



HAL
open science

Préservation de la fertilité chez des patientes porteuses d'un syndrome de Turner au CHRU de Nancy

Marine Ohresser

► **To cite this version:**

Marine Ohresser. Préservation de la fertilité chez des patientes porteuses d'un syndrome de Turner au CHRU de Nancy. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03806033

HAL Id: hal-03806033

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03806033>

Submitted on 7 Oct 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du
troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

OHRESSER Marine

Née le 25/04/1992

Préservation de la fertilité chez des patientes
porteuses d'un syndrome de Turner
au CHRU de Nancy

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Georges WERYHA

Président du Jury

Monsieur le Professeur Bruno LEHEUP

Juge

Monsieur le Docteur Mikaël AGOPIANTZ

Directeur de Thèse

Madame le Docteur Catherine DILIGENT

Juge



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne
Pr Laure JOLY**

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Pr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESim : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Etudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KÄRCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Gilbert FAURE - Alain LE FAOU - Thierry MAY Patrick NETTER - Luc PICARD - François PLENAT - Paul VERT -Jean-Pierre VILLEMOT – Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –

Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY –

Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR –

Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY –
Professeur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

5^e sous-section : (*Médecine d'urgence*)

Professeur Tahar CHOUIHED

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –
Professeur Yves JUILLIERE -

Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWÉGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3° sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET -
Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66° Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : (Médecine générale)

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN –

Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN (stagiaire)

2° sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (Immunologie)

Docteure Alice AARNINK

4° sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD (stagiaire)

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI

3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (Neurochirurgie)

Docteur Fabien RECH

3° sous-section : (Psychiatrie d’adultes ; addictologie)

Docteur Thomas SCHWITZER

4° sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Anthony LOPEZ

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L’ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1° sous-section : (Pédiatrie)

Docteure Cécile POCHON (stagiaire)

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

63^e Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE (stagiaire)

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Cédric BERBE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

*Research Institute for Mathematical
Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À notre Maître et Président du Jury

Monsieur le Professeur Georges WERYHA

Professeur d'Endocrinologie

Nous vous remercions d'avoir accepté la présidence de ce jury.

Nous vous exprimons notre reconnaissance pour votre accueil, votre enseignement, vos encouragements et votre accompagnement durant ces trois années d'internat.

Nous vous prions d'accepter l'expression de notre profond respect et le témoignage de notre sincère reconnaissance.

À nos Maîtres et Juges

Monsieur Mikaël AGOPIANTZ, Directeur de Thèse

Docteur de Gynécologie Médicale et Maître de Conférences universitaire

Monsieur le Professeur Bruno LEHEUP, Juge

Professeur de Génétique

Madame le Docteur Catherine DILIGENT, Juge

Docteur de Biologie

Nous vous remercions de nous avoir confié ce projet ainsi que de nous avoir accompagnée dans sa réalisation. Nous vous exprimons notre reconnaissance pour vos conseils et votre encadrement.

Nous vous sommes également reconnaissant pour votre accompagnement et votre enseignement durant ces trois années d'internat.

Nous vous prions d'accepter l'expression de notre profond respect.

À l'ensemble les personnes rencontrées durant ces 3 années d'internat en Lorraine, médecins et amis, et plus particulièrement,

Au Dr Agopiantz, pour ton compagnonnage et tes conseils durant ces trois années d'internat.

Au Pr Weryha, pour votre accueil et votre enseignement.

À l'ensemble de l'équipe de Gynécologie obstétrique de la Maternité Régionale Universitaire de Nancy, au Pr Morel et aux Dr Gauchotte, Dr Zuily-Lamy, Dr Zaccabri, Dr Dandachi, Dr Berthold, Dr Masias, Dr Patte, Dr Harter, Dr Mézan de Malartic, Dr Routiot, pour votre enseignement et votre accompagnement. **À Anaïs, Anissa, Claire, Juliette, Louise, Lucile, Marianne, Perle, Mathieu, Julien.** Ainsi qu'aux sages-femmes et notamment celles du SUGO, à **Christelle, Cathy, Camille et Sophie.**

À Anne-Sophie pour ta bonne humeur.

À l'ensemble de l'équipe de Gynécologie-Obstétrique du CHR de Mercy, aux Dr Eszto, Dr Baermann, Dr Seconde. **À Audrey, Christelle, Arthur, Lauriane et Nora.** Merci pour votre accueil lors de mon premier semestre, votre gentillesse et votre enseignement. Merci aux sages-femmes, en particulier à **Marie,** pour leur bonne humeur et leur aide.

À l'équipe du parcours sein à l'ICL, au Dr Lesur, pour votre enseignement en sénologie.

À Ingrid pour ton soutien et ta gentillesse, **à Nathalie et Véronique** pour votre bonne humeur.

À ma famille,

À mes parents,

Je vous remercie pour votre amour infini, votre soutien quotidien depuis tant d'années, pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez transmises. Merci d'avoir cru en moi, c'est grâce à vous que j'ai pu réussir dans la voie qui me plaisait. **Maman, Papa** merci pour tous ces Tuperwears, ces allers-retours sur Marseille, ces nuits (insomnies) partagés en vieille de concours, les conseils en sophrologie qui marchent à moitié, les câlins réconfortants qui marchent toujours aussi, les mots justes, tous les bons conseils. Merci de m'avoir appris à me débrouiller en toutes circonstances. Merci pour votre aide et les relectures de toutes mes lettres et CV, et bien sûr pour cette thèse.

Je mesure la chance que j'ai de vous avoir à mes côtés. Merci du fond du cœur.

À mes grands parents,

À Mamy, je te remercie pour ton amour, ton soutien et ton intérêt dans tout ce qu'entreprennent tes petits-enfants. Merci pour ton aide dans ce travail. Merci pour tous ces bons repas en famille et ton accueil tellement chaleureux.

À Maman Lulu, je te remercie pour ton affection et ta bonne humeur à toute épreuve.

À Papi, je te remercie pour les valeurs du travail que tu m'as transmises et pour tous ces beaux souvenirs que tu nous as laissés. Je suis fière de porter ton nom.

À Papa Jean-Louis, je suis fière d'exercer le métier que tu as exercé avant moi. Merci pour ces bons souvenirs à Bras.

À mes sœurs,

Camille et Maeva, mes petites sœurs, mes meilleures amies, mon sang, mes vies, je vous remercie de tout mon cœur pour votre soutien, votre amour et votre bienveillance. Merci de m'avoir fait réciter mes cours, merci de me remonter le moral quand ça ne va pas, merci pour votre patience lors de mes crises de stress (je sais que tu sais de quoi je parle Mayé). Merci Camillou pour ton accueil à Paris à n'importe quelle heure n'importe quel jour ces dernières années, merci pour tes conseils lectures et yoga toujours au top. Merci Mayé pour toutes ces bonnes pâtisseries que personne n'égale, merci de me tenir à la page, merci pour ces fous rires. Merci à toutes les deux d'être venues me rendre visite plusieurs fois. Je suis tellement fière de vous mes sistas.

À Rémi,

Mon Min, je te remercie de croire en moi et de me soutenir depuis toutes ces années. Merci pour ton amour au quotidien. Je suis fière et tellement chanceuse de t'avoir à mes côtés, pour ta gentillesse inconditionnelle, ta patience, tes yeux remplis d'amour. Merci de venir me voir aussi souvent en Lorraine, merci pour tous ces WE de retrouvailles et merci pour ce semestre passé à Nancy. J'ai hâte de te rejoindre, de faire des grandes voies, d'apprendre à surfer, de casser ce mur et faire notre chez nous, de naviguer sur les mers et les océans...

À Clo, partenaire depuis le début de cette aventure, cousine, amie, voisine, confidente. Merci pour ta présence, ta bonne humeur et ton soutien, ta grande amitié. Quelle chance de t'avoir à mes côtés. Et je veux bien que tu m'invites quand tu seras partie voguer dans le Pacifique !!

À Dilou, merci pour tes conseils, ton accueil et ta bienveillance, vous êtes comme mes deuxièmes parents avec **Georges**, et tes petits déjeuners sont extraordinaires.

À Foise, merci pour ta gentillesse.

À **Christophe et Joanna**, merci pour votre bienveillance, votre soutien et vos encouragements depuis toujours.

À **Hervé et Christine**, merci pour votre grande aide dans la réalisation de ce travail.

À Muriel et Marie-Pierre, Coco, Isabelle.

À Jeannot, Georges, Michèle, Eric.

À Marie-Paule, Paulette, Jean Michel, Delphine et Arthur.

À **mes cousins**,

À **Marie**, ma grande cousine, mon modèle. Merci pour ces chorées au bord de la piscine. Merci pour ton accueil dans TOUS tes apparts. Je te remercie pour la confiance que tu me fais en me nommant marraine de notre si jolie Daphné. À **Sébastien**, merci pour tes précieux conseils, ton accueil et ces parties de jeux de sociétés.

À **Alix**, mon autre grande cousine, je te remercie pour tes conseils, tous ces bons moments et rigolades.

À **Lucas et Marc**, mes cousins adorés, pour ces verres au patio, ces sorties en mer, Lulu pour ta barbe et Marco pour tes cheveux.

À Blandine, Marie-Charlotte, Laure, Guillaume, Thomas, Jean-Etienne, Florent, Guillaume, Arthur, Danaé, Dorian, pour tous ces moments partagés.

Aux plus jeunes, Léna, Martin, Loïck, Quentin, Loïc, Nicolas, Justine ma filleule.

À mes amies de toujours,

Candice la meilleure des GADJI depuis petiote (connais-tu la définition d'une GADJI ?!), **Lili** « mon petit », **Liv** quand un regard suffit pour tout dire et BKLP, **Lynou** car « tu n'as pas changé », **Marie** car il n'y a que toi qui n'oublie jamais ma fête, qui peut nous donner la définition d'une GADJI et faire des imitations avec une telle justesse en un même WE, **Marion** la meilleure des capitaines, **Vicou** pour ces chorées sur Lorie et ta gentillesse démesurée, avec des points d'exclamations bien sûr. Je vous remercie pour ces belles aventures qui ne sont pas prêtes de s'arrêter. Merci pour tous ces fous rires, votre soutien et votre fidèle amitié. Et merci d'avoir pris le ouibus de nuit pour venir me voir à Metz, vous êtes des amies en OR. Promis un jour je vous chanterai Belinda...

À mes amis Marseillais,

À Mathilde, à mes côtés depuis le début et toujours là malgré les milliers de km qui nous séparent à présent, tu as rendu ces études tellement plus fun. Comme tu le dis si bien je ne serai pas là sans toi aujourd'hui. Merci pour ces repas dignes d'un chef, ces soirées, et tous ces moments passés ensemble, toujours avec le sourire et tellement d'humour. Merci pour ton soutien, ta franchise et ta grande amitié.

À Marion, la plus belle des monos de ski, de co-stagiaire lors de notre tout premier stage tu es devenue une véritable amie. Merci pour ces covoilurages, ces rébellions d'externes et ces blagues qui ne font rire que nous. Mais aussi merci pour ton soutien, ta folie et ces merveilleux moments ensemble.

À Florence, ma grande amie, merci de toujours être là et de partager autant avec tant de passion. Merci pour ces souvenirs de folie au Pérou « me siento muy sexy » et ces repas sans fin passés à refaire le monde. Merci pour ton humour et ton amitié sincère.

À Cheryne, il s'en est passé des choses depuis notre rencontre au lycée, je nous revois « déguisées » en médecin pour notre TPE, tu avais déjà la chirurgie dans la peau !!! Et maintenant tu es autant, si ce n'est plus, classe que Dr Torres !! Merci pour ta folie, tes poèmes, tes chorées, ta cuisine... la liste est longue. Surtout merci pour ton amitié sincère.

À **Mathilde et Brunhilde**, nous formons un beau trio nancéen. Vous rendez cette aventure tellement cool, j'y resterai presque (oui seulement presque). **Mathilde**, ma colloc d'amour, merci pour toutes ces soirées Friends-Tisane (on passera sous silence les soirées Les Marseillais-Tisane), ta présence au quotidien, ta bonne humeur et nos sessions Reggaeton. **Brunhilde**, meilleure acolyte pour les randos en Vosgies et les sessions molki, merci pour ton humour et ton grand soutien lors de mon semestre à l'ICL (enfin c'est ton banquier qui devrait me remercier pour toutes les gardes que je t'ai offertes), et bien sûr merci pour ta LIMONETTE.

Aux frères,

À **Aymeric** pour ta gentillesse et ton écoute d'une grande rareté. Merci pour nos danses déchaînées la nuit tombée.

À **Marine**, homonyme et grande amie. Le genre d'amie que tu peux appeler à n'importe quelle heure, n'importe quel jour et qui te répondra (sauf si elle est en train de donner un coup de poing sternal). Merci pour ton humour, ta franchise, ton amitié si généreuse.

Lala, car il n'y en a qu'une comme toi, merci pour ces discussions et ton écoute, et car c'est très cool de venir te voir sur la côte d'Opale. **Pablo** pour le meilleur cri coyote, **Sybille** même si tu es plus heureuse de voir des tomates que ma tête après trois jours de rando, merci pour ces rigolades, **Marion** pour ces bons souvenirs.

Où est **Carlie** ? ouh ouh ouhouh ! Merci à tous pour tous ces beaux moments.

Aux danseuses, Pauline, Marie, Lucie et Brigitte, merci pour ces moments d'évasion et de réconfort autour de notre passion commune.

À la **Team Pérou, Alexandra, Camille, Clémence, BJ, Rémi, Florian, JM**, merci pour ce voyage plein d'aventures. Merci **BJ** tous ces souvenirs, grâce à toi nous avons plein de « phoooootoooooos ». Merci **Rémi** pour tous ces fous rires. C'est toujours un plaisir de vous revoir.

À mes rencontres nancéiennes, qui ont tellement dépassées mes attentes.

À **Mathilde et Sarah**, les mamans chats qui m'ont prises sous leurs ailes dès mon arrivée à Metz. Quelle belle surprise !!! Merci pour votre aide à mes débuts et pour tous ces bons moments partagés depuis. Merci de m'avoir réconfortée souvent et de m'avoir faite rire beaucoup. Et merci de m'avoir fait découvrir « Pretty Woman », meilleure soirée sushi internat !! Merci aussi pour ces beaux WE d'évasion.

À **Floriane**, LA future assistante de choc, merci pour tes conseils et tous ces bons moments passés ensemble. (Toujours dans les bons plans, « ça te dit un congrès à Antibes? »). On se souviendra de ta journée « la plus sportive » et de cette « glace deux boules » pour te réconforter.

