, mais aussi en raison d'un bassin de petite taille, qui peut compromettre la sortie du bébé.

La possibilité d'un dépistage pré-implantatoire (DPI) devrait être discuté avec les femmes souhaitant recourir à une fécondation in vitro ou à un don d'ovocytes.

Ainsi, toute patiente doit être informée des risques liés à une grossesse avant qu'elle ne soit enceinte, et un suivi régulier par une équipe multidisciplinaire sera nécessaire.

### **Le diagnostic prénatal :**

Le syndrome peut être découvert fortuitement avant la naissance, lors d'examens prénataux réalisés pour d'autres raisons, tels qu'un âge maternel avancé ou une suspicion de malformations congénitales à l'échographie. Les signes qui peuvent évoquer un syndrome de Turner lors d'une échographie prénatale sont :

- l'élargissement de la clarté nucale (qui est un bon marqueur pour les monosomies)
- un hygroma kystique
- un hydrops fœtal (28).

Selon les recommandations de 2009 de l'agence française de Biomédecine, les signes d'appel échographiques en anténatal sont les suivants :

- Nuque épaissie, hygroma kystique, hydrops fœtal (anasarque)
- Coarctation aortique, anomalies cardiaques gauches
- Anomalies rénales (rein en fer à cheval, agénésie rénale, ectopie rénales)
- Brachycéphalie
- Polyhydramnios, oligohydramnios
- Retard de croissance intra-utérin (RCIU) modéré

## 5. DISCUSSION

### 5.1 RESULTATS DE L'ETUDE RETROSPECTIVE

Dans cette étude rétrospective nous avons trouvé que parmi les 57 patientes identifiées comme étant porteuses du syndrome de Turner, 33% (19/57) sont porteuses d'une monosomie (45,X), alors que dans la littérature, le pourcentage de patientes porteuses d'un caryotype (45,X) atteint plutôt 40 à 50%. En revanche, nous avons trouvé une proportion similaire de patientes porteuses d'une forme mosaïque : 20% (11/57) alors que dans la littérature les valeurs atteignent 15 à 30%. Parmi les porteuses de formes mosaïques, nous avons répertorié quasiment autant de patientes porteuses du caryotype (45,X/47,XXX) que du caryotype (45,X/46,XX), alors que dans la littérature, le mosaïcisme triple X est moins fréquent que le mosaïcisme simple. Nous avons retrouvé davantage d'isochromosomes que dans la littérature. Dans notre collectif, il faut toutefois relever que 19% des patientes (11/57) présentaient un caryotype que nous avons classé dans « autre », lorsque celui-ci n'entraîne pas dans les définitions des guidelines de 2016, comprenant les petites délétions distales incluant le gène *shox*. Il faut également relever que pour 5% des patientes (3/57), nous n'avons pas retrouvé de trace écrite de leur caryotype. Ainsi, il y a un biais possible quant aux pourcentages que nous avons obtenus, d'autant plus que l'échantillon de patientes est petit (cohorte de 57 patientes).

Nous avons pu observer que les patientes ont été diagnostiquées en majorité entre l'âge de 4 et 10 ans. Nous pouvons supposer que les diagnostics posés au stade prénatal ou à la naissance sont liés à une détection de malformation importante repérée au moyen des échographies effectuées lors de la grossesse, telles qu'une clarté nucale augmentée, un hygroma kystique, un hydrops fœtal, une malformation cardiaque ou rénale, une brachycéphalie, ou encore un oligohydramnios (ou un RCIU) ou lors de la naissance (en présence d'un lymphodème généralisé). Les cas détectés durant l'enfance pourraient l'avoir été en raison d'un retard de croissance, alors que les diagnostics tardifs posés à l'adolescence pourraient être liés à une absence de développement pubertaire ou à l'absence de ménarche. Il importe de relever que dans les formes les plus sévères du syndrome de Turner, il y a fréquemment mort du fœtus in utero. Seuls 1% des embryons (45,X) survivraient (29).

Dans notre étude, les jeunes filles n'ayant pas développé de puberté spontanée ont en moyenne été diagnostiquées à l'âge de 7.3 ans, alors que les jeunes filles qui ont développé une puberté spontanée ont été diagnostiquées en moyenne à l'âge 8 ans. A priori, la différence ne semble pas être significative, cependant il faudrait effectuer des statistiques de type comparatif, pour étayer une telle conclusion. Le développement pubertaire ne semble pas forcément être lié à la présence ou non de signes dysmorphiques majeurs ou à un retard staturo-pondéral.

