

Séminaire Maladies Rares

Syndrome de Turner

12 Mars 2010

**Ministère de la Santé et des Sports
Paris**

SOUS LE HAUT PATRONAGE DE LA MINISTRE DE LA SANTÉ

Comité scientifique
J.C. Carel
P. Chanson
S. Christin Maitre
S. Cabrol
J. Léger
M. Polak
P. Touraine

Programme

9h 30 ACCUEIL

- 10h 00 **Introduction** : Juliane Léger, *Hôpital Robert Debré, Paris*
- 10h 05 **Présentation de l'Association AGAT** par Madame de Warren, Présidente
- 10h15 **Epidemiological features in Turner Syndrome**
Claus H Gravholt, Aarhus University Hospital, Denmark
- 11h 00 **Anomalies hépatiques, prévalence, étiologies et histoire naturelle**
Dominique Roulot, Hôpital Avicenne, Bobigny
- 11h 30 **Social cognition in women with Turner Syndrome**
DH Skuse, Institute of Child Health, London
- 12h 20 **La prise en charge globale : présentation du Protocole National de Diagnostic et de Soins, base de données Cemara**
Delphine Zénaty, Hôpital Robert Debré, Paris
- 12h 45 **Déterminants de la prise en charge pendant la période de transition**
Jean-Claude Carel, Hôpital Robert Debré, Paris

13h 30 DÉJEUNER

- 14h 30 **Ovarian structure in Turner Syndrome**
Outi Hovatta, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
- 15h 15 **De l'intérêt de la cryoconservation de cortex ovarien chez les filles atteintes d'un syndrome de Turner. Présentation de l'étude nationale en cours PHRC**
Lise Duranteau, Hôpital Saint Vincent de Paul, Paris
- 15h 40 **Anomalies cardiovasculaires : description et fréquence**
Bruno Donadille, Hôpital Saint Antoine, Paris
- 16h 10 **Complications cardiovasculaires pendant la grossesse après don d'ovocyte : étude française**
Patrick Fenichel, CHU de Nice
- 16h 30 **Présentation des recommandations en cas de grossesse**
Sophie Christin-Maître, Hôpital Saint Antoine, Paris

17h CONCLUSION

A.G.A.T.

Association des Groupes Amitié Turner

Madame de Warren, Présidente

L'Association a été fondée en 1991 par Madame Mallieu- Lassus et un groupe de parents.

Elle associe **des parents** de jeunes enfants ayant un Syndrome de TURNER et aussi des jeunes **femmes** ayant un syndrome de TURNER.

L'Association représente 350 adhérents.

AGAT propose des relations de **soutien** et d'amitié ainsi qu'une **information renouvelée** des possibilités de soins adaptés aux différentes situations de ces personnes.

Le bureau parisien et le conseil d'administration, composé de déléguées représentant **les 10 régions** de France, s'efforcent de s'inscrire dans les différentes instances leur permettant des relais dans les secteurs de soins, de recherche, de reconnaissance sociale : remboursement des soins, insertion professionnelle, soutien au handicap.

Son financement provient des cotisations, des laboratoires lors des manifestations médicales et de dons.

Un conseil scientifique répond à nos demandes de façon informelle.

Dans les régions, des rencontres **amicales et médicales** permettent de rompre l'isolement.

Annuellement, **une journée nationale** fait intervenir des spécialistes pour une meilleure connaissance du syndrome et les ateliers donnent largement la parole aux adhérents.

Un bulletin reprend les différentes activités et informe sur de nombreuses questions.

Ce bulletin est envoyé aux **médecins** qui suivent les patients et notamment aux centres de références.

Une **permanence téléphonique** offre un soutien, souvent en urgence, dès l'annonce d'un syndrome.

L'association se félicite de la mise en place des centres de références et de l'élaboration du PNDS qui permettent des **soins facilités** au long de la vie des personnes touchées par ce syndrome.

AGAT souhaite la poursuite des échanges et des interactions avec les équipes médicales qu'elle remercie vivement pour leur implication aux demandes de l'association.

AGAT C /O A.A.A.F.A.

2 rue André Messager-B.P.5

75860 Paris Cedex 18

Tél. 01 53 28 14 86

E.mail : association_agatts@yahoo.fr

Site : www.agat-turner.org

Epidemiology in Turner syndrome

Claus H Gravholt

Medical Department M (Endocrinology and Diabetes) and Medical Research Laboratories,
Aarhus University Hospital, Denmark

Turner syndrome, a common sex-chromosome disorder affecting 1 in 2,000 liveborn girls, is characterized by a markedly increased morbidity and mortality, while quality of life, perception of health, and education in smaller questionnaire surveys has been found to be similar when compared to the background population with no obvious explanation for these mutually contradicting findings.