À **Elena et Asma** de co-internes à amies, merci pour votre soutien, ces fous rires et tous ces bons moments partagés. Elena on est d'accord l'épisode de la corde restera le plus gros fou rire de l'internat. J'attends toujours ton tiramisu (avec l'accent).

À **Margot et Lauriane**, plus qu'une rencontre, une évidence. Tant de points communs et de passions partagées. Des trois coins de la France le destin nous a réunis. Merci pour ces beaux moments passés et à venir. Merci Laurianne ton écoute, ta gentillesse infinie, cette chambre d'ami bien confortable. Merci Margot pour ces cueillettes de champignons, ces bons repas, ces super footings. Quand est-ce qu'on s'inscrit au Marseille-Cassis ??? Vous êtes ma famille en Lorraine.

À **Mathilde et Pauline**, copines de choc ! Des soirées à la Quille à celles chez Cerise, en passant par les gouters maisons, toutes les occasions sont bonnes pour se retrouver !!! Je n'aurai pas survécu si longtemps en Lorraine sans vous dès le départ ! La contre-team Mercy c'est nous bonjour !!! Merci pour votre présence, votre soutien et ces fous rires.

À **Margaux**, petit soleil marseillais à Nancy et meilleure partenaire de DU.

À **François le patron et Alexandre**, merci pour votre bonne humeur et votre présence.

À **Victor**, merci pour les meilleurs gâteaux de Lorraine!!! Merci pour tes conseils, ta présence et ces rigolades.

À **Hugo**, pour ton humour, ta patience et même ta participation lors de nos repas de filles haha. (Mais désolée je maintiens ma position pour la team sud quand vous déménagerez)

À la team de l'internat Mercy et notamment, **Margaux, Timé, Ludo, Raouf** pour tous ces bons moments.

À **Alexandre et Mikaël**, qui m'ont accueillie à Nancy lors de mon arrivée.

Aux internes de GM, Kelly et Maëlys.

À mes co-internes de Metz,

Marianne, Laura, Rémi, Hélène, Marine, Caroline, Ludivine.

À mes co-internes de Nancy,

Dan, Celia, Elisa, Justine, Marie, Anne-Laure, Laure, Laura, Jocelyn, Jonas, Kévin, John.

À l'équipe du DPN de la Timone à Marseille, au **Pr Bretelle** pour votre enseignement en échographie et vos précieux conseils, au **Dr Heckenroth** pour ton enseignement et ta bonne humeur, au **Dr Guidicelli**, au **Dr Capelle**, au **Dr Maisoneuve**, au **Dr Chau**, au **Dr Jean**, au **Dr Castel**.

À **Marjorie** ma co-interne lors de mon Inter-CHU. Quoi de mieux qu'une soirée Grease en plein air sur le port de Marseille ? Oui une soirée Grease en plein air sur le port de Marseille avec toi Marjo !!

SERMENT

«Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS	22
I. INTRODUCTION	23
1. Le syndrome de Turner	23
1.1. Généralités.....	23
1.2. Manifestations cliniques.....	24
1.3. Insuffisance ovarienne.....	26
1.4. Aspects génétiques	26
1.5. Principes généraux de la prise en charge	28
1.6. Prise en charge de l'insuffisance ovarienne	28
2. La préservation de la fertilité féminine	30
2.1. La réserve ovarienne	30
2.2. Paramètres de la réserve ovarienne	33
2.3. Concept de préservation de la fertilité.....	34
3. Préservation de fertilité dans le syndrome de Turner.....	40
3.1. Fertilité spontanée	40
3.2. Grossesse et syndrome de Turner.....	40
3.3. Cryoconservation de tissu ovarien	41
3.4. Cryoconservation ovocytaire.....	42
3.5. Cryoconservation embryonnaire	42
3.6. Le don d'ovocytes	43
3.7. Synthèse	43
3.8. Objectifs de l'étude	44

II. ARTICLE	45
Abstract	46
Introduction	47
Objectives.....	48
Materials and methods	48
Results	49
Discussion	51
Conclusion.....	53
Compliance with ethical standards.....	53
Declaration of interest link.....	53
Bibliography.....	54
Tables	58
III. CONCLUSIONS GÉNÉRALES	62
BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE	67

ABRÉVIATIONS

ST : Syndrome de Turner

IOP : Insuffisance ovarienne prématurée

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ORL : Oto-rhino-laryngologie

HAS : Haute autorité de santé

FISH : Hybridation in situ en fluorescence

PCR : Polymerase chaine reaction

GH : Hormone de croissance

DS : Déviation standard

FSH : Hormone folliculo-stimulante

AMH : Hormone anti-müllérienne

CFA: Compte des follicules antraux

LH : Hormone lutéinisante

FIV : Fécondation in vitro

PF : Préservation de la fertilité

GnRH : Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires

AMP : Assistance médicale à la procréation

HCG : Hormone chorionique gonadotrope

HTA : Hypertension artérielle

ASI : Aortic size index

I. INTRODUCTION

1. Le syndrome de Turner

1.1. Généralités

Le ST est une anomalie chromosomique liée à l'absence totale ou partielle d'un chromosome X. Si l'anomalie ne concerne pas toutes les cellules de l'organisme, on parle alors de ST en mosaïque (1). Ce syndrome a été évoqué pour la première fois par Ulrich en 1930 (2). Puis en 1938, Henry Turner a décrit un groupe de jeunes filles présentant toutes une petite taille, un cou palmé et un cubitus valgus (3). Mais c'est Ford en 1959 qui a découvert le lien entre ce syndrome et un caryotype 45,X0 (1).

Le ST touche 1/2500 naissances féminines (4). Il est en réalité plus fréquent mais il est responsable de nombreuses fausses couches spontanées plus ou moins précoces, passant alors inaperçu. C'est l'anomalie chromosomique la plus fréquente chez les filles (5).

Le diagnostic peut se faire à tout âge. Il existe un sous diagnostic et une découverte à un âge tardif entraînent un retard de prise en charge important. Un dépistage précoce par technique de génotypage quantitatif pourrait pallier à ce sous diagnostic (6).

In utéro certains signes d'appels échographiques peuvent amener à réaliser des explorations génétiques en cours de grossesse si les parents sont demandeurs. Les signes graves les plus fréquents sont un hygroma, une anasarque généralisée, des malformations cardiaques ou rénales, un retard de croissance intra utérin. L'hygroma est un signe assez spécifique du ST. Le diagnostic peut également se faire de façon fortuite lors d'une amniocentèse pour une autre raison.

À *la naissance*, l'une des anomalies la plus typique est le lymphodème des pieds et des mains, lié à une insuffisance des vaisseaux lymphatiques, il est en général transitoire. S'il persiste il est à l'origine d'anomalies unguéales. Les autres signes cliniques qui attirent l'attention sont une petite taille, une nuque épaisse avec un cou d'aspect palmé, des malformations du cœur gauche dont notamment une coarctation de l'aorte.

Dans l'enfance le diagnostic peut être évoqué devant un retard statural, avec ou sans caractéristique clinique évocatrice, des manifestations ORL, une malformation cardiaque.

Puis à l'adolescence et à l'âge adulte il peut être évoqué dans un contexte de déficit statural, de retard pubertaire, d'une aménorrhée primaire ou d'une infertilité (4).

1.2. Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques sont très hétérogènes parmi les patientes atteintes d'un ST, pouvant aller d'un phénotype sévère avec une dysmorphie majeure (monosomie X, isochromosome X) à un morphotype normal (caryotype en mosaïque ou délétion). Les filles porteuses d'un ST présentent dans la majorité des cas un retard statural et une IOP (7).

La petite taille est la caractéristique la plus fréquente, elle est présente dans 90% des cas. La plupart des fœtus Turner présentent un retard de croissance intra utérin. Puis la croissance est normale jusqu'à 2 ans. Ensuite il y a un déclin progressif de sa vitesse qui s'accroît à l'adolescence chez les patientes impubères en l'absence de la poussée de croissance pubertaire. Sans traitement, la taille moyenne des patientes porteuses d'un ST est inférieure de 2 DS par rapport à la population normale, elle est d'environ 20 cm de moins que les filles saines. La majorité des patientes présente alors un retard statural ainsi qu'un retard de la maturation osseuse (5,7).

Le risque de *mortalité cardiaque précoce* est majeur chez ces patientes, avec une réduction de l'espérance de vie de plus de 10 ans (8). Une patiente sur deux présente une anomalie cardiaque. Ces anomalies touchent essentiellement le cœur gauche, une bicuspidie de la valve aortique, une dilatation aortique, une coarctation de l'aorte. Des anomalies électrocardiographiques sont également fréquentes (9).

Le risque majeur est la dissection aortique entraînant le décès de 2 à 8 % des patientes. Le risque de dissection aortique est majeur chez les patientes enceintes. Un suivi cardiaque régulier avec évaluation du diamètre aortique par échographie et IRM cardiaque est essentiel (10).

Les patientes porteuses d'un ST sont exposées à un risque élevé d'apparition de *pathologies endocriniennes et auto-immunes*. Une équipe danoise a trouvé deux fois plus de pathologies auto-immunes chez les patientes turnériennes qu'en population générale, avec une forte association pour l'hypothyroïdie d'Hashimoto et le diabète de type I. *L'hypothyroïdie* touche 30% des patientes atteintes d'un syndrome de Turner. Et d'autant plus celles ayant un isochromosome du bras long du chromosome X.

Elles ont également un risque élevé de *diabète de type I*, ainsi qu'un profil lipidique avec risque de développer un *diabète de type II* (7).

Les pathologies digestives inflammatoires et la *maladie cœliaque* sont également plus fréquentes chez les patientes turnériennes (11).

Phénotype clinique particulier et autres malformations :

En lien avec des *anomalies osseuses* on retrouve un cubitus valgus, un cou et des jambes courtes, un thorax large avec des mamelons écartés.

Les possibles *anomalies de la face* comportent un microrétrognathisme avec une mâchoire supérieure sous-développée, un palais ogival, une dysocclusion, un épicanthus, des oreilles bas insérées.

Trente à quarante pour cent des patientes sont porteuses de *malformations rénales* (4,5,7).

Les *anomalies ophtalmiques* comme le strabisme et l'hypermétropie sont communes chez les patientes turnériennes, entraînant un risque d'amblyopie (12).

Les *anomalies ORL* (hypoplasie, malformation de la trompe d'Eustache, dysfonctionnement vélo palatin) sont fréquentes avec pour conséquences des otites moyennes aiguës à répétitions.

Les patientes présentent également une hypoacousie et une surdité qui augmente avec l'âge (4,5,7).

Sur le plan cognitif les patientes ont une capacité intellectuelle le plus souvent normale, sauf les patientes ayant un chromosome en anneau. Mais elles peuvent présenter des difficultés dans certains apprentissages. Ces difficultés sont liées à des troubles de la perception et de la coordination visuo-spatiale, des difficultés en mathématiques, des troubles de la mémoire et de l'attention. Dix pour cent vont nécessiter une scolarité spécialisée et une aide à l'âge adulte. Ces anomalies semblent plus importantes en cas de conservation de l'X paternel. Le phénotype cognitif ne semble pas lié à la présence d'une IOP mais au ST lui même (4,5,7).

Sur le plan socio-émotionnel les patientes peuvent présenter une diminution de l'estime de soi, souvent en lien avec le retard pubertaire. L'intégration sociale est variable et est améliorée par une prise en charge précoce. Elles peuvent également avoir des difficultés à entrer en contact avec autrui.

L'induction de la puberté à l'âge normal où elle devrait survenir permet d'améliorer l'estime de soi, l'adaptation sociale et l'initiation à la vie sexuelle (4,5,7).

1.3. Insuffisance ovarienne

L'**insuffisance ovarienne** est également retrouvée chez la majorité des patientes turnériennes (4).

In utéro, les fœtus Turner ont initialement un stock folliculaire normal jusqu'à 3 mois environ.

Mais elles vont naître avec un nombre beaucoup moins important d'ovocytes que les autres jeunes filles. En effet par un mécanisme inconnu il y a une accélération et une majoration de la décroissance folliculaire entraînant une fibrose du stroma.

Cette décroissance est plus ou moins sévère et il existe une grande diversité dans la symptomatologie. Cela peut être expliqué par une variabilité dans le pourcentage de cellules aneuploïdes au niveau des ovaires. Avec un caryotype en mosaïque au niveau de l'ovaire, plus le pourcentage de cellules 46,XX est élevé, plus les ovaires contiennent de follicules. Ils pourraient alors contenir assez d'ovocytes pour démarrer une puberté et une ménarche.

Le déficit peut survenir à différents moments, dans les premiers mois de vie chez une patiente porteuse d'une monosomie X ou plus tard chez une patiente porteuse d'une mosaïque. Ainsi 14% des patientes porteuses d'une monosomie X et un tiers de celles ayant un caryotype en mosaïque vont présenter un développement pubertaire. Puis environ 16% auront des ménarches et 2 à 5 % pourront avoir une grossesse spontanée. Il y a alors un risque important de fausses couches et d'anomalies chromosomiques congénitales.

Malgré tout, un déclin précoce de la fonction ovarienne est inévitable avec une aménorrhée secondaire. La quasi-totalité des patientes atteintes d'un ST vont présenter une insuffisance ovarienne prématurée avec un risque majoré d'ostéoporose (5,13,14).

1.4. Aspects génétiques

Le diagnostic de certitude se fait par la réalisation d'un **caryotype constitutionnel** à partir de liquide amniotique ou de villosités chorionales en anténatal, ou d'un prélèvement sanguin en postnatal.

Dans 50 à 60 % des cas il retrouve une monosomie **45,X0**. Dans environ 20 à 40% des cas il retrouve des formes en mosaïque (**45,X0, 46,XX**). La mosaïque peut n'être présente que dans les tissus avec des cellules sanguines ayant un caryotype normal, cela peut rendre le diagnostic plus compliqué. Les techniques d'hybridation in situ (FISH) ou de PCR

quantitative facilitent l'analyse de plus de cellules et permettent de détecter certaines mosaïques. Et dans 20% des cas le caryotype est **46,XX** avec une anomalie d'un des chromosomes X (chromosome X en anneau, délétions, translocation, isochromosome) (15).

La perte du X se fait pendant les premières méioses. Dans 60% des cas c'est le X paternel qui est perdu.

Il peut également exister dans 3 à 5% des cas des mosaïques 45,X0, 46,XY ainsi que des formes 46,XY avec anomalie du chromosome Y. Ces formes présentent un risque accru de gonadoblastome. La présence d'un chromosome Y doit impérativement entraîner la réalisation d'une gonadectomie (7).