Cette étude rétrospective a pu mettre en évidence que 44% des patientes (25/57) ont développé une puberté spontanée, dont 31% (18/25) ont présenté une ménarche spontanée. Ces chiffres sont plus élevés que ceux qui ressortent de la littérature, sachant que les chiffres varient d'une étude à l'autre : 30% pour le développement d'une puberté spontanée et 2 à 5% pour une ménarche spontanée suivie de cycles réguliers. Une augmentation progressive du nombre de pubertés spontanées a déjà été relevé dans plusieurs études au cours de ces dernières années.

Cette augmentation pourrait être liée au fait qu'à l'heure actuelle, suite aux progrès des techniques d'échographies et de dépistage prénatal, davantage d'anomalies fœtales peuvent être détectées plus précocement. Il est probable que ces investigations engendrent d'avantage d'interruptions volontaires de grossesse que par le passé.

Nous avons pu observer dans l'étude que chez les 25 patientes qui ont présenté une puberté spontanée, 3/25 étaient porteuses d'un caryotype (45,X). En revanche, seule 1 de ces 3 patientes a développé une ménarche spontanée. Cela montre, comme dans la littérature, que les patientes porteuses d'une monosomie ont peu de chances développer une puberté spontanée, mais que cela n'est toutefois pas exclu.

Sur l'ensemble de la cohorte, seules 13/57 patientes ont bénéficié d'un US pelvien une fois durant l'enfance et une fois lors de la puberté ou après la puberté. Il n'est cependant pas exclu que certains examens, tels que les US aient bien été réalisés mais ne soient pas mentionnés dans les dossiers archivés. Nous savons aujourd'hui qu'il est souhaitable de réaliser - durant l'enfance déjà - un US pelvien, afin d'établir ou non la présence d'ovaires. Nous avons pu constater que chez les patientes qui ont développé une ménarche spontanée et chez lesquelles un US pelvien a été réalisé durant l'enfance, il n'y a qu'une seule patiente chez laquelle les ovaires n'avaient pas été visualisés. Ceci pourrait être dû à de mauvaises conditions d'examens, et ainsi prouver qu'il est nécessaire de procéder à un nouvel examen ultérieurement, avant de se prononcer sur un diagnostic défavorable quant à la fertilité.

Parmi les 18 patientes qui ont développé une ménarche spontanée et sur la base des dosages hormonaux (FSH, AMH et inhibine B), il est difficile d'affirmer qu'il existe un seuil à partir duquel le potentiel de fertilité existe véritablement. En effet, s'agissant d'une étude rétrospective, trop de données sont imprécises, en raison de la petite taille du collectif.

A priori, les seuils que nous avons définis en nous appuyant sur la littérature semblent fiables mais ne doivent pas être considérés de manière absolue. Un résultat pour lui-même ne saurait être pris en considération. Il y a plutôt lieu de mettre en corrélation les différents résultats obtenus (dosages hormonaux, US pelvien et caryotype), dans la perspective d'une indication globale visant à la poursuite ou non des investigations, en conformité avec le souhait des patientes.

Faisant abstraction des risques cardio-vasculaires et du strict point de vue de la fertilité, parmi les 25 patientes qui ont développé une puberté spontanée, 6 d'entre elles pourraient remplir les critères permettant de développer une grossesse spontanée ou recourir à certaines techniques de procréation médicalement assistée, telle que la stimulation ovarienne suivie d'une fécondation in vitro. Nous pouvons remarquer que chez la plupart des patientes, y compris celles qui ont développé une ménarche spontanée, il manque une partie des informations quant aux dosages hormonaux ou aux US pelvien.

Parmi les 6 patientes qui présentent un profil « idéal » en lien avec un potentiel de fertilité, seules 2/6 présentent des signes dysmorphiques que nous avons définis comme étant majeurs (cf. méthodologie). L'échantillon de patientes est trop restreint pour en tirer une conclusion, mais il ne semble pas y avoir de lien entre la sévérité du phénotype (signes dysmorphiques), le caryotype et le potentiel de fertilité. De façon plus générale, nous avons pu constater que sur l'ensemble de la cohorte, au moins un signe dysmorphique caractéristique du syndrome de Turner est présent chez 75% des patientes (43/57).