Morbidity and mortality is increased, especially due to the risk of dissection of the aorta and other cardiovascular diseases, as well as the risk of type 2 diabetes, hypertension, osteoporosis, thyroid disease and other diseases.

Hypertension is frequent and can be a forerunner of cardiovascular disease and especially aortic dissection, and should be treated with anti-hypertensives, although at present there are no guidelines on choice of treatment. Surgical treatment of aortic dilatation and bicuspid aortopathy can be necessary, but distinct cut-offs for intervention has not been established.

The proper dose of hormone replacement therapy (HRT) with female sex steroids has not been established, and, likewise, benefits and/or drawbacks from HRT have not been thoroughly evaluated. In most countries it seems that the transition period from paediatric to adult care is especially vulnerable and the proper framework for transition has not been established. Future studies should aim at dissecting out the putative positive role of HRT on the morbidity and mortality in Turner syndrome.

At present no framework is in place for continuous follow-up during adult years in many countries. Today, most treatment recommendations are based on expert opinion and are unfortunately not evidence based, although more areas, such as GH treatment for increasing height, are well founded.

We recently studied socio-economic parameters in all diagnosed Danish Turner syndrome women (n=977) compared with an age-matched (born same year and month) cohort of the female background population (n=94,883) identified in Statistics Denmark. Compared to controls, the total proportion of Turner syndrome persons finding a first partner and becoming mothers was significantly decreased, significantly more with Turner syndrome retired, and the educational level and unemployment were similar. Until the late twenties income was significantly lower, hereafter it was comparable to controls. We identified a negative influence of being diagnosed with Turner syndrome on the chances of finding a first partner and on retirement.

Thus, women with Turner syndrome seem present a divergent socio-economic profile, with a reduced proportion of Turner persons finding a partner. Unemployment and the educational level were comparable to controls.

The description of adult life with Turner syndrome has been broadened and medical, social and psychological aspects are being added at a compelling pace.

Atteinte hépatique au cours du syndrome de Turner : Prévalence, étiologies et histoire naturelle

Dominique Roulot

Unité d'Hépatologie, Hôpital Avicenne, Bobigny.

La fréquence des anomalies biologiques hépatiques (cytolyse et cholestase) est élevée au cours du syndrome de Turner et augmente avec l'âge pour atteindre 80% après 40 ans (1). La prévalence de la cirrhose est 5 fois plus élevée chez ces patientes comparée à celle observée dans la population générale (2).

Plusieurs causes ont été évoquées pour expliquer ces anomalies hépatiques. Les hépatopathies chroniques fréquentes, comme la consommation excessive d'alcool et les infections virales B ou C sont exceptionnelles chez ces patientes. Le traitement substitutif par oestrogènes ne peut être incriminé car les anomalies hépatiques existent avec ou sans oestrogénothérapie et ne disparaissent pas à l'arrêt du traitement hormonal.

Trois principaux types d'atteinte histologique hépatique ont été décrits au cours du syndrome de Turner et leurs mécanismes physiopathologiques sont bien différents (3). Les lésions de stéatohépatite non alcoolique, ou NASH, sont les plus fréquentes. La stéatose peut être soit isolée soit associée à des lésions d'hépatite (stéatohépatite) ou de fibrose (stéatofibrose). Ces lésions sont associées au syndrome métabolique qui est secondaire à la surcharge pondérale et au syndrome d'insulino-résistance, fréquents chez les patientes atteintes de Turner.

Les anomalies de l'architecture hépatique à type d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR), d'hyperplasie nodulaires focales (HNF) et, plus rarement de cirrhose, sont moins fréquentes. Ces troubles de l'architecture sont souvent associés à des anomalies vasculaires touchant le foie ou d'autres organes et pourraient être secondaires à des anomalies de la microvascularisation hépatique. Il existe alors un risque d'hypertension portale (HTP) et de rupture de varices oesophagiennes. Enfin, les lésions biliaires à type de cholangite sclérosante sont fréquentes et justifient la prescription d'acide ursodésoxycholique. Leur cause pourrait être vasculaire ou auto-immune (3).

Le traitement substitutif par les oestrogènes ne doit pas être interrompu en cas d'anomalies du foie et l'augmentation des doses pourrait même améliorer la biologie hépatique (4). Plusieurs études chez des patientes atteintes de Turner ont récemment montré une baisse du taux des transaminases sous traitement par estrogènes naturels administrés *per os* ou par voie transdermique.

En conclusion, les anomalies du bilan hépatique sont fréquentes et doivent donc être recherchées systématiquement chez toutes les patientes atteintes d'un syndrome de Turner. Le plus souvent, il s'agit de lésions de stéatohépatite non alcoolique, qui s'améliore avec le traitement du syndrome métabolique. Les anomalies de l'architecture hépatique sont plus rares, mais exposent à des complications sévères d'HTP qui doivent être prévenues. Enfin, le traitement substitutif oestroprogestatif ne doit pas être interrompu en raison de son possible effet bénéfique sur l'atteinte hépatique.