Les manifestations cliniques du ST sont liées à l'absence du second chromosome X et à l'haplo-insuffisance de certains gènes situés sur ce chromosome. Les gènes impliqués sont des gènes qui échappent normalement à l'inactivation du second chromosome X (7). En situation normale, il y a deux chromosomes X dans chaque cellule chez les femmes et un seul chez les hommes. Le chromosome X comprend de nombreux gènes impliqués dans la croissance cellulaire. Pour compenser le fait qu'il y ait deux chromosomes X chez la femme, et équilibrer l'expression des gènes entre la femme et l'homme, il existe un mécanisme d'inactivation d'un des deux chromosomes X. Mais certains gènes, présents sur le chromosome X et sur le chromosome Y échappent physiologiquement à ce mécanisme. Les gènes de ces régions sont alors sous-exprimés dans le ST, et sont responsables de sa symptomatologie.

L'absence de certains gènes a été identifiée comme responsable de manifestations particulières chez les patientes présentant un ST.

La perte de gènes dans les régions **POF1 et POF2** situées sur le bras long du chromosome X serait impliquée dans l'IOP.

La **région POF1** serait impliquée dans les insuffisances ovariennes survenant après 24 ans. Elle contient notamment le gène **FMRI** prémuté dans le syndrome de l'X fragile ayant pour symptomatologie une IOP chez la femme.

La **région POF2** semble entraîner une insuffisance ovarienne plus précoce. Les gènes **RPS4X et DIAPH2**, présents dans cette région, semblent responsables.

De nombreux autres gènes qui sont situés en dehors de ces régions seraient également impliqués dans l'insuffisance ovarienne: **UBA1, DBX, ZFX, DFFRX** (15,16).

1.5. Principes généraux de la prise en charge

Etant donné les nombreuses pathologies rencontrées par les patientes atteintes d'un ST, la prise en charge doit se faire de façon **multidisciplinaire** (4). Comme vu précédemment les patientes porteuses d'un ST présentent de nombreuses comorbidités et une espérance de vie réduite de plus de 10 ans (8).

Lors du diagnostic initial, l'annonce doit se faire par un médecin spécialisé dans un centre agréé. Un examen clinique complet à la recherche de malformations ou de pathologies associées doit être réalisé. La patiente et sa famille doivent être informées des risques de petite taille et de développement de pathologies associées.

Le bilan complémentaire avec les différents examens de dépistage de ces pathologies doit être expliqué et une surveillance régulière doit également être mise en place.

Il est important que les patientes et leur famille puissent être accompagnées sur le plan psychologique par des professionnels ainsi que par le biais d'associations de patients (17,18).

Le traitement par GH permet d'accélérer la croissance des patientes atteintes d'un ST (19). Le traitement doit être introduit tôt, lorsque la taille est inférieure à moins 2 DS ou lorsqu'il existe une diminution importante de la vitesse de croissance, vers l'âge de 4 ans environ. La posologie est de 0,05 mg/kg/j en une injection sous cutanée quotidienne. Après 14 ans ou lorsque la vitesse de croissance devient inférieure à 2 cm/an le traitement peut être arrêté (4,5).

Les patientes porteuses d'un ST sont plus susceptibles de développer des pathologies endocriniennes. Une supplémentation en hormones thyroïdiennes est nécessaire en cas d'hypothyroïdie. Des règles hygiéno-diététiques doivent être appliquées si une intolérance glucidique est détectée.

Les malformations cardiaques peuvent nécessiter une prise en charge chirurgicale. Un suivi cardio-vasculaire est impératif.

Sur le plan ORL, un suivi est également indispensable, avec la mise en place éventuelle d'un appareillage auditif (4).

1.6. Prise en charge de l'insuffisance ovarienne

La majorité des jeunes filles turnériennes vont nécessiter une induction de la puberté. Seulement 14% des patientes porteuses d'une monosomie X et 33% de celles porteuses d'une mosaïque vont présenter une puberté spontanée (14).

La prise en charge consiste à suppléer l'insuffisance hormonale. Elle est indispensable chez les patientes présentant une insuffisance ovarienne. Les patientes ayant débuté une activité ovarienne doivent être surveillées et le traitement peut être initié plus tard si besoin. Une surveillance annuelle du taux de FSH à partir de 11 ans environ peut être proposée (20). Toutes celles pour qui la puberté ne débute pas doivent être supplémentées. Le traitement se fait en deux temps.

Dans un premier temps, l'initiation de la puberté, par l'administration d'œstrogènes avec apparition des caractères sexuels secondaires. Elle a un effet bénéfique sur l'estime de soi et l'insertion sociale (5,7).

L'initiation de la puberté doit mimer la puberté naturelle. Le traitement doit être débuté au moment de l'âge normal de celle-ci, en fonction toutefois du désir de la jeune fille. Puis les doses doivent être adaptées en fonction de la réponse de chaque patiente aux traitements.

Elle se fait par l'administration d'œstrogènes à petites doses (0,2 mg/j de 17-béta-œstradiol) pendant environ 2 ans, le temps que la période de croissance soit terminée. La surveillance se base sur l'apparition des caractères sexuels secondaires, l'âge osseux et la taille de l'utérus. Puis les doses sont augmentées progressivement pour atteindre les doses adultes (4).

La voie transdermique, par patch ou par gel est à privilégier (21).

Dans un second temps, le déclenchement des cycles :

Après 2 à 3 ans de traitement par œstrogènes, les progestatifs peuvent être ajoutés pour entraîner les cycles. A l'âge adulte le traitement substitutif se fait par 17-béta-œstradiol associé à un progestatif. Une pilule contraceptive avec de l'éthinyl-oestradiol peut aussi être prescrite en alternative, en respectant les contre-indications. Le traitement doit être poursuivi jusqu'au moins l'âge normal de la ménopause (4,5).

Les patientes porteuses d'un ST sont exposées à un risque d'ostéoporose. Le traitement substitutif joue un rôle essentiel dans la prévention des risques ostéoporotiques avec un impact positif sur la densité minérale osseuse. Celui-ci est plus efficace sur la densité osseuse lorsqu'il est introduit tôt. Le traitement hormonal substitutif serait supérieur à une contraception orale sur la densité osseuse. Malgré le traitement la minéralisation osseuse reste inférieure à la normale et les fractures plus fréquentes (22).

En l'absence d'IOP installée, une contraception doit être prévue s'il n'y a pas de désir de grossesse dans l'immédiat.

Sur le plan de l'insuffisance ovarienne exocrine, les éléments seront discutés dans la partie dédiée.

2. La préservation de la fertilité féminine

2.1. La réserve ovarienne

Les ovaires contiennent un nombre d'ovocytes déterminé dès la vie fœtale qui va ensuite diminuer jusqu'à la ménopause. Le stock ovocytaire est maximal à environ 6 millions chez le fœtus à 20 semaines intra-utérine. Puis il y a un phénomène d'apoptose progressive physiologique. Leur nombre va diminuer pour tomber à environ 600 000 à la naissance, puis 400 000 à la puberté. La décroissance s'accélère après 35 ans, pour arriver à moins de 1000 à la ménopause.

La réserve ovarienne est constituée d'ovocytes entourés de cellules, l'ensemble formant les follicules primordiaux. À chaque cycle certains follicules entrent en croissance, passant au stade primaire, secondaire puis antral. À ce stade, la croissance s'arrête, avant la puberté puis reprend à chaque ovulation de la puberté à la ménopause. Dans la vie d'une femme il se produit environ 400 ovulations, la majorité des follicules évoluant vers l'atrésie (16,23).

La durée de l'activité ovarienne dépend du stock folliculaire initial, la ménopause résulte alors d'une disparition programmée du stock de follicules ovariens (24). L'IOP est un épuisement du stock folliculaire ovarien avant l'âge physiologique de la ménopause (51 ans).

Tout ce qui peut diminuer le stock d'ovocytes peut alors entraîner une IOP. Trois phénomènes sont décrits : anomalie du stock folliculaire initial, diminution précoce de celui-ci ou blocage de la maturation folliculaire. Mais le mécanisme reste dans la majorité des cas non identifié (16).

L'IOP touche environ 1% des femmes et 0,1% des femmes sont concernés avant l'âge de 30 ans. Elle se retrouve parmi 10 à 28% des femmes ayant une aménorrhée primaire et parmi 4 à 18% des femmes ayant une aménorrhée secondaire (25).

Le diagnostic d'IOP est clinique devant une aménorrhée de plus de 4 mois associée à des taux de gonadotrophines élevées (FSH > 40 UI/L) sur deux prélèvements distincts à plusieurs semaines d'intervalle, avant 40 ans (16,23).

Les étiologies connues d'IOP peuvent être classées en plusieurs catégories :

- la iatrogénie
- les pathologies auto-immunes
- les anomalies constitutionnelles chromosomiques et génétiques (16,26)

Les traitements anticancéreux :

La chimiothérapie peut entraîner une IOP. À court terme elle induit une destruction des follicules en croissance et une aménorrhée. Cela peut être transitoire. L'effet sur les gonades dépend du type de traitement et de la dose. Il dépend aussi de l'âge auquel le traitement est administré. Le risque d'IOP augmente avec l'âge au traitement.

La radiothérapie avec irradiation du pelvis ou corps entier n'est pas non plus sans effet sur les gonades. Cet effet est également dose et âge dépendant. La transposition des ovaires en dehors du champ d'irradiation permet de diminuer le risque d'insuffisance ovarienne secondaire (16,23,27).

L'annexectomie bilatérale avant 40 ans est inévitablement une cause d'IOP. C'est également le cas pour les chirurgies itératives, et notamment celles en lien avec l'endométriose.

Les pathologies auto-immunes :

Le syndrome APECED est une maladie génétique rare, de transmission autosomique récessive, liée à des mutations du gène AIRE situé en 21q22.3. Elle associe principalement une candidose cutanéomuqueuse, une hypo-parathyroïdie et une insuffisance surrénalienne d'origine auto-immune. Une insuffisance ovarienne est présente chez 60% des femmes atteintes (28).

De nombreux liens ont été démontrés entre IOP et autres maladies auto-immunes comme l'insuffisance surrénalienne, les pathologies thyroïdiennes, le diabète de type 1, le lupus cutanéomuqueux. L'association d'une insuffisance surrénalienne, d'un diabète et d'une IOP a été décrite chez une patiente. L'association entre insuffisance surrénalienne et IOP est rapportée par plusieurs équipes (16,29).

Des anticorps anti-ovaires ont été identifiés chez des patientes atteintes d'IOP sans autre étiologie identifiée. D'autres auto-anticorps ont également été retrouvés sans que leur rôle n'ait été clairement identifié. De tout évidence, l'origine auto-immune est responsable dans certains cas d'IOP (16).

Les anomalies constitutionnelles chromosomiques et génétiques :

Les causes liées au chromosome X :

La Monosomie X est la cause la plus fréquente d'insuffisance ovarienne prématurée. Celle-ci fait partie de la triade phénotypique classique avec la petite taille et le cou palmé. Les gènes qui échappent normalement à l'inactivation du second chromosome X sont responsables de l'insuffisance ovarienne.

Un risque d'IOP a été décrit également en cas de *Trisomie X*.

Les anomalies structurelles du chromosome X comprennent les délétions, les translocations déséquilibrées et les iso-chromosomes. Les anomalies du bras long du chromosome X sont impliquées dans l'IOP. *Les délétions* touchant le bras long du chromosome X sont les plus fréquentes. *Les translocations*, quand elles ont lieu sur le chromosome X, ont un impact sur le maintien de la fonction ovarienne.

Prémutation du gène FMRI :

Le syndrome de l'X fragile est une maladie autosomique dominante dont la pénétrance est incomplète. La prémutation du gène *FMRI* est une augmentation instable du nombre de trinuécléotides CGG au-delà de la normale (entre 54 et 200) dans la région non codante du gène. Elle est responsable d'IOP chez les femmes et d'un retard mental chez les garçons.

D'où l'importance de rechercher les antécédents familiaux de retard mental. En effet la prémutation est retrouvée dans 2% des IOP isolées et dans 14% des cas familiaux.

Gène BMP15 :

Il code pour un facteur de différenciation et de croissance agissant sur les ovocytes et stimulant la folliculogénèse. Une mutation hétérozygote de ce gène a été retrouvée chez deux sœurs ayant une insuffisance ovarienne prématurée (15,16,23,28).

Les causes environnementales et virales sont négligeables.

2.2. Paramètres de la réserve ovarienne

L'AMH est sécrétée par la granulosa des follicules en croissance. Elle semble être un des meilleurs marqueurs biologiques évaluant la réserve ovarienne (30,31). Elle est supérieure aux autres marqueurs tels que l'œstradiol, la FSH ou l'inhibine. Sa valeur serait égale à celle du CFA (32). Son dosage peut être réalisé à n'importe quel moment du cycle et sa valeur ne dépend pas de la FSH ou de la LH ; il peut aussi être réalisé sous traitement hormonal. Si l'AMH semble liée au taux de réussite d'une FIV, elle ne semble pas prédire la survenue d'une grossesse sous FIV (33).

Le taux d'AMH est corrélé au taux de survenue de la puberté chez les enfants porteuses du ST (34,35). Elle permet d'évaluer la fertilité des patientes présentant une diminution de la réserve ovarienne. C'est un bon marqueur prédictif de la réponse ovarienne à la stimulation (36).

Le CFA réalisé traditionnellement en début de cycle permet d'étudier la réserve ovarienne. Hseih en 2001 a montré qu'il existe un lien entre le CFA et le nombre d'ovocytes recueilli en stimulation ovarienne. Il est le reflet des follicules primordiaux. Une diminution du CFA semble prédire une mauvaise réponse à la stimulation (37). L'apport de l'échographie 3D permet un gain de temps dans sa réalisation (33,38). Le CFA permet donc de prédire la réponse à la stimulation ovarienne. En effet il existe une relation entre le nombre de follicules antraux à J3 du cycle et le nombre d'ovocytes ponctionnés en préservation de la fertilité après stimulation (39).

L'AMH et le CFA sont égaux pour évaluer la réserve ovarienne.

2.3. Concept de préservation de la fertilité

Les progrès médicaux en termes de cryoconservation permettent de proposer une PF féminine. Si la préservation de gamètes masculins est maîtrisée depuis de nombreuses années, la préservation des ovocytes a été un réel défi.

