

**« CR Maladies Endocriniennes de la croissance et du
développement »**

2021

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de Turner

Argumentaire

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence « Maladies Endocriniennes de la Croissance et du Développement ».
Il a servi de base à l'élaboration du PNDS syndrome de Turner.
Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence
<http://crmerc.aphp.fr/>

Sommaire

Liste des abréviations	5
<i>Préambule</i>	6
<i>Méthode de travail</i>	6
<i>Rédaction du PNDS</i>	6
<i>Validation par les instances de la HAS</i>	6
1 Recherche documentaire	7
1.1 <i>Bases de données bibliographiques automatisées</i>	7
1.2 <i>Stratégie de recherche</i>	8
1.3 <i>Critères de sélection des articles</i>	9
2 Argumentaire sur les recommandations de diagnostic prénatal / postnatal et conseil génétique	9
2.1 <i>Définition</i>	9
2.2 <i>Épidémiologie</i>	11
2.3 <i>Orientation clinique, radiologique et diagnostique</i>	13
2.4 <i>Bilan cytogénétique</i>	14
2.5 <i>Prénatal / périnatal</i>	18
3 Argumentaire sur le diagnostic, le dépistage et la prise en charge des complications par système	19
3.1 <i>Malformations Cardiovasculaires</i>	19
3.2 <i>Malformations rénales</i>	39
3.3 <i>Croissance et traitement par hormone de croissance</i>	41
3.4 <i>Insuffisance ovarienne, puberté et traitement substitutif au long cours</i>	47
3.5 <i>ORL et audition</i>	57
3.6 <i>Ophthalmologie</i>	61
3.7 <i>Maladies cardiovasculaires acquises et HTA</i>	62
3.8 <i>Complications métaboliques : obésité, dyslipidémie, diabète de type 2</i>	66
3.9 <i>Complications auto-immunes : dysthyroïdie, maladie cœliaque, maladie de Biermer, diabète de type 1</i>	72
3.10 <i>Hépatologie et maladies auto-immunes digestives</i>	75
3.11 <i>Stomatologie et odontologie</i>	78
3.12 <i>Composition corporelle : os, santé squelettique</i>	80
3.13 <i>Peau, phanères, pieds, lymphatiques</i>	84
3.14 <i>Surveillance santé, tumeurs non cutanées</i>	87
3.15 <i>Neurocognition, comportement</i>	90
3.16 <i>Scolaire et socioprofessionnel</i>	93
3.17 <i>Fonction sexuelle, fertilité, procréation médicalement assistée, technologies reproductives</i>	94

3.18	<i>Suivi cardiologique de la grossesse</i>	101
3.19	<i>Qualité de vie</i>	106
4	Éducation thérapeutique	109
5	Transition	110
Annexe 1. Liste des participants		111
	<i>Groupe de rédaction</i>	111
Annexe 2. Coordonnées		113
	<i>Filières de Santé</i>	113
	<i>Centre de référence (CRM) et de compétence (CCM)</i>	113
	<i>Association de patients</i>	114
	<i>Autres ressources</i>	115
REFERENCES		116

Liste des abréviations

Ac	Anticorps
ALAT	Alanine aminotransférase
ALD	Affection de longue durée
AMH	<i>Anti-müllerian hormon</i>
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMP	Assistance médicale à la procréation
Anaes	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ASAT	Aspartate aminotransférase
CDES	Commission départementale d'éducation spéciale
CPDP	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
Cotorep	Commission technique d'orientation et de reclassement professionnel
CRMERC	Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance
DMO	Densité minérale osseuse
DS	Déviation standard
ECG	Électrocardiogramme
FISH	<i>Fluorescent in situ hybridization</i>
FSH	<i>Follicle stimulating hormon</i>
gamma-GT	Gamma-glutamyltransférase
GH	Hormone de croissance
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1C	Hémoglobine glycosylée
HDL	<i>High-density lipoproteins</i>
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HTA	Hypertension artérielle
IGF-I	<i>Insulin-like growth factor I</i>
IMC	Indice de masse corporelle
LDL	<i>Low-density lipoproteins</i>
LH	<i>Luteinizing hormon</i>
MDPH	Maison départementale pour les personnes handicapées
NNC	Naevi naevocelulaires
ORL	Oto-rhino-laryngologie
OPH	Ophtalmologie
PA	Pression artérielle
PAL	Phosphatases alcalines
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PPC	Pression positive continue
ST	Syndrome de Turner
T4L	Thyroxine libre
THS	Traitement Hormonal Substitutif
TPO	Thyroperoxydase
TSH	<i>Thyroid stimulating hormone</i>

Préambule

Le PNDS sur les « Syndrome de Turner » a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Ce PNDS actualisé est une mise à jour complète de la version de 2008. PNDS et Argumentaire ont été élaborés par le centre de référence coordonnateur des maladies endocrininiennes rares de la croissance et du développement.