Références bibliographiques :

1. Larizza D, Locatelli M, Vitali L, Vigano C, Calcaterra V, Tinelli C, Sommaruga MG, et al. Serum liver enzymes in Turner syndrome. *Eur J Pediatr* 2000;159:143-148.
2. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998;51:147-158.
3. Roulot D, Degott C, Chazouilleres O, Oberti F, Cales P, Carbonell N, Benferhat S, et al. Vascular involvement of the liver in Turner's syndrome. *Hepatology* 2004;39:239-247.
4. Koulouri O, Ostberg J, Conway GS. Liver dysfunction in Turner's syndrome: prevalence, natural history and effect of exogenous oestrogen. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:306-310.

Social cognition in women with Turner syndrome

David H. Skuse MD FRCP FRCPsych FRCPCH

Professor of Behavioural and Brain Sciences, Behavioural and Brain Sciences Unit,
Institute of Child Health, 30 Guilford Street, London WC1N 1EH, United Kingdom

Many adult women with Turner syndrome have substantial problems in their social relationships. For years, the origin of such difficulties has been attributed to a combination of excessively short stature and associated infertility. Yet, as treatments for both these conditions become available, there is no evidence that the prevalence of social dysfunction has decreased. Adequate management of women with this condition must take into account the substantial evidence that the dysfunction has a primary neural origin, in the connectivity of the 'social brain'. Associated impairments in social cognitive function are independent of general intelligence, and are uninfluenced by karyotype. They are not related to any physical aspect of the Turner phenotype. Emerging evidence suggests the combination of lacking a complete second X-chromosome, as well as estrogen deficiency, adversely affects the development of neural circuits that are crucial for normal emotional regulation and social perception in women.

Social issues that become relevant in childhood continue to pose problems in adulthood. Making close friends can be hard, because of the need to get on the 'right wavelength' with other people. Although facial emotion recognition improves with practice, problems often persist in the perception of irritation or anger. The relatively slow processing of non-verbal and verbal (prosodic) cues in conversations, and the difficulties experienced when trying to link what is said to emotional indicators in the verbal and non-verbal domains (tone of voice, body language) can make it difficult to read other people's intentions accurately. This is all made worse by the tendency not to make eye contact with others directly.

Typically, women with Turner syndrome have high levels of social anxiety, exacerbated by concerns about their own femininity and their infertility. Some succumb to social withdrawal and depression. In a recent study from our research group, nearly 40% of adult women had current or previous significant mental health problems. In general, the later the diagnosis of Turner syndrome had been made, the more severe these problems were; they were most likely to be found among women whose diagnosis had not been made until they were in their adolescence.

References:

Jacobs P, Dalton P, James R, Mosse K, Power M, Robinson D, Skuse D. Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study. *Annals of Human Genetics*. 1997;61(6):471-83.

Lawrence K, Campbell R, Swettenham J, Terstegge J, Akers R, Coleman M, Skuse D. Interpreting gaze in Turner syndrome: impaired sensitivity to intention and emotion, but preservation of social cueing. *Neuropsychologia*. 2003;41(8):894- 05.

Skuse DH, Morris JS, Dolan RJ. Functional dissociation of amygdala-modulated arousal and cognitive appraisal, in Turner syndrome. *Brain*. 2005;128(9):2084-96

Mazzola F, Seigal A, MacAskill A, Corden B, Lawrence K, Skuse DH. Eye tracking and fear recognition deficits in Turner syndrome. *Social Neuroscience*. 2006;1(3-4):259-69

Skuse DH. Psychological and Psychiatric Aspects of Turner Syndrome. 2009; 200-217. In: Turner – know your body! Edited: C.H. Gravholt. Novo Nordisk, Gothenburg.

Prise en charge globale du syndrome de Turner

Présentation du Protocole National de Diagnostic et de Soins

Base de données Cemara

Delphine ZENATY (Hôpital Robert Debré, Paris)
pour le Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance

1- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Le PNDS sur le syndrome de Turner a été publié en 2008 par la Haute Autorité de Santé (HAS) et est disponible sur son site <http://www.has-sante.fr>

Il a été élaboré par l'équipe du Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance (CRMERC) en collaboration avec un groupe de travail comportant des représentants des sociétés savantes, des professions de santé impliquées dans la prise en charge du syndrome de Turner, de l'association des patientes (AGAT) et des caisses d'assurances maladie. Il a fait l'objet de discussions pluridisciplinaires sous l'égide de la HAS.