La loi de bioéthique de 2004 intègre la PF dans le parcours de soins des patientes chez qui la fertilité risque d'être altérée :

«Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité». (40)

Si la PF a été pensée initialement pour les patientes atteintes de pathologies malignes devant recevoir des traitements gonadotoxiques (41), elle se développe actuellement dans toutes les autres situations où la fertilité risque d'être prématurément altérée (maladies génétiques, auto-immunes, intervention pelvienne à répétition). En effet il est devenu particulièrement important d'anticiper les situations où nous savons que la fertilité va être diminuée, pour permettre aux patientes d'envisager une parentalité « génétique ».

Un principe préventif consiste à réduire la survenue des IOP en agissant sur les facteurs de risques modifiables : chirurgie ovarienne, traitements oncologiques. La prise en charge comprend essentiellement le **traitement hormonal substitutif** et la **prise en charge de l'infertilité**. Il n'existe pas de traitement permettant de rétablir la fonction ovarienne et une fertilité normale.

Nous disposons de plusieurs techniques de PF :

- AMP avec la cryoconservation de cortex ovarien, ovocytaire et embryonnaire,
- méthode chirurgicale avec la transposition ovarienne,
- technique médicamenteuse avec les analogues de la GnRH.

Seules **la cryoconservation ovocytaire et la cryoconservation embryonnaire** après stimulation ovarienne ne sont plus considérées comme expérimentales, bien que les autres techniques soient réalisées en routine. Les méthodes qui vont être présentées ci-dessous n'assurent pas obligatoirement une grossesse future. Le don d'ovocytes et l'adoption doivent être évoqués.

Cryoconservation du tissu ovarien:

Cette technique consiste à congeler des follicules primordiaux en prélevant du cortex ovarien sous cœlioscopie. Le cortex est séparé de la médullaire puis congelé de façon lente. C'est une technique particulièrement adaptée pour les jeunes filles prépubères, ce qui la rend intéressante pour les jeunes filles présentant un ST.

Il n'y a pas besoin de stimulation ovarienne préalable et cela peut être fait en urgence à n'importe quel moment du cycle. Elle ne doit pas être réalisée après un certain âge en raison du déclin de la réserve ovarienne après 35 ans. Les critères d'Édimbourg ont été définis pour choisir les patientes susceptibles de recevoir ce traitement.

Il existe un risque de pertes de follicules par lésions liées à l'ischémie-reperfusion. Il y a également un risque d'altération de la réserve ovarienne, et les ovocytes doivent être maturés pour être utilisés. Ils peuvent être maturés in vivo après autogreffe de tissu ovarien, ou in vitro.

L'autogreffe de tissu ovarien se réalise en position orthotopique de préférence. En plus de la restauration de la fertilité, cette technique a pour avantage la réapparition de la fonction endocrine ovarienne (42,43). Une induction de la puberté a même été possible chez une patiente souffrant d'une drépanocytose homozygote et ayant subi une chimiothérapie en vue d'une greffe de moelle osseuse (44).

Depuis la première naissance en 2004 suite à la restauration de la fertilité après transplantation de tissu ovarien cryoconservé, de nombreuses grossesses ont également pu aboutir grâce à cette technique (45). En 2015 a eu lieu la première naissance après préservation de tissu ovarien pendant l'enfance. La cryoconservation de tissu ovarien avait été réalisée chez une patiente de 13 ans atteinte d'une drépanocytose qui devait recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Dix ans plus tard, 2 ans après la greffe de tissu ovarien, la patiente était enceinte spontanément (46).

Malheureusement il existe un risque majeur de réintroduction de la maladie pour certaines pathologies malignes. Le risque est particulièrement important en cas de leucémie. Il est cependant recommandé de proposer cette technique au vu de l'évolution attendue en termes de folliculogénèse in vitro.

La transplantation de cortex ovarien cryoconservé reste toujours à ce jour une technique expérimentale (42,43).

Cryoconservation ovocytaire :

En 1986 a eu lieu la première naissance après cryoconservation ovocytaire et FIV (42).

Elle nécessite que la patiente soit pubère et que la réserve ovarienne soit satisfaisante.

Depuis de nombreux progrès ont été faits, la technique maintenant utilisée est la vitrification ovocytaire (congélation très rapide jusqu'à -196°C). Cela évite la formation de lésions membranaires liées à la formation de cristaux de glace et permet une meilleure survie de l'ovocyte congelé. La vitrification ovocytaire est supérieure à la congélation lente en termes de qualité des ovocytes obtenus.

Avec la vitrification, la survie ovocytaire et le taux d'embryons obtenus sont les mêmes qu'avec des ovocytes non cryoconservés. Elle ne semble pas avoir de conséquences néfastes obstétricales et périnatales.

Cette technique, autorisée en France depuis 2011, est maintenant une référence en PF notamment en oncofertilité. Elle a en effet largement montré son efficacité. Mais la cryoconservation embryonnaire reste pour le moment la mieux étudiée. La cryoconservation ovocytaire a l'avantage de préserver la fertilité de la patiente en toute autonomie (47).

Le recueil ovocytaire avant congélation peut se faire après stimulation ovarienne et maturation in vivo. Lorsqu'une stimulation ovarienne ne peut pas être effectuée, on peut réaliser une maturation in vitro avant congélation.

La stimulation ovarienne permet l'obtention d'ovocytes matures.

Elle se déroule en plusieurs étapes :

- Maturation ovocytaire par administration de gonadotrophine et blocage de l'ovulation traditionnellement par antagoniste de la GnRH pour obtenir des follicules pré-ovulatoires de 16 à 22 mm.
- Puis déclenchement de l'ovulation par hCG ou agoniste de la GnRH qui est privilégié en préservation de la fertilité. Les agonistes de la GnRH sont utilisés préférentiellement dans cette situation car cela limite les hyperstimulations ovariennes. L'utilisation des agonistes de la GnRH montre un taux de succès plus faible qu'avec les HCG lors de la réimplantation immédiate de l'embryon, mais cela ne concerne pas la préservation de fertilité (48).
- Le prélèvement des ovocytes se fait ensuite par voie transvaginale 36 heures après le déclenchement de l'ovulation pour être congelés ou mis en fécondation in vitro.

La stimulation ovarienne réalisée en phase folliculaire ou lutéale, donne les mêmes résultats.

Le but est d'obtenir un maximum d'ovocytes matures sans entrainer de complications comme l'hyperstimulation ovarienne et de ne pas retarder le traitement ou aggraver la situation des patientes en oncofertilité. Pour cela les doses de gonadotrophines administrées sont adaptées à l'âge et à la valeur de l'AMH et au compte folliculaire ovarien.

La stimulation ovarienne a pour conséquence d'augmenter l'oestradiolémie de façon importante, contre-indiquant cette technique en cas de cancer du sein hormono-dépendant lorsque la tumeur est en place (43).

La stimulation ovarienne n'est pas toujours efficace chez les patientes dont la réserve ovarienne est altérée. L'ESHRE a établi des critères pour définir les patientes peu répondeuses.

Au moins deux des critères doivent être présents :

- un âge maternel avancé \geq à 40 ans ou tout autre facteur de risque de mauvaise réponse,
- un antécédent de mauvaise réponse (\leq 3 ovocytes recueillis avec un protocole standard de stimulation),
- une réserve ovarienne anormale (un compte folliculaire ovarien entre 5 et 7 ou une AMH en 0,5 et 1,1 ng/mL) (49).

Il est alors préféré de prélever le follicule dominant lors de cycles modifiés semi naturels. Cette technique est intéressante pour les patientes chez qui la stimulation ovarienne est contre-indiquée (43).

Maturation in vitro :

Elle consiste à prélever des follicules antraux à partir des complexes cumulo-ovocytaires et à les faire maturer dans un milieu contenant FSH, LH et albumine pendant 24 à 48 heures. Lorsqu'ils sont en métaphase II ils peuvent alors être cryoconservés ou fécondés pour former un embryon.

Cette méthode a aussi l'avantage de pouvoir être réalisée en urgence à n'importe quel moment du cycle sans prendre le risque d'une hyperstimulation ovarienne.

Cependant les résultats en termes de naissances sont moindres par rapport à l'utilisation d'ovocytes obtenus après maturation in vivo.

Cette technique est toujours estimée comme expérimentale pour l'*American Society for Reproductive Medicine* bien qu'elle ne semble pas entraîner plus d'anomalies fœtales et néonatales par rapport à la stimulation ovarienne (43).

Cryoconservation embryonnaire :

Elle offre plus de chances de succès en PF que la cryoconservation ovocytaire. Ses résultats semblent comparables en PF et en AMP, avec autant de réussite après transfert d'embryons congelés ou frais et un taux de grossesse de 22,3% d'après le rapport de l'Agence de

Biomédecine de 2017 (50). La cryoconservation embryonnaire pose un problème éthique en cas de séparation du couple ou de décès d'un des membres du couple (42).

Analogues de la GnRH et transposition ovarienne

Il existe des méthodes de PF en pré-thérapeuthique, avant un traitement gonadotoxique.

L'administration d'**analogues de la GnRH** pendant un traitement gonadotoxique permettrait de protéger les ovaires. Mais son efficacité n'est pas bien démontrée et les résultats sont discordants.

La **transposition ovarienne** consiste à déplacer les ovaires en dehors du champ d'irradiation si une radiothérapie pelvienne ou abdominale doit être réalisée. Malheureusement cette technique peut échouer (43).

Différentes techniques s'offrent donc aux patientes qui nécessitent une PF. De nombreux critères sont à prendre en compte dans la démarche thérapeutique : l'âge, la pathologie, les traitements envisagés, le degré d'urgence, le statut pubertaire, la réserve ovarienne, la présence d'un partenaire, la possibilité d'une atteinte ovarienne, le choix de la patiente. Plusieurs techniques peuvent être associées pour maximiser les chances de réussite. Les patientes doivent être informées sur les risques d'échec.

3. Préservation de fertilité dans le syndrome de Turner

3.1. Fertilité spontanée

Il existe une décroissance accélérée de la réserve ovarienne chez les patientes porteuses d'un ST.

Celle-ci peut survenir à différents moments, dans les premiers mois de vie chez une patiente porteuse d'une monosomie X ou plus tard chez une patiente porteuse d'une mosaïque. Ainsi parmi les jeunes filles Turner, 14% des patientes porteuses d'une monosomie X et 1/3 de celles ayant un caryotype en mosaïque vont présenter un développement pubertaire. Puis environ 16% auront des ménarches (14).

Les grossesses spontanées surviennent essentiellement chez les patientes porteuses d'un ST en mosaïque. Une étude suédoise sur 482 patientes a retrouvé un taux de 4,8% de grossesses spontanées (51). Une étude rétrospective multicentrique française réalisée sur 321 patientes porteuses d'un ST a retrouvé un taux de grossesse spontanée de 5,6% (52).

3.2. Grossesse et syndrome de Turner

Lorsqu'il y a une grossesse spontanée, il existe un taux élevé, dans un cas sur deux environ, de fausses couches, d'anomalies chromosomiques et de malformations. Le risque d'aneuploïdie n'étant pas négligeable, des tests anténataux ou un diagnostic pré-implantatoire en cas de prise en charge en médecine de la reproduction devraient être proposés (14,53).

Les patientes turnériennes enceintes sont plus exposées au risque d'HTA, de prématurité et de petit poids de naissance. Elles présentent également un plus haut risque de désordre thyroïdien, d'obésité et de diabète. L'augmentation du débit cardiaque pendant la grossesse peut aggraver la situation chez les patientes turnériennes porteuses de malformations cardiaques notamment du cœur gauche, avec un risque majeur de dissection aortique (54,55). Ce dernier est estimé à environ 2%. Les patientes doivent être évaluées en amont et suivies tout le long de leur grossesse par un cardiologue. L'IRM cardiaque permet une évaluation précise du diamètre aortique ajusté à la taille de la patiente (ASI). Une valeur d'ASI > 2,5 cm/m² est une contre-indication formelle à la grossesse. Le risque de dissection aortique persiste en post-partum (20%). Une évaluation spécialisée avant la grossesse est nécessaire et un suivi pluridisciplinaire tout le long de celle-ci et en post-partum est indispensable lorsqu'une grossesse est envisagé (10,55,56).

Malgré ces grossesses spontanées, un déclin précoce de la fonction ovarienne est inévitable avec une aménorrhée secondaire. La quasi-totalité des patientes atteintes d'un ST vont présenter une IOP (54).

La prise en charge de l'infertilité a donc une place importante dans leur parcours de soins. Pour cela il est important de surveiller l'évolution de la réserve ovarienne des patientes. L'AMH est un des meilleurs marqueurs de la réserve ovarienne (30). Il peut exister un taux détectable chez les patientes porteuses d'un ST, avec des valeurs corrélées au degré de mosaïque de ces patientes (34). En effet, certaines jeunes filles turnériennes semblent avoir un taux résiduel d'ovocytes à la naissance et dans l'enfance. Il est alors important de pouvoir les identifier tôt pour qu'elles puissent bénéficier d'une PF.

Les avancées en PF ont amélioré les chances d'obtention d'une grossesse avec ses propres ovocytes pour les patientes atteintes d'un ST. Mais la réussite de ces traitements n'est possible que si les patientes sont évaluées assez tôt par un spécialiste en médecine de la reproduction en raison de la diminution parfois très précoce de leur réserve ovarienne. Pour cela le diagnostic doit être fait le plus tôt possible, et la réserve ovarienne doit être surveillée régulièrement. Nous disposons de moyens pour évaluer et suivre la réserve ovarienne de ces jeunes filles. Cette préservation de fertilité peut alors se faire au moment le plus opportun en suivant notamment les taux d'AMH. Cela permet parfois d'attendre que la patiente soit la plus mature possible sur les plans physique et psychologique pour envisager une cryoconservation ovocytaire par exemple. Devant la chute de la réserve ovarienne précoce il n'est pas recommandé d'attendre pour une préservation de la fertilité. Pour les patientes ayant déjà perdu leur fonction ovarienne, le don d'ovocytes, l'accueil d'embryon et l'adoption sont les solutions proposées (54).

3.3. Cryoconservation de tissu ovarien

Hreinsson et al ont montré que l'on retrouve des follicules dans les ovaires des adolescentes turnériennes quand il existe une mosaïque notamment, mais rarement chez les patientes 45 X0 (57,58). Quelques cas de cryoconservation de cortex ovarien ont été rapportés (59).

Un cas de maturation in vitro après cryoconservation de tissu ovarien chez une patiente porteuse d'un ST a effectivement été décrit (60). Mais le potentiel de ces ovocytes maturés in

vitro n'est pas connu. Comme la réserve ovarienne est altérée chez les patientes Turner il est conseillé de préserver un maximum de tissu ovarien.