Cette étude nous a permis de remarquer que seules 32% des patientes (18/57) étaient porteuses d'une malformation cardiaque, alors que dans les guidelines de 2016, les malformations congénitales semblent toucher environ 50% des patientes atteintes d'un syndrome de Turner (7). Cependant, il y a 12 patientes pour lesquelles nous n'avons pas retrouvé de rapport de cardiologie. Au vu de la littérature et des risques cardio-vasculaires qui peuvent être augmentés en cas de grossesse chez une patiente porteuse du syndrome de Turner, il est absolument nécessaire de procéder à une imagerie cardiaque, de préférence une IRM, avant d'examiner les différentes possibilités en cas de souhait de grossesse. Si une malformation est décelée chez une patiente, elle ne représente pas nécessairement une contre-indication absolue à une grossesse.

Enfin, l'échantillon de la cohorte utilisée dans cette étude rétrospective est modeste, mais par contre, les chiffres sont récents et correspondent à la situation de ces 20 dernières années d'une partie de la Suisse romande. Ces chiffres montrent sans doute les pistes offertes par l'évolution des techniques et connaissances médicales.

## 5.2 LA BROCHURE DESTINEE AUX PATIENTES

Cette brochure, destinée aux patientes ainsi qu'à leurs proches, a pour but de servir de base à la discussion autour de la fertilité entre la patiente et le médecin. Résumant les connaissances actuelles dans le domaine de la médecine de reproduction et de permettre une discussion, sur un sujet qui pouvait être relativement tabou jusqu'à maintenant, puisqu'on considérait qu'une femme porteuse du syndrome de Turner ne pourrait jamais avoir d'enfant, sauf en cas d'adoption ou éventuellement en recourant à un don d'ovocytes.

Dans la brochure, il nous a semblé inévitable d'évoquer les risques potentiels liés à une grossesse chez une patiente atteinte du syndrome de Turner, tels des malformations cardiaques, qui peuvent être une contre-indication à une grossesse, malgré un potentiel de fertilité encore présent.

Cette brochure sera très probablement utilisée par le service d'endocrinologie, de diabétologie et de l'obésité du CHUV pour créer un flyer avec quelques informations-clé. Ces informations seront alors également mises à disposition des patientes sur le site internet du CHUV, sur la page du service d'endocrinologie, de diabétologie et de l'obésité, afin que les informations puissent être plus aisément actualisée au fil du temps.

## 6. CONCLUSION

L'étude rétrospective nous a permis de mettre en évidence que sur les 47 patientes de la cohorte ayant l'âge d'avoir développé une ménarche spontanée, seules 6/47 patientes présentent un profil favorable à une fertilité et seules 4/47 (9%) ont à la fois un potentiel de fertilité et aucune malformation cardiaque. Ces 4 patientes pourraient, en cas d'absence de grossesse spontanée, être concernées par une stimulation ovarienne suivie d'une FIV. Parmi les 41 autres patientes, celles n'ayant pas de contre-indication à une grossesse pourraient bénéficier d'un don d'ovocytes à l'étranger. Pour les autres, il reste néanmoins la possibilité de l'adoption.

Nous avons pu constater que le suivi actuel des patientes comporte encore de nombreuses lacunes concernant l'évaluation de la fertilité et de la fonction ovarienne, tout particulièrement avant l'âge de la puberté. Une meilleure connaissance du sujet ainsi qu'une meilleure coordination de la part des médecins qui suivent ces patientes est nécessaire, pour proposer une prise en charge adéquate, d'autant plus qu'il est probable que nous nous dirigeons vers une augmentation des formes moins sévères du syndrome de Turner. Si peu de patientes dans notre étude montrent un potentiel de fertilité favorable, il aurait été intéressant de savoir ce qu'il en était pour ces patientes tout au début de leur puberté. Peut-être que certaines d'entre elles auraient pu bénéficier d'une cryopréservation d'ovocytes.