L'objectif de ce PNDS est de permettre aux professionnels de la santé d'optimiser la prise en charge médicale et le parcours de soins des patientes avec un syndrome de Turner, de l'âge pédiatrique à l'âge adulte, ainsi que de favoriser une prise en charge plus homogène des patientes.

L'analyse de la littérature a amené à proposer des recommandations selon un niveau de preuve scientifique gradée de 1 à 4. Le grade des recommandations était rarement de niveau 1 (essais comparatifs randomisés de forte puissance avec preuve scientifique établie) ou de niveau 2 (essais comparatifs randomisés de faible puissance, études de cohorte permettant une présomption scientifique satisfaisante). Ainsi, la plupart des recommandations ont été établies selon les études actuellement disponibles qui sont de faible niveau de preuve (études rétrospectives, séries de cas limités et comportant des biais parfois importants). Dans certains cas, en l'absence d'évidence dans la littérature, des attitudes consensuelles ont été proposées fondées par des avis d'experts et sur l'expérience des membres du groupe.

Ce travail a permis d'identifier des aspects encore mal connus de l'affection, qui rendent nécessaires des protocoles prospectifs de suivi sur de larges cohortes de patientes. Ce PNDS ne revendique pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni ne se substitue à la responsabilité individuelle du médecin spécialiste à l'égard de son patient.

2 - Base de données CEMARA (Centre des maladies rares)

L'objectif est de mettre en place une grande cohorte de patients pour collecter des données épidémiologiques sur le syndrome de Turner afin de mieux connaître l'histoire naturelle de l'affection et l'état de santé chez l'enfant et à l'âge adulte et d'améliorer ainsi les connaissances sur cette affection.

Ainsi il devrait être possible :

- de préciser la fréquence et la gravité des manifestations de la maladie tout au long de la vie (auto-immunes, hormonales, audiométriques, métaboliques, hépatiques, osseuses, cardiovasculaires, tumorales).
- d'identifier des sous groupes de patients selon la sévérité et leurs particularités phénotypiques et/ou caryotypique et d'effectuer des études de corrélations phénotype/caryotype.

- d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme du traitement par hormone de croissance.
- de mieux connaître le devenir des patients en termes d'éducation, d'insertion sociale, professionnelle et d'impact psychologique de l'affection.
- de dégager des facteurs pronostiques de la maladie afin de développer des stratégies de prise en charge appropriées pendant l'enfance, la période de transition et chez l'adulte.
- de recenser les grossesses spontanées et induites, d'étudier le déroulement de la grossesse et l'issue de grossesse.
- d'améliorer l'adhésion des patients à leur surveillance et aux traitements : développement de stratégies éducatives et outils informatiques permettant une meilleure prise en charge.

Le Centre de Référence (CRMERC) a adhéré en 2007 à la base de données Maladies Rares « CEMARA » (Service de Biostatistiques et Information Médicale du Pr Landais - Hôpital Necker) permettant l'enregistrement systématique des patients présentant une maladie rare, en lien avec Orphanet. Le programme CEMARA a pour objectif de fournir des statistiques descriptives des maladies rares et de leur prise en charge. Les patients sont enregistrés dans un tronc commun (autorisation CNIL n° 1187326) et sont suivis par l'enregistrement d'un certain nombre de données (base de données propre à la pathologie).

Une base de données spécifique pour le syndrome de Turner a été créée en 2009. La constitution d'un fichier national informatisé a été autorisée par la CNIL (autorisation n° 909474). Une fiche type de recueil a été élaborée. Ainsi, le réseau Français Turner devrait permettre la constitution d'une grande cohorte de patients, et l'amélioration des connaissances sur cette affection et sa prise en charge.

Determinants of Medical Care for Young Women with Turner Syndrome

Marie Devernay, Emmanuel Ecosse, Joël Coste, and Jean-Claude Carel

Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology (M.D., J.-C.C.), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Unité 690 and Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance, Robert Debre' Hospital and University Paris 7 Denis Diderot, 75019, Paris, France; and Department of Biostatistics (E.E., J.C.), Groupe hospitalier Cochin-Saint Vincent de Paul and University Paris Descartes, 75014 Paris, France

Context: Turner syndrome is associated with reduced life expectancy. Lifelong follow-up is strongly recommended, but follow-up during the transition between pediatric and adult care has been little evaluated.

Objective: Our objective was to evaluate the medical follow-up of a population-based cohort of young adult patients.

Design, Setting, and Patients: A questionnaire study was conducted with a national cohort of 568 women, aged 22.6 -2.6 yr (range, 18.3–31.2), a mean of 6 yr after stopping GH treatment (StaTur cohort).

Main Outcome Measures: We assessed the proportion of patients with adequate follow-up at seven medical assessments over 4 yr and its determinants.