La cryoconservation ovarienne est donc intéressante chez les jeunes filles turnériennes prépubères dont la réserve ovarienne n'est pas encore totalement épuisée mais en déclin rapide. Cette technique est aussi intéressante chez les patientes pour lesquelles la stimulation ovarienne n'est pas envisageable (54,58).

3.4. Cryoconservation ovocytaire

Même chez les patientes ayant débuté une puberté, la réserve ovarienne risque de s'épuiser rapidement, il est alors important de pouvoir préserver leur fertilité (54).

Dans ces cas la **stimulation ovarienne** en vue d'une **cryoconservation ovocytaire** s'envisage. Quelques cas de cryoconservation ovocytaire après stimulation ovarienne ont été décrits chez des adultes présentant un ST ainsi que chez des adolescentes en période de péripuberté (61,62). Une équipe a décrit de façon précise le profil génétique des ovocytes cryoconservés après stimulation ovarienne chez une patiente de 25 ans porteuse d'un ST en mosaïque avec des résultats rassurants (59).

Mais si la vitrification ovocytaire est largement répandue en oncofertilité et n'est plus considérée comme expérimentale, peu de données existent chez les patientes porteuses d'un ST. Pourtant la cryoconservation ovocytaire semble être l'une des possibilités les mieux adaptées aux jeunes filles turnériennes post-pubères et assez matures pour supporter une stimulation ovarienne. Cette technique implique une évaluation psychologique et une évaluation des comorbidités notamment cardiaques en amont (54).

3.5. Cryoconservation embryonnaire

Cette technique réservée aux patientes en couple avec un projet parental n'apparaît pas la plus adaptée chez les jeunes patientes porteuses d'un ST. La première raison est l'absence de partenaire en période pré ou péripubertaire, moment le plus opportun pour réaliser la PF (en raison du déclin rapide de la réserve ovarienne). Etant donné la variabilité phénotypique du ST nous ne pouvons pas exclure totalement cette méthode qui pourrait convenir à certaines patientes. La deuxième raison est le problème de la normalité génétique des embryons conservés après fécondation, le diagnostic pré-implantatoire a son intérêt dans cette situation.

La cryoconservation embryonnaire est donc conseillée pour les patientes dont la réserve ovarienne a été maintenue jusqu'à l'âge adulte et qui ont un partenaire (54).

Si ces nouvelles techniques révolutionnent la fertilité chez les patientes Tuner, cela peut parfois susciter des problèmes éthiques. Une équipe a réalisé une cryoconservation ovocytaire chez une mère en vue d'une utilisation future chez sa fille porteuse d'un ST (63). La qualité des ovocytes recueillis n'est pas établie. Le risque de transmission d'aneuploïdie est important. Le diagnostic pré-implantatoire doit alors être discuté avant l'utilisation des embryons engendrés.

3.6. Le don d'ovocytes

Lorsqu'aucune technique de préservation de fertilité ne peut être réalisée, **le don d'ovocytes** est proposé. Il permet une réussite quasi identique aux autres indications de don d'ovocytes. Le taux de fausses couches est légèrement plus élevé. Cette différence pourrait être liée à l'hypoplasie utérine que présente les patientes porteuses d'un ST, ou, à une diminution de la réceptivité de leur endomètre (58). Cette technique semble diminuer le risque d'anomalie chromosomique (51).

3.7. Synthèse

Dans le but d'obtenir une grossesse, il existe plusieurs méthodes de préservation de la fertilité bien connues dans le cadre de l'oncofertilité. Ces techniques s'adaptent aux patientes porteuses d'un ST en fonction de plusieurs éléments notamment leur âge, l'évaluation de leur réserve ovarienne avec l'AMH, le souhait des patientes et leur situation familiale.

Nous nous orientons vers une préservation de cortex ovarien chez les patientes prépubères, ou, chez les patientes qui ne sont pas prêtes pour une stimulation ovarienne.

Pour les patientes postpubères, ayant une réserve ovarienne suffisante pour avoir des cycles, la cryoconservation ovocytaire voire la cryoconservation embryonnaire (patientes en couple) sont plus adaptées.

Lorsque la situation n'est pas anticipée ou que le déclin de la réserve ovarienne est trop rapide, le don ovocytes peut être proposé aux patientes (58).

3.8. Objectifs de l'étude

La littérature à propos de la PF chez les patientes porteuses d'un ST est pauvre. Il n'y a pas de naissance rapportée après PF chez les patientes porteuses d'un syndrome de Turner. Une naissance est décrite après allogreffe de tissu ovarien entre deux sœurs jumelles porteuses d'un ST en mosaïque (64).

Nous souhaitons montrer que ces techniques sont possibles et efficaces chez les patientes porteuses d'un ST et leur permettent d'envisager une grossesse.

II. ARTICLE

Fertility preservation in patients with Turner syndrome, a series of 18 cases

Marine Ohresser¹, Jocelyn Germain², Olivier Morel³, Catherine Diligent², Isabelle Koscinski²,
Mikaël Agopiantz^{1 2*}

¹ Service de Gynécologie Médicale, CHRU de Nancy, Université de Lorraine, Nancy, France

² Service de médecine de la Reproduction, CHRU de Nancy, Université de Lorraine, France

³ Service de Gynécologie Obstétrique, CHRU de Nancy, Université de Lorraine, France

* Corresponding author:

Dr. Mikaël AGOPIANTZ

Service de Médecine de la Reproduction, CHRU de Nancy

10, avenue Dr. Heydenreich

54 000 Nancy, France

E-mail : m.agopiantz@chru-nancy.fr

Tel : +33 3 83 34 44 26

Abstract

Objectives: Demonstrate the value and success of fertility preservation (FP) management in patients with Turner syndrome (TS) treated at Nancy University Hospital, Reproductive Medicine Department.

Type of study: Retrospective study performed on all patients addressed admitted at Nancy University Hospital, Reproductive Medicine Department between 2006 and 2019.

Sample: 18 patients with TS referred to Nancy University Hospital

Synthesis: Among the 18 patients with TS, sixty on percent able to receive fertility preservation care. Three patients had an ovarian cortex cryopreservation and eight patients had an oocyte vitrification. Ovarian stimulation was successful in 87.5 percent of cases. The number of mature oocytes obtained was from 0 to 18 per patient in all. Six embryos were kept for the patients who had a partner. The ovarian stimulation have been unsuccessful for only one patient.

Main criteria: Number of patients admitted for fertility preservation, number of ovarian cortexes cryopreserved, number of oocytes vitrified, and number of embryos cryopreserved.

Conclusion: Fertility preservation is expanding and the cases of patients with TS deserves a particular attention due the scarcity of related scientific literature. Ovarian cortex cryopreservation, oocyte vitrification and embryo cryopreservation bring a hope of parenting for these patients. FP has been realised in sixty one percent of the cases treated in our Department of Reproductive Medicine at Nancy University Hospital. Ovarian stimulation was successful in 87.5 percent of cases.

Key words: Turner syndrome; fertility preservation; oocyte vitrification; cryopreservation of ovarian tissue; embryo cryopreservation

Introduction

TS is the most common chromosomal abnormality in women with an incidence of 1 in 2,500 female births (1,2). It is characterized by a complete or partial deficit of the second sex chromosome X (3). When the deficit is partial, we speak of mosaic TS. H. Turner described in 1938 the phenotype characteristic of a group of women with short stature, webbed neck and cubitus valgus (4). The clinical manifestations are very heterogeneous among patients with TS, which can range from a severe phenotype with major dysmorphia (monosomy X, isochromosome X) to a normal morphotype (mosaic karyotype or deletion). In the majority of cases, Turnerian patients suffer from delay in their stature and early ovarian failure (5,6).

In utero, fetus with a Turner karyotype initially have a normal follicular stock up to approximately 3 months (7). But they will be born with a much lower number of oocytes than other young girls (8). By an unknown mechanism, there is a major acceleration in the decrease of follicles leading to fibrosis of the stroma and a transformation of the ovaries into fibrous strips (7,9,10). Among young girls with TS, 30% will develop puberty, about 16% will have menarche and 2 to 5% will have a spontaneous pregnancy (11,12). However, an early decline in ovarian function is inevitable with secondary amenorrhea. Almost all patients with TS will then develop premature ovarian failure (8).

For the purpose of pregnancy, and when conditions allow, fertility preservation techniques can be offered to patients with TS before their ovarian reserve is depleted.

The **cryopreservation of ovarian tissue** is one of the possible techniques of interest in prepubertal patients such as young Turnerian girls (13). One case of in vitro maturation after cryopreservation of ovarian tissue in a patient with Turner's syndrome has indeed been reported (14).

In patients who have started puberty, ovarian stimulation for **oocyte vitrification** is to be considered. In 1999, the first birth after oocyte vitrification took place (15). Since then, this technique has been the benchmark in terms of fertility preservation in oncofertility (16). It has been described in adults with Turner syndrome as well as in adolescent girls during the peripubertal period (17–20). Oocyte cryopreservation seems to be one of the most suitable possibilities for young Turnerian girls who have presented their menarche.

Embryo cryopreservation is possible as far as the patient's ovarian reserve has been sufficient to last into adulthood and when the patients have a partner. The results of embryo cryopreservation seem to be comparable in fertility preservation and in medically assisted procreation, with the same success after transferring a frozen or fresh embryo, with a pregnancy rate of 23.8% (15,21).

When the ovarian reserve is unfortunately exhausted and these aforementioned options are not possible, egg donation and adoption are the remaining options for women with TS wanting a child in France. **Oocyte donation** pregnancy rates for women with TS are similar to other indications of oocyte donation (22,23)

Our department therefore became interested reviewing fertility preservation techniques proposed to patients with TS.

Objectives

The objective is to show the interest and the success of fertility preservation management in patients with TS at Nancy University Hospital, Reproductive Medicine Department.

The success of ovarian stimulation is evaluated on the number of oocytes collected. A good response is considered when a minimum of 4 oocytes were cryopreserved according to the Bologna criteria for poor response (24).

Materials and methods

The study concerns patients with Turner syndrome referred to Nancy Hospital University, Reproductive Medicine Department between 2006 and 2019. Out of a cohort of 18 patients with TS from our département, 11 requested PF (8 by oocyte vitrification and 3 by ovarian tissue cryopreservation).

Prerequisites for admission and for inclusion in study:

The data were collected about the 18 women who were referred to Nancy University Hospital. The patients and their families were assessed psychologically. So that they are properly informed and prepared. Patients' cardiac condition were assessed. In fact, TS in women is often associated with types of cardiac deficiencies which contraindicates pregnancy.

Treatment protocol :

For patients who have had **ovarian tissue cryopreservation**:

They had a laparoscopy under general anesthesia. Patients with TS having an impaired ovarian reserve, it is important to cryopreserve as much ovarian tissue as possible. The removed ovarian cortex was then frozen.

For patients who received **ovarian stimulation** before oocyte vitrification or embryo cryopreservation:

Ovarian stimulation was performed according to the antagonist protocol, by injections of gonadotrophin and blocking of spontaneous ovulation by injection of an antagonist (Cetrotide, Orgalutran). Ovulation was then triggered artificially by administration of HCG (Ovitrelle®) or analogue of GnRH (Decapeptyl®).

The patients were monitored by ultrasound examination and biological analysis of blood samples (hormonal dosages of progesterone, estradiol and LH) to adapt the treatments and decide when the ovulation should be triggered, thereby avoiding the risk of hypo or hyper responses to stimulation.

A personalized protocol, adapted to the characteristics of the patient is among the recommendations making it possible to avoid this latter risk.

The cumulus-oocyte complexes were retrieved by puncture approximately 36 hours after the onset of ovulation. Oocytes which had reached the stage of meiosis II were selected. If the patient had a desire for immediate pregnancy with the presence of a partner, in vitro fertilization was carried out at the same time. Otherwise, extracted oocytes were frozen by the oocyte vitrification method and future in vitro fertilization after thawing when the patient expresses her desire for pregnancy.

Results

The retrospective cohort was carried out on the basis of 18 patients with TS referred to Nancy Maternity University Hospital, Reproductive Medicine Department between 2006 and 2019. Characteristics of these patients are summarized in table 1.

Forty-four percent of the patients presented of a monosomy 45, X0. This corresponds to the usual distribution of karyotypes in patients with TS. The age of the patients at the time of their admission ranged from 13 to 41 years. The BMI of the patients was calculated between 21

and 44 kg / m². One patient smoked. AMH was available for 15 of them, with a value > 0.5 ng / mL for 5 of them. A satisfactory number of follicles during the ovarian follicle count under ultrasound was found in 13 patients. FSH values were very variable ranging from 0 to 44.5 mIU / L as were LH values ranging from 0 to 87 mIU / L.

In total, among the 18 patients with a ST referred to the department of Reproductive Medicine at MRUN:

Sixty one percent of the patients referred to the department were able to benefit from FP. Eleven patients underwent FP, three patients underwent cryopreservation of the ovarian cortex and eight patients underwent ovarian stimulation followed by oocyte vitrification or embryonic cryopreservation according to their particular situation. It is described in the flow chart 1.

Outcomes of ovarian stimulation are shown in table 2. FP was a success for all these patients except one. Among the patients in whom ovarian stimulation was undertaken, oocyte conservation could be achieved in 87.5%. The ovarian stimulation was unsuccessful for one of the patients.

For the eight patients who received an antagonistic ovarian stimulation protocol, the number of attempts was 1 to 8 per patient. The total doses of gonadotropin used ranged from 1,650 to 4,400 IU per stimulation depending on the patients. The peak of estradiol ranged from 294 to 3,933 pg / mL. The puncture was performed between the twelfth and the sixteenth day. The number of mature oocytes obtained was from 0 to 18 per patient in all. Two embryos were kept for 3 patients who had a partner.

Out of the 7 patients in whom ovarian stimulation was successful: six patients presented with mosaic Turner syndrome and 1 patient presented with a karyotype 45, X0. The patient whose stimulation was unsuccessful had a full monosomy X. Ovarian stimulation has been successful in all patients with mosaic Turner syndrome.

Oocyte puncture was successful from the first puncture for 6 patients. The first puncture was a failure for 2 patients.

The success of oocyte vitrification does not necessarily seem to be better when the AMH is greater than 1.5 ng / mL as shown in the graph 1. Oocyte vitrification was still effective in a patient with an AMH of 0.8 ng / mL.