Il serait souhaitable de réaliser un US pelvien durant l'enfance déjà, ainsi qu'un bilan hormonal, afin de documenter l'évolution de la fonction ovarienne. Chez les patientes qui présentent une puberté spontanée, il faut évaluer le potentiel de fertilité au travers de différents examens (dosages hormonaux : FSH, AMH post-pubertaire, inhibine B et un US pelvien), afin de savoir si elles ont une chance de développer une grossesse spontanée. En cas d'insuccès, alors il y a lieu de recourir à certaines techniques de procréation médicalement assistée. En parallèle, il faut évaluer les risques éventuels liés à une grossesse, tels qu'une malformation cardiaque. Le dépistage d'une malformation cardiaque est fondamental pour mieux conseiller les patientes quant à un projet de grossesse. Dans tous les cas, il ne faut pas sous-estimer à quel point le chemin est long et difficile – que ce soit au plan physique et psychologique – pour la majorité de ces jeunes patientes en cas de souhait de maternité.

En résumé, le nombre de patientes ayant développé une puberté spontanée dans cette cohorte est plus élevé que ce à quoi nous nous étions attendu, sur la base des chiffres indiqués dans la littérature. Les patientes qui présentent un potentiel de fertilité conservé doivent être informées des possibilités de procréation qui existent aujourd'hui, tout comme des risques accrus liés à une grossesse. L'étude a mis en évidence que le suivi des patientes est encore lacunaire quant à l'évaluation de la fertilité et de la fonction ovarienne. Une meilleure information des patientes et de leur entourage est un premier pas afin d'améliorer cette prise en charge.

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail de Maîtrise :

- La Prof. Nelly Pitteloud, ma tutrice, que je remercie pour m'avoir permis de travailler sur ce sujet, ainsi que pour ses conseils avisés.
- La Dr. Franziska Phan-Hug, ma co-tutrice, que je remercie pour le temps qu'elle a consacré à ce projet, ainsi que pour ses conseils et les corrections apportées à ce travail ainsi qu'à la brochure.
- La Dr. Saira-Christine Renteria, experte pour ce travail de Maîtrise, que je remercie pour sa relecture du travail.
- Le Dr. Nicolas Vulliemoz, pour m'avoir reçue à deux reprises en entretien, son intérêt pour ce travail et pour ce qu'il m'a appris au sujet des techniques de procréation médicalement assistées.
- Toutes les personnes du service d'endocrinologie, de diabétologie et d'obésité qui ont donné leur avis sur certains points au cours de ce travail.
- L'équipe du service informatique du CHUV, qui m'a permis d'avoir de multiples accès pour l'étude rétrospective.
- L'équipe du SAM, qui a réalisé les schémas pour la brochure destinée aux patientes.
- Novonordisk, pour nous avoir fait un don de mille francs afin de financer la création de la brochure destinée aux patientes.
- L'école de médecine, qui par son soutien financier a permis l'impression de la brochure.
- Madame Marina Casselyn, de « Médecine et Hygiène », pour sa disponibilité.
- Le service informatique de l'Université de Lausanne, qui met gratuitement à disposition des étudiants les logiciels « MS office », ainsi que des cours sur ces différents logiciels, ce qui m'a permis d'apprendre à utiliser au mieux Excel.
- Monsieur Pierre Zenklusen, pour son soutien lors de la survenue de problèmes informatiques, ainsi que son aide pour la partie statistique de l'étude rétrospective.
- Madame Patricia de Pury, pour sa relecture du travail et de la brochure et ses corrections.
- Madame Christiane Zenklusen, pour sa relecture du travail et ses conseils.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. 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 Jul 1;86(7):3061–9.
2. Grynberg M, Bidet M, Benard J, Poulain M, Sonigo C, Cédric-Durnerin I, et al. Fertility preservation in Turner syndrome. *Fertil Steril.* 2016 Jan;105(1):13–9.
3. Weiss L. Additional evidence of gradual loss of germ cells in the pathogenesis of streak ovaries in Turner's syndrome. *J Med Genet.* 1971 Dec;8(4):540–4.
4. Lachlan KL, Youngs 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 Jan 1;118(5):640–51.
5. Balen A, Harris S, Chambers E, Picton H. Conservation of fertility and oocyte genetics in a young woman with mosaic Turner syndrome: Conservation of fertility in mosaic Turner syndrome. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2010 Jan;117(2):238–42.
6. Huang JYJ, Tulandi T, Holzer H, Lau NM, MacDonald S, Tan SL, et al. Cryopreservation of ovarian tissue and in vitro matured oocytes in a female with mosaic Turner syndrome: Case Report. *Hum Reprod.* 2008 Feb 1;23(2):336–9.
7. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017 Sep;177(3):G1–70.
8. Birgit B, Julius H, Carsten R, Maryam S, Gabriel F, Victoria K, et al. Fertility Preservation in Girls with Turner Syndrome: Prognostic Signs of the Presence of Ovarian Follicles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jan 1;94(1):74–80.
9. Oktay K, Bedoschi G, Berkowitz K, Bronson R, Kashani B, McGovern P, et al. Fertility Preservation in Women with Turner Syndrome: A Comprehensive Review and Practical Guidelines. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016 Oct;29(5):409–16.
10. Hagen CP, Main KM, Kjaergaard S, Juul A. FSH, LH, inhibin B and estradiol levels in Turner syndrome depend on age and karyotype: longitudinal study of 70 Turner girls with or without spontaneous puberty. *Hum Reprod.* 2010 Dec 1;25(12):3134–41.
11. Haber HP, Ranke MB. Pelvic ultrasonography in Turner syndrome: standards for uterine and ovarian volume. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 1999 Apr;18(4):271–6.
12. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous Pubertal Development in Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jun 1;82(6):1810–3.
13. Hovatta O. Pregnancies in women with Turner's syndrome. *Ann Med.* 1999 Jan 1;31(2):106–10.