Results: Most participants were followed by gynecologists or general practitioners. Medical assessments were performed in 16% (audiometry) to 68% (lipid level determinations) of participants, with little consistency in individual patients. Only 20 of 568 patients (3.5%) underwent all assessments in the 4-yr period. Multivariate analysis identified the type of physician as the only factor consistently associated with follow-up, which was more adequate with endocrinologists than with other physicians. Other variables associated with at least one adequate follow-up assessment were paternal socioeconomic class, education level, number of Turner syndrome disease components, size of the medical center following the patient in childhood, and physical health dimensions of Short Form 36 questionnaire.

Conclusions: By contrast with the intensive medical follow-up in childhood, follow-up was grossly inadequate during the transition phase. During this phase, patients should be sent to physicians specializing in Turner syndrome and particular attention should be paid to patients with lower levels of education and from families of low socioeconomic status.

J Clin Endocrinol Metab 94: 3408–3413, 2009

Fertility Preservation in Girls with Turner Syndrome: Prognostic Signs of the Presence of Ovarian Follicles

Borgström Birgit, Hreinsson Julius, Rasmussen Carsten, Sheikhi Maryam, Fried Gabriel, Keros Victoria, Fridström Margareta,* Hovatta Outi*

Karolinska Institutet, Departments of Pediatrics (B.B.) and Clinical Science, Intervention, and Technology (R.C., S.M., F.G., K.V., F.M., H.O.), Karolinska University Hospital Huddinge, SE 141 86 Stockholm, Sweden; Department of Women's and Children's Health (H.J.), Uppsala University Hospital, SE 751 85 Uppsala, Sweden

Context: Many girls with Turner syndrome have follicles in their ovaries at adolescence.

Objective: Our objective was to study which girls might benefit from ovarian tissue freezing for fertility preservation.

Design: Clinical and laboratory parameters and ovarian follicle counts were analyzed among girls referred by 25 pediatric endocrinologists.

Subjects and Setting: Fifty-seven girls with Turner syndrome, aged 8–19.8 yr, were studied at a university hospital.

Interventions: Ovarian tissue was biopsied laparoscopically, studied for the presence of follicles, and cryopreserved. Blood samples were drawn for hormone measurements.

Main Outcome Measures: Presence of follicles in the biopsied tissue related to age, signs of spontaneous puberty, karyotype, and serum concentrations of gonadotropins and anti-Mullerian hormone were assessed.

Results: Ovarian biopsy was feasible in 47 of the 57 girls. In 15 of the 57 girls (26%), there were follicles in the tissue piece analyzed histologically. Six of seven girls (86%) with mosaicism, six of 22 (27%) with structural chromosomal abnormalities, and three of 28 with karyotype 45X (10.7%) had follicles. Eight of the 13 girls (62%) with spontaneous menarche had follicles, and 11 of the 19 girls (58%) who had signs of spontaneous puberty had follicles. The age group 12–16 yr had the highest proportion of girls with follicles. Normal FSH and anti-Mullerian hormone concentrations for age and pubertal stage were more frequent in girls with follicles.

Conclusions: Signs of spontaneous puberty, mosaicism, and normal hormone concentrations were positive and statistically significant but not exclusive prognostic factors as regards finding follicles.

J Clin Endocrinol Metab 94: 74–80, 2009

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

L. Duranteau¹, C. Poirot², C. Bouvattier¹ et P. Bougnères¹.

Centre de Référence des Maladies Rares de la différenciation sexuelle. Service d'Endocrinologie pédiatrique, Pôle d'Endocrinologie Diabétologie, GH Cochin Saint-Vincent de Paul. ²Unité de Biologie de la Reproduction, GH Pitié- Salpêtrière, Paris.

Les grossesses spontanées chez les patientes présentant un syndrome de Turner (ST) sont rares. L'insuffisance ovarienne dans le ST est le résultat d'une apoptose folliculaire accélérée dont le mécanisme n'est pas élucidé. Le degré de l'atteinte ovarienne est néanmoins variable mais l'épuisement rapide du stock folliculaire expose à un risque majeur d'infertilité à l'âge adulte.

La prise en charge de l'infertilité des jeunes femmes présentant ST est un enjeu majeur dans l'objectif de l'amélioration de la qualité de vie des patientes. Ces femmes représentent environ 10% des femmes qui font une demande d'assistance médicale à la procréation avec don d'ovocytes avec un taux de succès qui est comparable à celui d'autres insuffisances ovariennes. Les limites de cette thérapeutique sont cependant liées aux possibilités de bénéficier d'un don d'ovocyte. Les techniques de préservation de la fertilité dont la cryoconservation de cortex ovarien offrent la possibilité d'une procréation médicale assistée sans recours au don d'ovocyte. La transplantation de tissu ovarien pratiquée pour d'autres causes d'insuffisance ovarienne a permis 9 grossesses chez 8 femmes après 25 transplantations (1). Toutefois, dans le cas du ST, aucune garantie de reprise de l'activité ovarienne après greffe de tissu ovarien ne peut être avancée.