Seven patients were unable to access fertility preservation :

- One patient was contraindicated for pregnancy due to a coarctation of the aorta.
- One patient was unfit for FP due to an already installed end-stage ovarian failure.
- Five other patients did not wish to receive FP.

These cases are not fertility preservation failures, but absence of treatment due to a contraindication, late diagnosis or lack of interest in following treatment.

Discussion

The vast majority of patients with Turner syndrome will develop ovarian failure. Preservation of fertility in these patients is therefore possible when the ovarian reserve allows, especially in patients with mosaic Turner syndrome but not only.

This study involves a small number of patients. Not all data was available. But it encourages the FP treatments by ovarian tissue cryopreservation, oocyte vitrification or embryo cryopreservation in patients with Turner syndrome. In fact, sixty one percent of the patients referred to the department were able to benefit from FP and ovarian stimulation was successful in 87.5 percent of cases. These results are comparable to the study by Vikram Sinai Talaulikar from University College London Hospital (25).

Ovarian stimulation requires a prior psychological and cardiological evaluation of the patients. The end goal is to enable these patients with early ovarian failure to achieve a pregnancy.

Oocyte vitrification after ovarian stimulation must be carried out before the patient presents a too advanced ovarian insufficiency. A young age at diagnosis greatly improves the potential for this treatment. It is all the subtle difficulty of this care, to offer a preservation of fertility to young adolescents who do not yet feel the desire for motherhood. Although oocyte

vitrification and embryo cryopreservation are no longer considered experimental techniques, there is a need for further research in patients with early ovarian failure, especially in women with TS. Ovarian cryopreservation is still considered an experimental procedure but should not be excluded as progress is expected in the field of in vitro folliculogenesis.

The fact that one patient could not be treated due to a cardiac contraindication reminds us of the importance of cardiac evaluation in Turnerian patients. In fact, half of the Turnerian patients have a malformation (26,27). These anomalies mainly affect the left heart, 34% of patients have a bicuspid aortic valve, 42% have an aortic dilation, and 41% have a coarctation of the aorta. The major risk is aortic dissection resulting in the death of 2 to 8% of patients (27). This risk of aortic dissection is greatest in pregnant patients (28).

If advances in fertility preservation give hope for parenting to patients with Turner syndrome, the risks associated with pregnancy in Turnerian patients must be kept in mind. Pregnant Turnerian patients' fetus have a high rate of miscarriages, chromosomal abnormalities and malformations in about one in two cases (11,29,30). This is why antenatal tests or a pre-implantation diagnosis in the case of reproductive medicine treatment should be offered. The pre-implantation diagnosis is indicated when one or both members of the couple are carriers of either a chromosomal structural modification, an abnormality in chromosomes count, or if they are at risk of transmitting a monogenic disease (31). Pre-implantation diagnosis is performed on a biopsy of one to two cells from embryos at the third day post in vitro fertilization. Such pre-implantation diagnosis should be prescribed to patients with TS. Only 5 medical centers in France are able to perform these tests.

Pregnant Turnerian patients are more at risk of high blood pressure, prematurity and low birth weight (22,23,32,33).

They also present a higher risk of thyroid disorder, obesity, diabetes (34). Increased cardiac output during pregnancy may worsen the situation in Turnerian patients with heart defects, especially of the left heart, with a major risk of aortic dissection (35).

The risk of mortality from aortic dissection is estimated at 2% (28,32,36–39). They must therefore be evaluated upstream and followed throughout their pregnancy by a cardiologist. Cardiac MRI allows a precise evaluation of the aortic diameter, an aortic diameter adjusted to

the size (ASI aortic size index) of the patient $> 2 \text{ cm} / \text{m}^2$ is a formal contraindication to pregnancy (28,40)The risk of aortic dissection persists postpartum in 20% of the cases (28).

A specialized evaluation before pregnancy is necessary as well as a multidisciplinary follow-up throughout the pregnancy and post-partum is essential when a pregnancy is envisaged.

Conclusion

Fertility preservation is in full expansion and deserves special attention in populations such as patients with Turner syndrome for whom scientific literature is scarce. In fact, the majority of patients will present premature ovarian failure. Oocyte vitrification appears to be effective as a method of fertility preservation in these patients with 87.5% success rate in our study.

It would be interesting to continue this study to find out if this fertility préservation can result in pregnancies and then live births.

Compliance with ethical standards

This project is a project within the legislative framework of so-called "non-interventional" research (Article R1121-2 of the CSP).

Declaration of interest link

The authors do not claim to have any links of interest.

Bibliography

1. Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Århus, Denmark. *Hum Genet.* 1991 Jan 1;87(1):81–3.
2. Benn PA. Prenatal Diagnosis of Chromosomal Abnormalities through Amniocentesis. In: *Genetic Disorders and the Fetus* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2010. p. 194–272. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781444314342.ch6>
3. Ford CE, Jones KW, Polani PE, De Almeida JC, Briggs JH. A SEX-CHROMOSOME ANOMALY IN A CASE OF GONADAL DYSGENESIS (TURNER'S SYNDROME). *The Lancet.* 1959 Apr 4;273(7075):711–3.
4. H.H. Turner Classic pages in obstetrics and gynecology by Henry H Turner. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*, vol. 23, pp. 566–574, 1938 *Am J Obstet Gynecol*, 113 (1972), p. 279.
5. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *The Lancet.* 2001;358(9278):309–14.
6. Pinsker JE. Turner Syndrome: Updating the Paradigm of Clinical Care. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun 1;97(6):E994–1003.
7. Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec.* 1966 Jul 1;155(3):369–83.
8. Reindollar RH. Turner syndrome: contemporary thoughts and reproductive issues. *Semin Reprod Med.* 2011;29(4):342,352.
9. Modi DN, Sane S, Bhartiya D. Accelerated germ cell apoptosis in sex chromosome aneuploid fetal human gonads. *Mol Hum Reprod.* 2003 Apr 1;9(4):219–25.
10. 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.
11. Spontaneous Pubertal Development in Turner's Syndrome Anna Maria Pasquino Franca Passeri Ida Pucarelli Maria Segni Giovanna Municchi *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 82, Issue 6, 1 June 1997, Pages 1810–1813, <https://doi.org/10.1210/jcem.82.6.3970>.
12. Bernard V, for CMERC Center for Rare Disease, Donadille B, for CMERC Center for Rare Disease, Zenaty D, for CMERC Center for Rare Disease, et al. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod.* 2016 Feb 13;31(4):782–8.
13. Wallace WHB, Kelsey TW, Anderson RA. Fertility preservation in pre-pubertal girls with cancer: the role of ovarian tissue cryopreservation. *Fertil Steril.* 2016 Jan 1;105(1):6–12.

14. 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.* 2007 Dec 2;23(2):336–9.
15. Cardozo ER, Thomson AP, Karmon AE, Dickinson KA, Wright DL, Sabatini ME. Ovarian stimulation and in-vitro fertilization outcomes of cancer patients undergoing fertility preservation compared to age matched controls: a 17-year experience. *J Assist Reprod Genet.* 2015 Apr;32(4):587–96.
16. Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, Martínez M, Carmona L, Pellicer A. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertil Steril.* 2013 Jun 1;99(7):1994–9.
17. Kavoussi S, Fisseha S, Smith Y, Smith G, Christman G, Gago L. Oocyte Cryopreservation in a woman with mosaic turner syndrome - A case report. *J Reprod Med.* 2008;53:223–6.
18. 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 1;27(6):342–6.
19. 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;94(2):753.e15-753.e19.
20. Balen A, Harris S, Chambers E, Picton H. Conservation of fertility and oocyte genetics in a young woman with mosaic Turner syndrome. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2010 Jan 1;117(2):238–42.
21. <https://rams.agence-biomedecine.fr/principaux-chiffres-de-lactivite-damp>.
22. Bodri D, Vernaev V, Figueras F, Vidal R, Guillén J, Coll O. Oocyte donation in patients with Turner's syndrome: A successful technique but with an accompanying high risk of hypertensive disorders during pregnancy. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2006 Apr 1;21:829–32.
23. Foudila T, Söderström-Anttila V, Hovatta O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. *Hum Reprod.* 1999 Feb 1;14(2):532–5.
24. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria†. *Hum Reprod.* 2011 Apr 19;26(7):1616–24.
25. Talaulikar VS, Conway GS, Pimblett A, Davies MC. Outcome of ovarian stimulation for oocyte cryopreservation in women with Turner syndrome. *Fertil Steril.* 2019;111(3):505–9.
26. Bondy C. Heart disease in Turner syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2008;32:245–61.

27. Price WH, Clayton JF, Collyer S, De Mey R, Wilson J. Mortality ratios, life expectancy, and causes of death in patients with Turner's syndrome. *J Epidemiol Community Health*. 1986 Jun;40(2):97–102.
28. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril*. 2012 Feb 1;97(2):282–4.
29. Hewitt JK, Jayasinghe Y, Amor DJ, Gillam LH, Warne GL, Grover S, et al. Fertility in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Nov 1;79(5):606–14.
30. 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 Nov 1;7(6):603–10.
31. Feyereisen E, Romana S, Kerbrat V, Steffann J, Gigarel N, Lelorc'h M, et al. Indications et résultats du diagnostic pré-implantatoire (DPI). *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2006;35(4):356–72.
32. Chevalier N, Letur H, Lelannou D, Ohl J, Cornet D, Chalas-Boissonnas C, et al. Materno-Fetal Cardiovascular Complications in Turner Syndrome after Oocyte Donation: Insufficient Prepregnancy Screening and Pregnancy Follow-Up Are Associated with Poor Outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb 1;96(2):E260–7.
33. Alvaro Mercadal B, Imbert R, Demeestere I, Englert Y, Delbaere A. Pregnancy outcome after oocyte donation in patients with Turner's syndrome and partial X monosomy. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2011 Jun 6;26:2061–8.
34. Cabanes L, Chalas C, Christin-Maitre S, Donadille B, Felten ML, Gaxotte V, et al. Turner syndrome and pregnancy: clinical practice. Recommendations for the management of patients with Turner syndrome before and during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 Sep 1;152(1):18–24.
35. Boissonnas CC, Davy C, Bornes M, Arnaout L, Meune C, Tsatsatris 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 Mar 1;91(3):929.e5-929.e7.
36. Karnis MF, Zimon AE, Lalwani SI, Timmreck LS, Klipstein S, Reindollar RH. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey. *Fertil Steril*. 2003 Sep 1;80(3):498–501.
37. Buckett W, Chian RC, Holzer H, Dean N, Usher R, Tan SL. Obstetric outcomes and congenital abnormalities after in vitro maturation, in vitro fertilization, and intracytoplasmic sperm injection.
38. 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 Mar 27;28(6):1598–609.

39. Hadnott TN, Gould HN, Gharib AM, Bondy CA. Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: the U.S. National Institutes of Health experience. *Fertil Steril*. 2011 Jun 1;95(7):2251–6.
40. Matura Lea Ann, Ho Vincent B., Rosing Douglas R., Bondy Carolyn A. Aortic Dilatation and Dissection in Turner Syndrome. *Circulation*. 2007 Oct 9;116(15):1663–70.