Méthode de travail

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique »¹, selon la « méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

Rédaction du PNDS

Un groupe de rédaction est constitué par le centre de référence Maladies Endocriniennes rares de la Croissance et du Développement, associé à des centres experts de différentes spécialités, nécessaires pour l'écriture du PNDS.

Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction rédige une première version du PNDS qui est soumise à un groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Il est consulté par mail et donne un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de rédaction qui rédige la version finale du PNDS et propose à validation la version finale du PNDS. Une réunion en visio conférence ou physique est organisée en cas de besoin.

Validation par les instances de la HAS

Le Collège de la HAS valide le PNDS et autorise sa diffusion.

¹ Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999.

Argumentaire

1 Recherche documentaire

1.1 Bases de données bibliographiques automatisées

Recherche documentaire via PubMed, en utilisant successivement les mots clefs suivants :

- Syndrome de Turner and genetics ;
- Syndrome de Turner and antenatal/post natal diagnosis ;
- Syndrome de Turner and congenital cardiovascular malformations ;
- Syndrome de Turner and congenital kidney malformations ;
- Syndrome de Turner and growth ; growth hormone treatment ;
- Syndrome de Turner and puberty ; sex hormone replacement ;
- Syndrome de Turner and sensorineural ; otolaryngology; ophtalmologic problems;
- Syndrome de Turner and metabolic ; lipid disorders ; obesity ; sports ; HTA ; diabetes ;
- Syndrome de Turner and cardiovascular disease ; congenital cardiovascular malformations; aortic dilatation; aortic anevrysm ; aortic dissection ; magnetic resonance imaging ; echocardiography ; aorta and growth hormone ; aorta and pregnancy ; QT interval
- Syndrome de Turner and thyroiditis ;
- Syndrome de Turner and coeliac disease/inflammatory bowel disease ; arthritis ; adrenal insufficiency ; Biermer
- Syndrome de Turner and liver function ;
- Syndrome de Turner and bone ;
- Syndrome de Turner and skin, nails, lymphatics;
- Syndrome de Turner and dental, orthodontics;
- Syndrome de Turner and tumors ;
- Syndrome de Turner and neurocognitive issues and behavior ;
- Syndrome de Turner and genotype-phenotype and haploinsufficiency;
- Syndrome de Turner and epidemiology ;
- Syndrome de Turner and scholarship ;
- Syndrome de Turner and transition and therapeutic education ;
- Syndrome de Turner and sexual function ;
- Syndrome de Turner and fertility/assisted reproductive technology ;
- Syndrome de Turner and pregnancy ;
- Syndrome de Turner and health surveillance/follow up ;
- Syndrome de Turner and optimizing care ;
- Syndrome de Turner and review ;
- Syndrome de Turner and outcome ;
- Syndrome de Turner and death ;

A l'exception de quelques références générales, les références retenues dans cette section sont toutes postérieures à 2007 (date du premier PNDS sur le syndrome de Turner) : elles sont donc pour la plupart accessibles en ligne. Des recommandations internationales avec revue extensive de la littérature ont été publiées en 2017 et ces recommandations ont été souvent citées dans ce document. Ces recommandations ont servi souvent comme base de références bibliographiques auxquelles ont été rajoutées des références plus récentes. Les articles non rédigés en anglais ainsi que les case reports (en dehors de quelques cas exceptionnels de dissection aortique, grossesse et anomalies hépatiques) ont été exclus de la recherche bibliographique.

1.2 Stratégie de recherche

Tableau. Stratégie de recherche documentaire

	Nb total de références obtenues	Nb d'articles dans la bibliographie finale
TS and genetics / antenatal diagnosis / postnatal diagnosis / genotype / phenotype / cytogenetics	992	92
TS and haploinsufficiency	109	15
TS and epidemiology	252	56
TS and cardiovascular disease	69	4
TS and aortic dilatation	20	9
TS and aneurysm	26	6
TS and (Heart or congenital vascular malformation)	4	4
TS and dissection	55	10
TS and MRI	22	7
TS and echocardiography	18	5
TS and hypertension	26	8
TS and (aorta and growth hormone)	16	3
TS and (pregnancy and aorta)	22	11
TS and QT interval	7	6
TS and metabolism	19	16
TS and sport	29	3
TS and congenital kidney malformations	0	0
TS and growth / growth hormone treatment	322	33
TS and puberty / sex hormone replacement	144	22
TS and sensorineural / otolaryngology	29	10
TS and metabolic disorders / obesity / diabetes	88	34
TS and thyroiditis / coeliac disease / inflammatory bowel disease / arthritis / Biermer	50	9
TS and liver function	18	13
TS and adrenal insufficiency	1	0
TS and tumors	21	12
TS and dental	13	2
TS and skin / nail / lymphatics / scars	33	5
TS and bone	140	21