La survenue d'une puberté spontanée et de cycles menstruels au cours du ST ne permet pas de prédire la précocité et le degré d'insuffisance ovarienne et d'en déduire un pronostic de fertilité. Des données préliminaires confirment la faisabilité de la cryoconservation de cortex ovarien dans le ST (2). Les observations histologiques de biopsies de tissu ovarien chez des jeunes filles ayant un ST établissent une corrélation entre la sévérité de l'insuffisance ovarienne et la sévérité des anomalies chromosomiques ; le phénotype ainsi que les marqueurs hormonaux ne prédisent que de manière très imprécise la présence de follicules dans le tissu ovarien (3). L'objectif de notre étude est d'identifier des critères fiables, prédisant l'absence ou la présence de follicules dans les ovaires du ST selon le caryotype et en fonction de marqueurs ovariens, qui permettraient de contribuer à éclairer les indications d'une cryoconservation de cortex ovarien. Les résultats de l'examen histologique, en termes de présence de follicules et, en cas de follicules présents, leur quantification par la densité par mm³ à partir d'une biopsie ovarienne de taille suffisamment significative, seront analysés par groupe de caryotype. L'absence ou la présence de follicules sera également analysée en fonction de critères hormonaux (estradiol, FSH, AMH et inhibine B). La recherche d'une corrélation du niveau de ces marqueurs et la présence de follicules pour chaque groupe de caryotype, permettra d'établir les critères de sélection des patientes. Quelles que soient les perspectives en termes de grossesse, l'évolution de la fonction ovarienne dans le ST mérite d'être évaluée de façon prospective et sur le long terme, notamment le délai de survenue de l'insuffisance ovarienne ainsi que les conditions de reprise de la fonction ovarienne après greffe lorsque la cryoconservation aura été possible.

Références :

1. Bedaiwy M.A et al. Hum Reprod 2008; 23:2709-17.
2. Hreinsson J et al. J Clin Endocrinol Metab 2002 ; 87 :3618-23.
3. Borgström B et al. J Clin Endocrinol Metab 2009 ; 94 :74-80.

Nature et fréquence des événements cardiovasculaires dans le syndrome de Turner : une étude francilienne

B. Donadille^a, D. Zenaty^b, S. Cabrol^c, C. Courtilot^d, D. Samara-Boustani^e, S. Salenave^f, L. Cabane^g, A. Rousseau^h, P. Chanson^f, M. Polak^e, P. Touraine^d, Y. Lebouc^c, J.-C. Carel^b, J. Léger^b, P. Bouchard^a, S. Christin-Maitre^a, G. Coeur Turner

^aEndocrinologie, Saint-Antoine, Paris ; ^bRobert-Debré, Paris ; ^cArmand-Trousseau, Paris ;

^dPitié-Salpêtrière, Paris ; ^eNecker, Paris ; ^fBicêtre, Kremlin-Bicêtre ; ^gCochin, Paris ;

^hBiostatistiques, Saint-Antoine, Paris ; ⁱGroupe Cœur & Turner du Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance, Paris

Le taux de mortalité d'origine cardiovasculaire est élevé dans le syndrome de Turner, lié à la présence de malformations cardiaques congénitales et de dissection aortique (1). L'histoire naturelle de la maladie, y compris l'âge de survenue des événements vasculaires, reste encore mal connue. Le rythme et la nature de la surveillance cardiovasculaire ont été établis suite à des consensus d'experts, faute d'études longitudinale. Il est conseillé de réaliser une imagerie de l'aorte initiale à la recherche d'une dilatation aortique, tous les 3 à 5 ans et de rapporter le diamètre aortique à la surface corporelle des patientes (2,3). Le suivi doit être plus rapproché en cas de valeur > 20 mm/m². Le but de cette étude est d'analyser sur une cohorte d'enfants et d'adultes la nature, la fréquence ainsi que l'âge de survenue des anomalies cardiovasculaires.

Matériel et méthodes : Trois cent trente-six patientes ayant un syndrome de Turner confirmé par un caryotype. L'analyse a porté sur les comptes rendus d'imagerie : échocardiographies ($n = 331$) ; IRMs ($n = 115$) cardiaques ou tomodensitométries ($n = 15$). Les critères de jugement étaient la présence de malformations cardiovasculaires congénitales et le diamètre de l'aorte proximale, indexé à la surface corporelle. Une information cardiologique étant absente ou imprécise dans le dossier médical, 233 patientes ont été retenues dans l'analyse.

Résultats :

L'âge et la taille moyenne de la cohorte sont de 21.6 ans \pm 11.8 et 141.5 cm \pm 23.