Tables

Flow chart describing the orientation of patient management

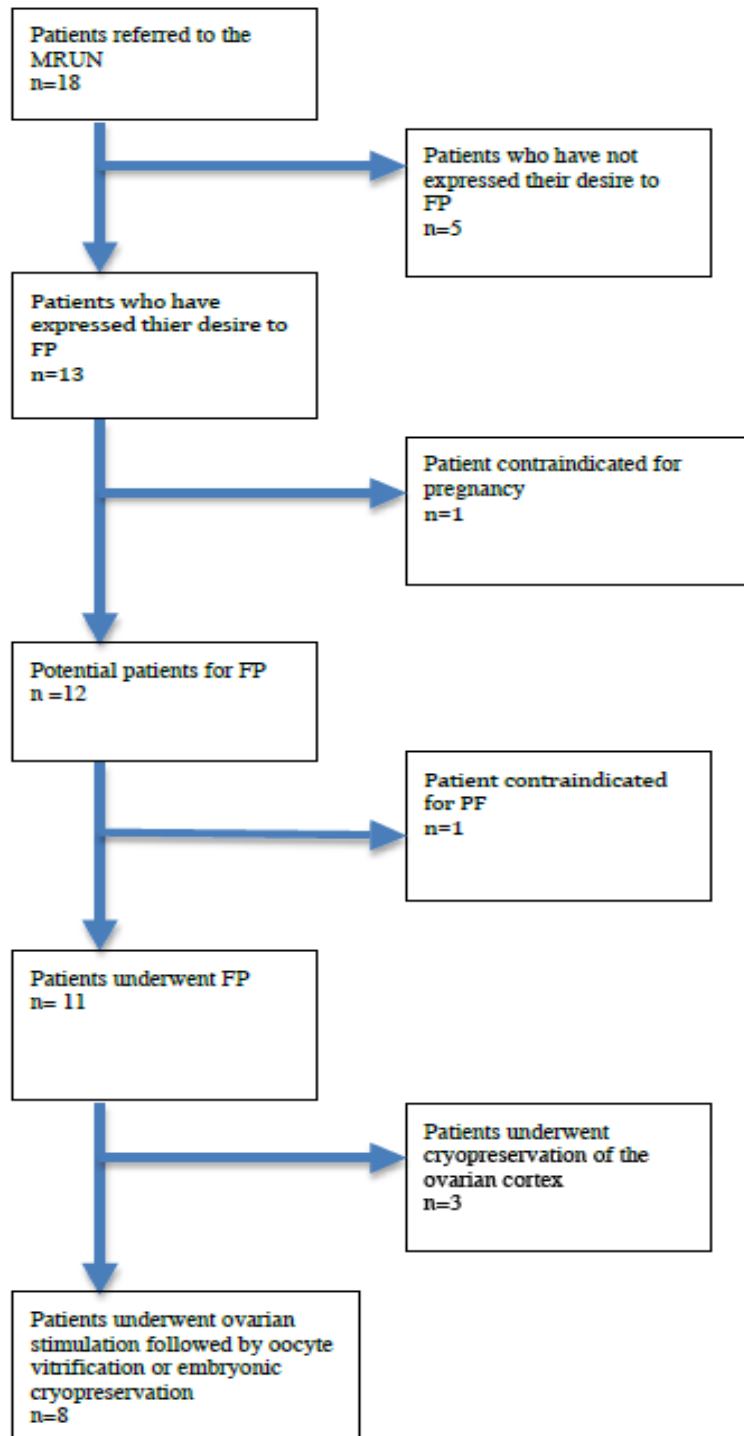


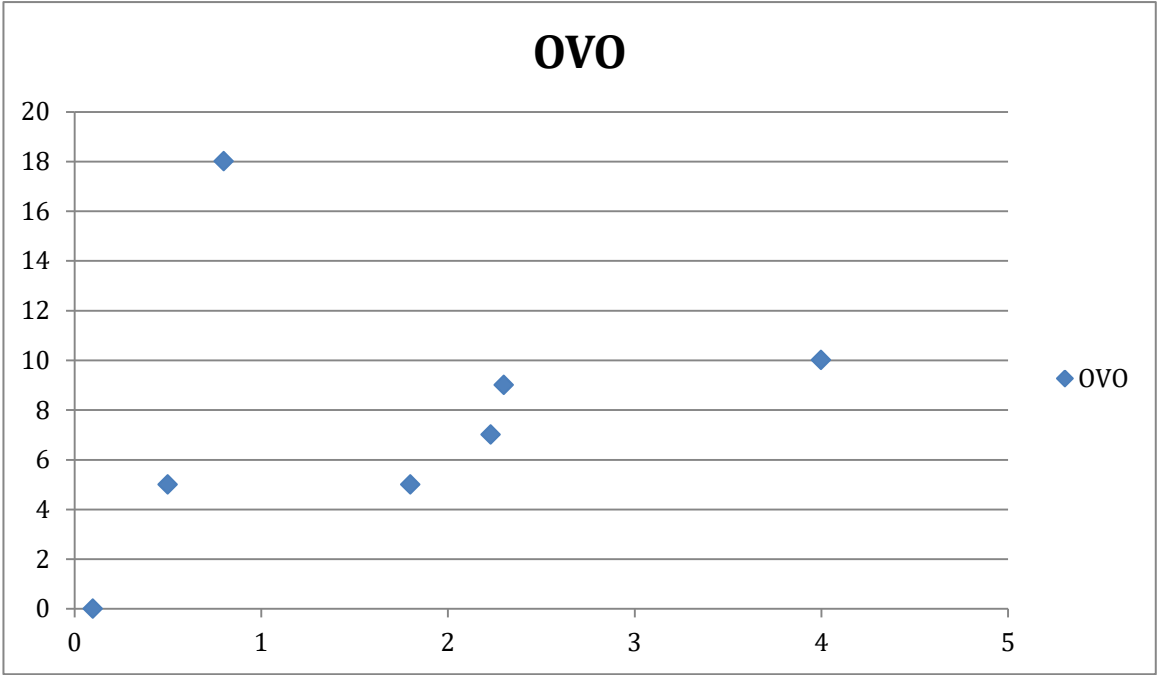
Table 1. Characteristics of patients with TS referred to Nancy University Hospital

Patient No	Average age (years)	BMI (Kg/m2)	Karyotype 45, XO	Karyotype Mosaic	Tobacco Cigarette by day	AMH Ng/mL	CFA	FSH mUI/L	LH mUI/L
1	17	24	45,X0	-	0	1,8	4	4	4,9
2	21	44	-	46,XX-45,X0	0	4,0	20	6,4	7,6
3	16	28	45,X0	-	0	1,5	18	4,8	5
4	15	23	-	46,XX-45,X0	0	NA	20	6,6	19
5	41	23	-	45,X0-46,XX-47XXX	0	2,3	18	4,9	53
6	18	21	-	45,X0-46,XX-47,XXX	0	0,8	12	6,2	15
7	14	26	-	Isochromosome Xq – 46,XX	0	0,1	NA	10,3	7
8	15	21	-	45,X0-46,XX	0	2,23	18	5,6	6,6
9	14	21	45,X0	-	0	NA	NA	NA	NA
10	24	26	-	45,X0-46,XX	5	0,7	7	10,4	3,4
11	13	20	-	45,X0-46-XX	0	NA	NA	2,8	29
12	17	21	45,X0	-	0	<0,03	0	<0,2	<0,2
13	25	34	-	45,X0-47,XXX	0	0,02	NA	22,3	7,9
14	23	21	-	45,X0-46,XX	0	3,3	NA	0,2	87
15	22	30	45,X0	-	0	<0,003	0	55	14
16	22	26	45,X0	-	0	0,09	4	12,3	3,4
17	25	22	45,X0	-	0	0,1	NA	9,8	6
18	17	26,5	45,X0	-	0	<0,5	8	44,5	17,5
Minimum	13	20	-	-	0	<0,02	0	<0,2	<0,2
Maximum	41	44	-	-	5	3,3	20	55	87
Average	19,9	26,5	-	-	-	-	-	-	-
Percentage %	-	-	44%	56%	5,5	-	-	-	-

Table 2. Protocols and outcomes of ovarian stimulation

Patient No	Attempt No	Total dose of FSH required for stimulation, UI	Pik E2, pg/mL	Ponction day	OVO	OVR	EBT	ECR
1	1	1875	1212	-	-	-	-	-
	2	3375	510	12	5	3	-	-
2	1	2150	3933	13	10	7	-	-
3	1	3500	416	16	7	5	-	-
4	1	1650	294	14	9	8	-	-
	2	2325	397	15	6	13	-	-
5	1	2550	1773	14	9	8	-	-
6	1	4200	746	14	7	-	2	2
	2	4400	542	14	5	-	2	-
	3	3200	321	12	6	-	2	1
7	1	3300	871	14	0	-	-	-
8	1	2000	1437	13	7	-	-	-

Graph 1. Oocytes collected according to AMH level



III. CONCLUSIONS GÉNÉRALES

L'insuffisance ovarienne touche 1% des femmes de moins de 40 ans (25). Les étiologies connues sont l'iatrogénie, les pathologies génétiques, les maladies auto-immunes, virales et les causes environnementales. Parmi les causes génétiques, le ST est la cause la plus fréquente d'IOP (16,26). Il s'agit d'une absence en partie ou en totalité d'un des deux chromosomes X avec un caryotype 45,X0 ou en mosaïque 45,X0 et 46,XX. C'est l'anomalie chromosomique la plus fréquente chez la fille, touchant 1 naissance féminine sur 2500. La majorité des patientes va présenter un retard statural et une IOP. De nombreuses autres manifestations malformatives et auto-immunes peuvent y être associées. L'espérance de vie des patientes est aussi réduite de plus de 10 ans.

En addition de la prise en charge des différentes conséquences que l'IOP peut entraîner (notamment sur le plan cardiovasculaire, osseux et psychologique), la PF est un axe majeur du parcours de soins de ces patientes (5,15), comme il est inscrit dans la loi de bioéthique de 2004.

Le désir de maternité des femmes doit être écouté. Il est essentiel de pouvoir anticiper celui-ci chez les jeunes filles atteintes d'un ST et de pouvoir leur proposer des solutions pour une grossesse future.

Pour cela une évaluation précoce par un spécialiste de la reproduction est indispensable. De nombreuses techniques sont à leur disposition et l'enjeu est de choisir la plus adaptée, au cas par cas, étant donné la complexité que représentent les jeunes filles turnériennes. Elles nécessitent une prise en charge souvent en période prépubertaire en raison du déclin précoce de leur réserve ovarienne. L'efficacité des techniques peut être moindre en raison d'une réceptivité plus faible et de malformations des organes génitaux (54,58).

Bien que certaines méthodes soient encore considérées comme expérimentales, des progrès ne cessent d'être réalisés dans ce domaine. Dans le but d'obtenir une grossesse « génétique » il existe plusieurs techniques de préservation de la fertilité bien connues dans le cadre de l'oncofertilité. Elles s'adaptent aux patientes porteuses d'un ST en fonction de plusieurs éléments notamment leur âge, l'évaluation de leur réserve ovarienne avec l'AMH, le souhait des patientes et leur situation familiale.

Nous nous orientons vers une préservation de cortex ovarien chez les patientes prépubères, ou chez les patientes qui ne sont pas prêtes pour une stimulation ovarienne. La cryoconservation

de cortex a en effet pour avantage d'être possible chez les patientes prépubères et ne nécessite pas la réalisation d'une stimulation ovarienne. Elle nécessite en revanche une intervention chirurgicale. Elle permet par la suite une greffe de tissu ovarien en vue de rétablir la fonction ovarienne exocrine et endocrine.

Pour les patientes postpubères, ayant une réserve ovarienne suffisante pour avoir des cycles, la cryoconservation ovocytaire voire la cryoconservation embryonnaire sont plus adaptées. Ces techniques nécessitent une stimulation ovarienne et ses contraintes.

Il y a encore peu d'études dans cette population particulière. Il est pourtant essentiel de s'intéresser au devenir de ces jeunes filles pour qu'elles puissent s'accomplir sur le plan maternel.

En ce sens, notre étude réalisée à la CHU de Nancy apporte un argument de plus en faveur de réalisation de la PF chez les patientes porteuses d'un ST. L'intérêt porté à cette population représente un vrai enjeu.

Nous avons reçu en consultation 18 patientes porteuses d'un ST entre 2006 et 2019.

Soixante et un pour cent des patientes ont pu bénéficier d'une tentative de PF. En effet onze patientes au total ont bénéficié d'une PF, trois par cryoconservation de cortex ovarien, huit par cryoconservation ovocytaire dont deux qui ont pu également réaliser une cryoconservation embryonnaire. La stimulation ovarienne a été une réussite chez quatre vingt sept pour cent des patientes chez qui elle a été entreprise. Entre 3 à 18 ovocytes matures ont été cryoconservés par patiente chez qui la stimulation ovarienne a été un succès.

La réussite de la cryoconservation ovocytaire semble meilleure lorsque l'AMH est supérieure à 1,5 ng/mL. D'où l'intérêt d'adresser précocement les patientes pour pouvoir les surveiller et réaliser la préservation de fertilité avec plus de chances de fonctionnement. Malgré tout la cryoconservation ovocytaire a été efficace chez une patiente avec une AMH à 0,8 ng/mL.

La stimulation ovarienne a été un échec pour une patiente seulement. Elle était porteuses d'une monosomie 45,X0.

Par contre sept patientes n'ont pas pu accéder à la PF :

- Une patiente présentait une contre-indication à la grossesse en raison d'une coarctation de l'aorte.
- Une patiente présentait une insuffisance ovarienne totale rendant la PF impossible. Cela montre l'importance de réaliser un diagnostic précoce pour une prise en charge globale et optimale des patientes. Le suivi annuel de leur réserve ovarienne est indispensable pour ne pas rater le moment opportun pour la réalisation de la PF.
- Cinq patientes n'ont pas manifesté leur souhait de prise en charge. Il y a un manque d'information et peut être un manque d'intérêt des familles pour la PF auquel il faut remédier.

La PF est donc envisageable et doit faire partie de la prise en charge des patientes turnériennes. Un suivi à plus long terme de ces patientes doit être mis en place pour étudier leur devenir lorsqu'elles feront part de leur désir de grossesse. Une étude sur le long terme est donc nécessaire pour s'assurer que cette préservation de fertilité permettra d'obtenir des grossesses et des naissances vivantes.

Malgré ces avancées en PF, la sécurité des patientes prime et la dangerosité d'une grossesse dans ces conditions ne doit pas être permise.

Bien que les avancées nous permettent d'envisager une grossesse « génétique » pour ces jeunes patientes, il est important de garder son sens éthique.

Les risques d'une grossesse chez une patiente porteuse d'un ST sont importants. Environ 2 à 5 % des patientes turnériennes vont présenter une grossesse spontanée, ces grossesses surviennent majoritairement chez les patientes porteuses d'un ST en mosaïque. Elles présentent un taux élevé de fausses couches, d'anomalies chromosomiques et de malformations dans un cas sur deux environ. Le risque d'aneuploïdie n'étant pas négligeable, des tests anténataux ou un diagnostic pré-implantatoire en cas de prise en charge en médecine de la reproduction devraient être proposés. En effet, le **diagnostic pré-implantatoire** est indiqué lorsqu'un ou les deux membres du couple sont porteurs soit d'un remaniement chromosomique de structure, anomalie de nombre de chromosomes, ou s'ils sont à risque de

transmettre une maladie monogénique. Il se pratique sur biopsie d'une à deux cellules sur des embryons au troisième jour post fécondation in vitro. Il pourrait être indiqué chez ces patientes porteuses d'un ST. Il est réalisé dans seulement 4 centres en France (14,53).

Les patientes turnériennes enceintes sont plus exposées au risque d'HTA, de prématurité et de petit poids de naissance. Elles présentent également un plus haut risque de désordre thyroïdien, d'obésité, de diabète. L'augmentation du débit cardiaque pendant la grossesse peut aggraver la situation chez les patientes turnériennes porteuses de malformations cardiaques notamment du cœur gauche, avec un risque majeur de dissection aortique (54,55). Ce dernier est estimé à environ 2%. Les patientes doivent être évaluées en amont et suivies tout le long de leur grossesse par un cardiologue. L'IRM cardiaque permet une évaluation précise du diamètre aortique ajusté à la taille de la patiente (ASI). Une valeur d'ASI > 2,5 cm/m² est une contre-indication formelle à la grossesse. Le risque de dissection aortique persiste en post-partum (20%). Une évaluation spécialisée avant la grossesse est nécessaire et un suivi pluridisciplinaire tout le long de celle-ci et en post-partum est indispensable lorsqu'une grossesse est envisagée (10,55,56).

La lourdeur du suivi ainsi que les risques majeurs encourus par les patientes orientent certaines jeunes femmes vers la **Gestation Pour Autrui**. En effet l'American Society for Reproductive Medicine recommande cette pratique pour les femmes qui présentent des contre-indications à une grossesse ou chez qui celle-ci entraînerait un risque de mortalité élevée (65). Cette pratique est source d'interrogations d'ordre éthique et n'est pas autorisée en France.

L'adoption permet aux patientes qui sont contre-indiquées à une grossesse d'envisager une parentalité. Elle est régie en France par le Code Civil et encadrée par la jurisprudence de la Cour de Cassation. Malheureusement les données de l'Agence Française d'Adoption recensent un total de 7090 candidatures et seulement 160 adoptions pour l'année 2018 (66).

La vitrification ovocytaire est maintenant une technique de référence en PF, efficace et sûre. Se pose alors la question de son utilité en dehors du cadre médical, lorsque qu'une femme repousse son désir de maternité pour des raisons personnelles ou professionnelles. En effet les études et la carrière professionnelle prennent plus de place dans la vie des femmes et l'âge de la première grossesse ne cesse de reculer. Le déclin naturel de la réserve ovarienne lié à l'âge

est bien réel. Cette PF dite « **sociétale** » est proposée dans d'autres pays mais n'est pas encore licite en France (67). En effet cette pratique soulève plusieurs problèmes notamment son coût ainsi que ses effets secondaires. De plus les grossesses tardives sont à risques de complications maternelles et fœtales (68). L'âge auquel réaliser les prélèvements et le nombre d'ovocytes à prélever n'est pas encore bien déterminé.