TS and neurocognitive issues / behavior	38	8
TS and assisted reproduction / fertility / pregnancy	202	42
TS and sexual function	2	2
TS and health surveillance / follow-up / outcomes	468	100
TS and death	78	22
TS and cancer	11	5
TS and transition	36	5
TS and quality of life	66	12
TS and review	400	50
TS and optimizing care	0	0
TS and scholarship	0	0
TS and therapeutic education	0	0

1.3 Critères de sélection des articles

- Recommandations de bonnes pratiques
- Articles de revue
- Séries de cas
- Articles en anglais

Certains articles sont d'un faible niveau de preuve (peu d'études comparatives, beaucoup d'études rétrospectives de séries de cas, ne permettant pas d'avoir l'assurance d'une cohorte homogène de patients). Les études avec une série de témoins ou les études prospectives ont été classées selon un niveau de preuve modéré ou important. En l'absence d'étude, un accord d'opinion professionnelle a été établi.

2 Argumentaire sur les recommandations de diagnostic prénatal / postnatal et conseil génétique

2.1 Définition

Le Syndrome de Turner (ST) est une affection chromosomique rare liée à l'absence totale ou partielle d'un chromosome X. Une monosomie 45, X est retrouvée dans environ 40-50% des cas. Les autres formes sont liées dans environ 10-15% des cas à une anomalie de structure de l'un des chromosomes X comme la duplication du bras long d'un chromosome X (isochromosome), les formes restantes étant constituées essentiellement par des formes avec mosaïcisme comprenant une ou plusieurs lignées cellulaires associées à la formule 45,X. Les différents types de caryotype possibles sont listés dans le **Tableau 1**. La perte d'un des chromosomes X résulte dans la majorité des cas d'une non-disjonction méiotique paternelle, le chromosome X restant étant alors d'origine maternelle (60-80% cas). Contrairement à d'autres anomalies chromosomiques, il n'existe pas de risque accru de ST en cas d'âge maternel ou paternel avancé.

Ce syndrome associe de manière quasi constante un retard statural et une insuffisance ovarienne. Il associe également un syndrome dysmorphique variable, un risque accru de malformations congénitales (cardiaque, rénale), d'atteinte ORL, cardiovasculaire, auto-immune, métabolique, osseuse, psychologique (**Tableau 2**). Le risque de mortalité est accru par rapport à la population générale. La grande variabilité d'expression phénotypique de ce syndrome explique que le diagnostic soit parfois fait in utero devant des signes d'appel échographique, à la naissance, durant l'enfance à un âge variable devant un retard de croissance et/ou un retard pubertaire voire à l'âge adulte devant un impubérisme, une aménorrhée primaire ou secondaire et/ou une infertilité (**Tableau 3**). Un diagnostic tardif chez des femmes de plus de 50 ans, jamais diagnostiquées comme TS mais souvent prises en charge pour des complications liées au syndrome, n'est pas exceptionnel. Une meilleure sensibilisation des médecins (pédiatres, médecins généralistes, médecins scolaires) à évoquer ce diagnostic devant toute fille ayant un déficit statural (taille ≤ -2 DS), même si la croissance reste régulière, est un élément fondamental afin de permettre un diagnostic plus précoce du syndrome de Turner et donc une prise en charge adaptée.

La prise en charge pédiatrique puis à l'âge adulte nécessite le dépistage et la prise en charge multidisciplinaire des malformations et pathologies associées à ce syndrome.