Un antécédent de chirurgie a été retrouvé dans 17/233 cas (7.3%), à un âge moyen de 9.4 ans, le plus souvent pour une coarctation aortique. La détection d'une coarctation était faite dans 16/233 cas (6.9%), en moyenne à l'âge de 9.5 ans. La détection d'une bicuspidie aortique était faite dans 49/233 cas (21.1%), en moyenne à l'âge de 19.1 ans. Une dilatation > 20 mm/m² était présente dans 90/233 des cas (38% de notre cohorte), pour un âge moyen de 20.3 ans. La présence d'un caryotype 45X était significativement associée à une dilatation aortique ($p=0.0009$) et une bicuspidie ($p=0.007$). La présence d'une bicuspidie était significativement associée à une dilatation aortique ($p<0.001$).

Conclusion : Cette étude sur une large cohorte d'enfants et d'adultes confirme le taux élevé de malformations. Vu l'âge moyen des anomalies, il est nécessaire de poursuivre les évaluations cardiovasculaires à l'âge adulte, chez les femmes avec un syndrome de Turner.

(1) Shoemaker MJ, JCE&M 2008 (93): 4735-4742

(2) Matura LA, Circulation 2007 Oct 9;116(15):1663-70

(3) PNDS Turner, HAS, 2008 :

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_632797/ald-n-31-syndrome-de-turner

Materno-fetal cardiovascular complications after oocyte donation in Turner syndrome: A very high-risk pregnancy

P. Fénichel*, H. Letur+, N. Chevalier*, D.Lelannou°, J. Ohl£, D. Cornet\$, C.Chalas-Boissonnas?, S. Jonard-Catteau&, Th. Greck-Chassain@, I. Cédric-Durnerin%, GEDO (Groupe d'Etude sur le Don d'Ovocyte en France)

*Service d'Endocrinologie, Médecine de la Reproduction et CECOS, CHU Nice,
+ Institut Mutualiste Montsouris, Paris, °CECOS de l'Ouest Hôtel Dieu Rennes, £Centre d'AMP (CMCO-SIHCUS) de Strasbourg, Schiltigheim, \$Hôpital Tenon, Paris,
?Hôpital Cochin – Biologie de la Reproduction CECOS, Cochin Paris, &Hôpital Jeanne de Flandre, Lille, @Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, %Hôpital Jean Verdier, Bondy

Introduction: Use of recombinant growth hormone (hGH) and successful development of oocyte donation (OD) have contributed to improve quality of life in young women with Turner syndrome (TS). However life expectancy in TS seems nevertheless reduced, mainly due to cardiovascular complications. Pregnancy itself should increase that risk and be associated with hazardous materno-fetal outcome including aortic rupture and frequent pre-eclampsia (PE) as recently reported in several short cohorts.

Material & methods: In order to precise this materno-fetal outcome, we performed a multicenter retrospective study through the French Oocyte Donation Study Group (GEDO) by screening most of on-going pregnancies beyond 22 weeks of amenorrhea (wa) obtained by OD in TS in ART French centres, which are currently performing OD (14 out of 22 authorized).

Results: We were able to collect data from 10 centres and included 76 pregnancies. Mean age at diagnosis of TS was 17.3 ± 9.2 yrs (0-38), including 43% monosomy 45,X0, 34% mosaicism, 3% with Y chromosome and 20% with an abnormal X chromosome. Mean height was 151.6 ± 9.3 cm (133-180), mean weight 53.2 ± 12.4 kg (38-100), mean BMI 23.0 ± 4.4 kg/m² (16.4-39.1). 9/37 (24%) were previously treated by hGH.

Pregravidic cardiovascular screening included cardiologist advise (61.1%), echocardiogram (49%), thoracic RMN (6.1%), aortic measurement (10.2%) and shown 9 pre-existing abnormalities (aortic coarctation:1, bicuspid aortic valve:5, aortic dilatation root:2, hypertension:2).

Mean age at OD was 33.7 ± 4.7 (25-43) and mean age of donors was 31.6 ± 3.9 (22-38). Single embryo was transferred in 43%, two embryos in 37% and 3 or more in 20%, with at all 9% of twin pregnancies. Maternal outcome was dominated by an excessive frequency (38.5%) of pregnancy associated hypertensive disorders (PAHD) including pre-eclampsia (PE) in 56%, one HELLP syndrome and 2 eclampsia (one of them was associated with an acute maternal cardiac failure in a twin pregnancy improved by emergency caesarean section). PAHD were not correlated with age, BMI, hGH treatment nor with pregravidic known cardiac failure.

Delivery occurred mostly by caesarean section (76.2%), indicated for PE (47.9 %), fetopelvic disproportion (50%) and for aortic rupture (one case). Two patients died from aortic rupture after caesarean section at 39 wa: the first, although concomitant emergency cardiac surgery, the other, 8 days after delivery. Both had aortic root enlargement revealed during pregnancy.