14. Bryman I, Sylvén L, Berntorp K, Innala E, Bergström I, Hanson C, et al. Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. *Fertil Steril*. 2011 Jun 30;95(8):2507-10.
15. Abir R, Fisch B, Nahum R, Orvieto R, Nitke S, Ben Rafael Z. Turner's syndrome and fertility: current status and possible putative prospects. *Hum Reprod Update*. 2001 Dec;7(6):603-10.
16. Chakhtoura Z, Touraine P. Fertilité chez les femmes ayant un syndrome de Turner. *Presse Médicale*. 2013 Nov;42(11):1508-12.
17. Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet Lond Engl*. 1986 Apr 19;1(8486):884-6.
18. Oktay K, Rodriguez-Wallberg KA, Sahin G. 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 Jul;94(2):753.e15-753.e19.
19. Oktay K, Bedoschi G. Oocyte Cryopreservation for Fertility Preservation in Postpubertal Female Children at Risk for Premature Ovarian Failure Due to Accelerated Follicle Loss in Turner Syndrome or Cancer Treatments. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014 Dec;27(6):342-6.
20. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):277-85.
21. Oktay K, Karlikaya G. Ovarian Function after Transplantation of Frozen, Banked Autologous Ovarian Tissue. *N Engl J Med*. 2000 Jun 22;342(25):1919-1919.
22. Donnez J, Dolmans M, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *The Lancet*. 2004 Oct;364(9443):1405-10.
23. Donnez J, Dolmans M-M, Squifflet J, Kerbrat G, Jadoul P. Live birth after allografting of ovarian cortex between monozygotic twins with Turner syndrome (45,XO/46,XX mosaicism) and discordant ovarian function. *Fertil Steril*. 2011 Dec 1;96(6):1407-11.
24. Karnis M. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey. *Fertil Steril*. 2003 Sep;80(3):498-501.
25. Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtillot C, Salenave S, Brac de la Perrière A, et al. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod*. 2016 Apr 1;31(4):782-8.
26. Tarani L, Lampariello S, Raguso G, Colloridi F, Pucarelli I, Pasquino AM, et al. Pregnancy in patients with Turner's syndrome: Six new cases and review of literature. *Gynecol Endocrinol*. 1998 Jan;12(2):83-7.
27. Hagman A, Loft A, Wennerholm U-B, Pinborg A, Bergh C, Aittomäki K, et al. Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study. *Hum Reprod*. 2013 Jun 1;28(6):1598-609.

28. Taipale P, Hiilesmaa V, Salonen R, Ylöstalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N Engl J Med.* 1997 Dec 4;337(23):1654–8.
29. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH. Turner's Syndrome in Adulthood. *Endocr Rev.* 2002 Feb;23(1):120–40.

## **BIBLIOGRAPHIE**

Coulon A., Vulliemoz N., Mauron A. J'ai envie de comprendre la procréation médicalement assistée. S.I. Planète Santé ; 2018

Pienkowski C., Tauber M. Le syndrome de Turner. S.L. Springer ; 2009

<https://www.uptodate.com>

## **ANNEXES**

**BROCHURE : « Syndrome de Turner et fertilité »**

**Check-list utilisée pour le suivi des patientes au CHUV**