Tableau 1 : Principaux caryotypes observés dans le syndrome de Turner

Caryotype
45,X
46,X,i(X)(q10)
45,X/46,X,i(X)(q10)
45,X/46,X,r(X)
45,X/46,X,+ der(X)
45,X/46,XX
45,X/47,XXX/46,XX
45,X/47,XXX
45,X/46,X,del(X)(q10) / 46,X,del(X)(p10) ;
45,X/46,X,der(X)t(X;X) / 46,X,del(X)(p10) / 45,X/46,X,i(X)(p10)
45X/46,XY ou 46,X,Yvar/Ydel

Tableau 2 : Phénotype clinique et pathologies possiblement associées

Phénotype	Malformations et pathologies associées	
Retard statural	N né : Lymphoedème mains/pieds Nuque épaisse	Cardiaque : Bicuspidie aortique Coarctation aortique Sténose aortique Insuffisance aortique Prolapsus mitral Hypoplasie cœur G Dilatation aortique (± anévrisme, rupture)
	Cou : Cheveux bas implantés Pterigium colli, cou court	
Dysgénésie gonadique - Impubérisme - Non progression puberté - Aménorrhée 1 ^{re} / 2 ^{re}	Yeux : dysmorphie orbito palpébrale (fentes antimongoloïdes, epicanthus), strabismes, anomalies réfractives, amblyopies	Rénales : Rein en fer à cheval Malrotation Rein ectopique Agénésie rénale Duplicité
	Oreilles : Basses implantées Malformées Otites à répétition Surdité	Endocrinopathies : Thyroïdite auto-immune Intolérance glucidique Diabète type 1
	Buccal : Micrognathie Palais ogival Anomalies dentaires	

- Stérilité	<p>Thorax : Thorax bombé Mamelons écartés Mamelons ombiliqués</p> <p>Squelette : Cubitus valgus Brachymétacarpie 4^e Luxation congénitale de hanche</p> <p>Genu valgum Déformation de Madelung Scoliose Retard maturation osseuse Déminéralisation osseuse</p> <p>Cutané : Nævi multiple Lymphoedème mains/pieds Vitiligo Alopécie Ongles hypoplasiques</p>	<p>Diabète type 2</p> <p>Psychologique : Difficultés des apprentissages Déficits neurocognitifs Immaturité psychologique</p> <p>Autres : Hépatopathie Hypertension artérielle Infections urinaires (malformations) Maladie cœliaque Maladies inflammatoires digestives</p>
-------------	---	--

2.2 Épidémiologie

Le ST affecte 1/2500 nouveau nés de sexe féminin. L'âge moyen au diagnostic est rapporté dans la littérature entre 6 ans et 15 ans, en fonction des séries, des caryotypes et des années d'évaluation (1-6). Un diagnostic anténatal est porté dans environ 20% des cas et 15% des patientes restent encore diagnostiquées tardivement après l'âge de 15 ans devant une aménorrhée primaire ou secondaire, ou une infertilité (7) (+ données personnelles du Centre de Référence des maladies rares endocriniennes de la Croissance et Développement).

Source Reference article	Méthodologie Gradation du niveau de preuve	Commentaires et résultats consensus
<p>Massa G et al. Arch Dis Child 2005.</p> <p><i>Trends in age at diagnosis of Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 15723912</p>	<p>Étude de cohorte observationnelle rétrospective (Grade C-4)</p>	<p>N = 242 patients belges entre 1991 et 2002. Age moyen au diagnostic : 6.6 ans.</p>
<p>Ranke M et al. Horm Res Paediatr 2011.</p> <p><i>The basis for optimising growth with growth hormone usage in children with idiopathic short stature: analysis of data from KIGS (Pfizer International Growth Study Database).</i></p> <p>PMID: 21912166</p>	<p>Étude de cohorte observationnelle rétrospective (Grade B-2)</p>	<p>N = 463 patientes. Age au début du traitement GH : 8.4 ans.</p>
<p>Fiot E et al. Eur J Endocrinol 2016.</p>	<p>Étude de cohorte (Grade B-2)</p>	<p>N = 1536 patientes. Diagnostic prénatal : 17%.</p>