61 patients gave birth to 67 newborns: one fetal demise was linked to eclampsia. Data were unavailable for 11 newborns and there are still 3 currently ongoing pregnancies. Mean weight was 2835 ± 660 gr for singletons and 2275 ± 708 gr for twins. Complications were frequent with prematurity in 25.9% and small for gestational age (<10th centile) in 31%. We report also a bronchopulmonary dysplasia after severe hyaline membrane disease and an acute stroke.

Conclusions: Pregnancies in TS after OD are at very high risk since only 33% were in our cohort associated with an absolutely normal maternofetal outcome. The most frequent maternal risk was represented by PAHD (38.5%) unrelated in our cohort with age, BMI or hGH treatment but likely linked to Turner arteropathy, small uterus and OD itself. PAHD is associated with fetal hypotrophy which represents the most frequent neonatal complication. The stress of pregnancy, especially in case of PAHD, increases the risk of aortic rupture that is already high in young women with TS as illustrated by the 2 fatal cases out of our 76 pregnancies. Our data clearly illustrate the need for tight recommendations including: 1) a systematic pregravidic cardiovascular evaluation with at least echocardiogram and/or thoracic RMN with aortic measurement normalized to body surface area; 2) complete information to patients; 3) elective single embryo transfer; 4) pergravidic follow-up in a referent centre.

References:

Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy CA. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 2007;116:1663-1670

Boissonas CC, Davy C, Bornes M, Arnaout L, Meune C, Tsatsaris V et al. Careful cardiovascular screening and follow-up of women with Turner syndrome before and during pregnancy is necessary to prevent maternal mortality. *Fertil Steril* 2009, 91, 929

Chevalier N, Bständig B, Galand-Portier MB, Isnard V, Bongain A, Fénichel P. Oocyte donation in patients with Turner syndrome: a highrisk pregnancy. *Ann Endocrinol* 2009;70:246-251

Oocyte donation in Turner syndrome

Ohl J *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:886-890

Procreation in Turner's syndrome: which recommendations before, during and after pregnancy? Fénichel P., Letur H. *Gynecol Obstet Fertil*;2008 36: 891-897

Syndrome de Turner et grossesse : Recommandations pour la pratique clinique

Sophie Christin-Maitre (Hôpital Saint Antoine, Paris)
pour le Centre de Référence des Maladies Endocriniennes de la Croissance

Suite à deux décès survenus en France, chez des patientes ayant un syndrome de Turner, en fin de grossesse obtenue après don d'ovocyte, l'Agence de Biomédecine et le Collège National des gynécologues obstétriciens ont décidé de former un groupe de travail et de rédiger les recommandations de prise en charge.

Le premier message est qu'il est important d'informer la patiente et son conjoint que la grossesse chez une patiente ayant un syndrome de Turner est une situation à risque, en particulier en raison du risque élevé de dissection aortique. Le deuxième message est qu'il est nécessaire de réaliser un bilan médical avant la conception sans aide à la procréation médicale ou avant un don d'ovocyte. Ce bilan comprend au minimum une prise de TA, un ECG, un dosage de T4I et de TSH, une glycémie, un bilan hépatique, une échographie cardiaque et une angio-IRM cardiaque. Les diamètres aortiques pour être interprétables doivent être rapportés à la surface corporelle.

La grossesse est contre-indiquée en cas d'aorte opérée, d'antécédent de dissection aortique, d'HTA mal équilibrée, d'hypertension portale avec varices oesophagiennes, de coarctation aortique et de dilatation aortique lorsque le plus grand diamètre est supérieur à 35 mm ou 25 mm/m². La bicuspidie isolée, sans dilatation aortique, n'est pas une contre-indication à la grossesse, même si elle représente un facteur de risque.

Si le diamètre aortique est inférieur à 25 mm/m² et qu'il n'existe pas de coarctation aortique, la grossesse peut être autorisée mais nécessite une surveillance étroite, avec une échographie à la fin du 1^{er} et du 2^{ème} trimestre puis tous les mois lors du 3^{ème} trimestre. Une augmentation de 10% du diamètre entre deux examens nécessite la réalisation d'une IRM.

L'accouchement doit avoir lieu dans une structure ayant accès à une équipe de cardiologues et de chirurgiens cardiaques. Le suivi en postpartum nécessite une nouvelle échographie entre 5 et 8 jours après l'accouchement.

L'intégralité de ces recommandations est disponible sur le site <http://crmerc.aphp.fr/centre/>. Il est important de les diffuser auprès des médecins mais aussi de toutes les patientes avec un syndrome de Turner afin d'optimiser leur désir de grossesse.