La recherche progresse en PF. La **folliculogénèse in vitro** à partir de follicules primordiaux après cryoconservation de cortex ovarien pourrait aussi permettre une PF chez les patientes prépubères. Cela nécessiterait plusieurs semaines de culture. Des grossesses ont été obtenues chez le primate non humain mais ce n'est pas encore applicable chez l'humain (69).

BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE

1. Ford CE, Jones KW, Polani PE, De Almeida JC, Briggs JH. A SEX-CHROMOSOME ANOMALY IN A CASE OF GONADAL DYSGENESIS (TURNER'S SYNDROME). *The Lancet*. 1959 Apr 4;273(7075):711–
3. H.H. Turner Classic pages in obstetrics and gynecology by Henry H Turner. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*, vol. 23, pp. 566–574, 1938 *Am J Obstet Gynecol*, 113 (1972), p. 279.
2. Wiedemann H-R, Glatzl J. Follow-up of Ullrich's original patient with "Ullrich-Turner" syndrom. *Am J Med Genet*. 1991 Oct 1;41(1):134–6.
3. H.H. Turner Classic pages in obstetrics and gynecology by Henry H Turner. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*, vol. 23, pp. 566–574, 1938 *Am J Obstet Gynecol*, 113 (1972), p. 279.
4. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pnds_turner_web.pdf.
5. Cabrol S. Le syndrome de Turner☆☆Cet article est publié en partenariat avec Orphanet et disponible sur le site www.orpha.net. © 2007 Orphanet. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. *Ann Endocrinol*. 2007;68(1):2–9.
6. Meng H, Hager K, Rivkees SA, Gruen JR. Detection of Turner Syndrome Using High-Throughput Quantitative Genotyping. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jun 1;90(6):3419–22.
7. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *The Lancet*. 2001;358(9278):309–14.
8. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner Syndrome. *J Clin Epidemiol*. 1998 Feb 1;51(2):147–58.
9. Bondy CA, Loscalzo ML, Rosing DR. Spectrum of cardiovascular abnormalities in Turner syndrome. *Wellness Girls Women Turn Syndr Proc Consens Conf – April 6-9 2006 Natl Inst Child Health Hum Dev Natl Inst Health Bethesda Wash DC USA*. 2006 Oct 1;1298:111–6.
10. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril*. 2012 Feb 1;97(2):282–4.

11. Bakalov VK, Gutin L, Cheng CM, Zhou J, Sheth P, Shah K, et al. Autoimmune disorders in women with turner syndrome and women with karyotypically normal primary ovarian insufficiency. *J Autoimmun.* 2012 Jun;38(4):315–21.
12. Denniston AKO, Butler L. Ophthalmic features of Turner’s syndrome. *Eye.* 2004 Jul 1;18(7):680–4.
13. Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CCM, Verhaak CM, Netea-Maier RT, Otten BJ, et al. Standardized Multidisciplinary Evaluation Yields Significant Previously Undiagnosed Morbidity in Adult Women with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep 1;96(9):E1517–26.
14. Spontaneous Pubertal Development in Turner’s Syndrome Anna Maria Pasquino Franca Passeri Ida Pucarelli Maria Segni Giovanna Municchi *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 82, Issue 6, 1 June 1997, Pages 1810–1813, <https://doi.org/10.1210/jcem.82.6.3970>.
15. Ibarra-Ramírez M, Martínez-de-Villarreal LE. Clinical and genetic aspects of Turner’s syndrome. *Med Univ.* 2016;18(70):42–8.
16. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update.* 2005 May 26;11(4):391–410.
17. <http://www.agat-turner.org/>.
18. <http://www.grandir.asso.fr/>.
19. Impact of Growth Hormone Supplementation on Adult Height in Turner Syndrome: Results of the Canadian Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun 1;90(6):3360–6.
20. 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.* 201709;177(3):G1,G70.
21. Donaldson M, Kriström B, Ankarberg-Lindgren C, Verlinde S, van Alfen-van der Velden J, Gawlik A, et al. Optimal Pubertal Induction in Girls with Turner Syndrome Using Either Oral or Transdermal Estradiol: A Proposed Modern Strategy. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(3):153–63.

22. Augoulea A, Zachou G, Lambrinouadaki I. Turner syndrome and osteoporosis. *Maturitas*. 2019 Dec 1;130:41–9.
23. Christin-Maitre S, Pasquier M, Donadille B, Bouchard P. L'insuffisance ovarienne prématurée. *Ann Endocrinol*. 2006 Dec 1;67(6):557–66.
24. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod*. 1992 Nov 1;7(10):1342–6.
25. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986 Apr;67:604-6.
26. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009 Feb 5;360(6):606–14.
27. Stroud JS, Mutch D, Rader J, Powell M, Thaker PH, Grigsby PW. Effects of cancer treatment on ovarian function. *Fertil Steril*. 2009 Aug 1;92(2):417–27.
28. Laml T, Preyer O, Umek W, Hengstschläger M, Hanzal E. Genetic disorders in premature ovarian failure. *Hum Reprod Update*. 2002 Sep 1;8(5):483–91.
29. Jørgensen KT, Rostgaard K, Bache I, Biggar RJ, Nielsen NM, Tommerup N, et al. Autoimmune diseases in women with Turner's Syndrome. *Arthritis Rheum*. 2010 Mar 1;62(3):658–66.
30. Broer SL, Broekmans FJM, Laven JSE, Fauser BCJM. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update*. 2014 May 12;20(5):688–701.
31. Fanchin R, Schonäuer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod*. 2003 Feb 1;18(2):323–7.
32. Broer SL, Mol BWJ, Hendriks D, Broekmans FJM. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril*. 2009 Mar 1;91(3):705–14.
33. Ferté-Delbende C, Catteau-Jonard S, Barrière P, Dewailly D. L'évaluation de la réserve ovarienne. *Recomm Pour Prat Clin*. 2010 Dec 1;39(8, Supplement 2):S27–33.

34. États-Unis ES. Serum levels of anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 95(11).
35. Visser JA, Hokken-Koelega ACS, Zandwijken GRJ, Limacher A, Ranke MB, Flück CE. Anti-Müllerian hormone levels in girls and adolescents with Turner syndrome are related to karyotype, pubertal development and growth hormone treatment. *Hum Reprod.* 2013 Mar 28;28(7):1899–907.
36. Rolland A-L, Dewailly D. Le dosage de l'AMH permet-il de prédire de façon fiable la fertilité féminine ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2015;43(10):670–5.
37. Hendriks DJ, Kwee J, Mol BWJ, te Velde ER, Broekmans FJM. Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta-analysis of ovarian volume and antral follicle count. *Fertil Steril.* 2007 Apr 1;87(4):764–75.
38. Lamazou F, Letouzey V, Arbo E, Grynberg M, Levailant J-M, Frydman R, et al. Place de l'échographie pour le bilan de la réserve ovarienne dans le cadre d'une infertilité. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2009 May 1;37(5):425–31.
39. Ebrard-Charra S, Reyftmann L, Hédon B, Déchaud H. Facteurs échographiques prédictifs de la réponse ovarienne en fécondation in vitro. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2005 Oct 1;33(10):762–7.
40. LOI no 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.
41. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013 Jul 1;31(19):2500–10.
42. Poirot C, Chevillon F, Drouineaud V, Chalas C, Dhedin N. Préservation de la fertilité féminine. *Rev Francoph Lab.* 2018;2018(504):52–6.
43. Vinolas C, Raad J, Sonigo C, Sifer C, Sermondade N, Grynberg M. Techniques médicales de préservation de la fertilité masculine et féminine. *J Chir Viscérale.* 2018;155:S3–10.

44. Poirot C, Abirached F, Prades M, Coussieu C, Bernaudin F, Piver P. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue. *The Lancet*. 2012 Feb 11;379(9815):588.
45. 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 16;364(9443):1405–10.
46. Demeestere I, Simon P, Dedeken L, Moffa F, Tsépélidis S, Brachet C, et al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Hum Reprod*. 2015 Jun 9;30(9):2107–9.
47. Dessolle L, Larouzière V de, Ravel C, Berthaut I, Antoine J-M, Mandelbaum J. Congélation lente et vitrification des ovocytes humains matures et immatures. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2009;37(9):712–9.
48. Kolibianakis EM, Schultze-Mosgau A, Schroer A, van Steirteghem A, Devroey P, Diedrich K, et al. A lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of HCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonists. *Hum Reprod*. 2005 Jun 24;20(10):2887–92.
49. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria†. *Hum Reprod*. 2011 Apr 19;26(7):1616–24.
50. <https://rams.agence-biomedecine.fr/principaux-chiffres-de-lactivite-damp>.
51. 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;95(8):2507–10.
52. Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtillot C, Salenave S, Carel JC, et al. Étude de la fertilité spontanée parmi 321 patientes atteintes d’un syndrome de Turner. 31e Congrès Société Fr Endocrinol Lyon 2014. 2014 Oct 1;75(5):296.
53. Feyereisen E, Romana S, Kerbrat V, Steffann J, Gigarel N, Lelorc’h M, et al. Indications et résultats du diagnostic pré-implantatoire (DPI). *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2006;35(4):356–72.

54. 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;29(5):409–16.
55. Fénichel P, Letur H. Procréation et syndrome de Turner : quelles recommandations avant, pendant et après la grossesse ? *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2008;36(9):891–7.
56. Syndrome de Turner et grossesse. Recommandations pour la pratique clinique. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2009 Dec 1;38(8):669–88.
57. Hreinsson JG, Ojala M, Fridström M, Borgström B, Rasmussen C, Lundqvist M, et al. Follicles Are Found in the Ovaries of Adolescent Girls with Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Aug 1;87(8):3618–23.
58. Chakhtoura Z, Touraine P. Fertilité chez les femmes ayant un syndrome de Turner. *Presse Médicale*. 2013;42(11):1508–12.
59. Balen A, Harris S, Chambers E, Picton H. Conservation of fertility and oocyte genetics in a young woman with mosaic Turner syndrome. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2010 Jan 1;117(2):238–42.
60. 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*. 2007 Dec 2;23(2):336–9.
61. 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;94(2):753.e15-753.e19.
62. El-Shawarby S, Sharif F, Conway G, Serhal P, Davies M. Oocyte cryopreservation after controlled ovarian hyperstimulation in mosaic Turner syndrome: another fertility preservation option in a dedicated UK clinic. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2010 Jan 1;117(2):234–7.
63. Gidoni YS, Takefman J, Holzer HEG, Elizur SE, Son W-Y, Chian R-C, et al. Cryopreservation of a mother's oocytes for possible future use by her daughter with Turner syndrome: case report. *Fertil Steril*. 2008 Nov 1;90(5):2008.e9-2008.e12.

64. 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.
65. Pfeifer S, Butts S, Fossum G, Gracia C, La Barbera A, Mersereau J, et al. Recommendations for practices utilizing gestational carriers: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2017 Feb 1;107(2):e3–10.
66. <https://www.agence-adoption.fr/lafa/les-statistiques-de-lafa/>.
67. Stoop D, van der Veen F, Deneyer M, Nekkebroeck J, Tournaye H. Oocyte banking for anticipated gamete exhaustion (AGE) is a preventive intervention, neither social nor nonmedical. *Reprod Biomed Online*. 2014 May 1;28(5):548–51.
68. Lombart M, Cabry R, Boulard V, Lourdel E, Lanta S, Verhoest P, et al. Jusqu' où peut-on aller en don d'ovocytes ? Réflexions sur les risques des grossesses tardives. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2013 Nov 1;41(11):672–7.
69. Xu M, Fazleabas AT, Shikanov A, Jackson E, Barrett SL, Hirshfeld-Cytron J, et al. In vitro oocyte maturation and preantral follicle culture from the luteal-phase baboon ovary produce mature oocytes. *Biol Reprod*. 2011 Apr;84(4):689–97.

RESUME DE LA THÈSE

Objectif : Montrer l'intérêt et la réussite de la prise en charge en préservation de la fertilité (PF) chez des patientes porteuses d'un syndrome de Turner (ST) au centre de médecine de la reproduction la Maternité Régionale Universitaire de Nancy.

Etude : Etude rétrospective.

Participantes : 18 patientes porteuses d'un ST.

Synthèse : Parmi les 18 patientes porteuses d'un ST adressées au centre de médecine de la reproduction et d'AMP clinique de la Maternité Régionale de Nancy entre 2006 et 2019, plus de la moitié ont pu disposer d'une prise en charge en préservation de la fertilité. Trois patientes ont pu bénéficier d'une cryoconservation de cortex ovarien et 8 patientes d'une cryopréservation ovocytaire, entre 0 et 15 ovocytes ont été obtenus par tentatives de ponction, 6 embryons ont été congelés. La stimulation a été un échec pour une patiente.

Critère principal : nombre de patientes prises en charge en préservation de la fertilité, nombre de cortex ovarien cryoconservés, nombre d'ovocytes et d'embryons cryoconservés.

Conclusions : La PF est en pleine expansion et mérite une attention particulière dans des populations comme celle des patientes porteuses d'un ST chez qui la littérature n'est pas abondante. En proposant une technique adaptée à chaque patientes, la cryoconservation de cortex ovarien, la cryoconservation ovocytaire et embryonnaire apportent un espoir de parentalité « génétique » pour ces patientes. La PF a été une réussite pour plus d'une patiente sur deux dans notre centre de médecine de la reproduction. Cette démarche s'inscrit dans le parcours de soin de ces femmes comme le stipule la loi de bioéthique de 2004. Les indications doivent être réfléchies et les contres indications respectées pour le bien des patientes. Ce sujet soulève inévitablement des questionnements éthiques qui doivent également faire partie du raisonnement.

TITRE EN ANGLAIS : Fertility preservation in patients with Turner syndrome at Nancy University Hospital, a series of 18 cases

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE - Gynécologie médicale, année 2020

MOTS CLÉS : syndrome de Turner, préservation de fertilité, cryoconservation ovarienne, cryoconservation embryonnaire, cryoconservation de cortex ovarien

INTITULÉ ET ADRESSES :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy
9 avenue de la Forêt de Haye,
54505 Vandœuvre-lès-Nancy