<p><i>X-chromosome gene dosage as a determinant of impaired pre and postnatal growth and adult height in Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 27484588</p>		<p>Diagnostic à la naissance : 14%. Age médian au diagnostic : 10 ans.</p>
<p>Stochholm K et al. J Clin Endocrinol Metab 2006.</p> <p><i>Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 16849410</p>	<p>Étude de cohorte observationnelle rétrospective (Grade B-2)</p>	<p>N = 781 patientes. Age médian au diagnostic en postnatal (registre des cytogénéticiens avant fin 2001) : 15.1 ans.</p>
<p>Child C et al. J Clin Endocrinol Metab 2019.</p> <p><i>Safety Outcomes During Pediatric GH Therapy: Final Results From the Prospective GeNeSIS Observational Program</i></p> <p>PMID: 30219920</p>	<p>Étude observationnelle prospective multicentrique. (Grade B-2)</p>	<p>N = 1712 patientes. Age médian au début du traitement GH : 8.8 ans.</p>
<p>Woelfle J et al. Front Endocrinol. 2018</p> <p><i>Secular Trends on Birth Parameters, Growth, and Pubertal Timing in Girls with Turner Syndrome.</i></p> <p>PMID: 29541059</p>	<p>Étude de cohorte rétrospective, données registre (Grade B-2)</p>	<p>KiGS. 1987 à 2012 ; 7219 patientes nées entre 1975 et 2004. Avance séculaire des TS. Age début GH passe de 9.7+/- 3.3 ans née entre 1985 à 1989 à 5.26 +/- 2.39 ans née entre 2000-2004.</p> <p>NB : l'âge de début de GH peut créer un biais dans l'interprétation de l'âge au diagnostic.</p>
<p>Lin A.E et al. Am J Med Genet A 2019.</p> <p><i>Recognition and management of adults with Turner syndrome : from the transition of adolescence through the senior years.</i></p> <p>PMID: 31418527</p>	<p>Revue de la littérature.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Prévalence du syndrome de Turner plus importante en anténatal, mais 99% des fœtus aboutissent à une fausse couche spontanée. - Prévalence de 50 pour 100 000 nouveau-né filles confirmée par 2 larges registres Danois. - Proportion de patientes 45,X en diminution, probablement secondaire au dépistage anténatal, aboutissant à des interruptions de grossesse. - Age moyen au diagnostic : 15 ans. Trois moments diagnostics distincts : petite enfance, adolescence, âge adulte. - Environ la moitié des femmes ne sont pas diagnostiquées avant l'âge adulte.

2.3 Orientation clinique, radiologique et diagnostique

Toute enfant de phénotype féminin avec un retard de croissance post natal doit bénéficier d'une analyse cytogénétique (caryotype ou analyse par FISH à la recherche d'une monosomie X ou d'une anomalie de structure du chromosome X).

Les autres indications à réaliser une étude cytogénétique à la recherche d'un syndrome de Turner sont développées dans le **Tableau 3**.

Tableau 3 : Indications à réaliser une étude cytogénétique ou génétique moléculaire à la recherche d'un syndrome de Turner (8, 9) :

Présence d'un des signes suivants :
- Hygroma kystique fœtal, hydrops, surtout en association à un RCIU sévère
- Malformation cardiaque obstructive gauche
- Retard pubertaire chez une fille / retard aux premières règles
- Infertilité d'origine féminine ou / et insuffisance ovarienne précoce avant 40 ans
- Dysmorphie faciale caractéristique chez une fille
- Retard statural isolé chez une fille
Ou en association avec les signes ci-dessous :
- Anomalie rénale (rein en fer à cheval, agénésie ou hypoplasie rénale, duplicité pyélo-calicielle)
- Déformation de Madelung au poignet (pincement interne de l'épiphyse radiale avec ascension de la styloïde radiale)
- Difficultés neuropsychologiques
- Nævus multiples ou nævus mélanocytiques
- Dysplasie des ongles
- Surdité < 40 ans
- Quatrième métacarpe court
- Trame osseuse avec un aspect grillagé
En anténatal, un diagnostic cytogénétique prénatal (biopsie de trophoblaste ou ponction de liquide amniotique par amniocentèse) à la recherche d'un ST est indiqué devant :
- Un retard de croissance intra utérin
- Une nuque épaisse (>3 mm ou > 95 ^{ème} percentile) ou un hygroma kystique
- Une coarctation de l'aorte, une cardiopathie gauche ou une asymétrie entre le diamètre de l'aorte et de l'artère pulmonaire
- Un hydramnios ou un oligoamnios
- Des reins en fer à cheval
- Des marqueurs à risque élevé d'anomalie cytogénétique

Le caryotype standard doit être fait sur au moins 20 cellules, et complété par une analyse en FISH. Cette analyse doit être répétée chez 1/ toute enfant avec un caryotype anténatal pathologique 2/ toute personne qui aurait bénéficiée d'un frottis jugal positif 3/ toute personne avec un caryotype ancien ou 4/ dont le compte rendu écrit ne peut être fourni.

En cas de suspicion de mosaïcisme, des mitoses supplémentaires doivent être analysées en FISH sur au moins 100 cellules et différents tissus pourront être analysés (frottis jugal, cellules du culot urinaire...) (10).

Source Reference article	Méthodologie Gradation du niveau de preuve	Commentaires et résultats consensus
Gravholt CH et al. Eur J Endocrinol 2017.	Revue de la littérature.	Diagnostic à évoquer fortement chez des patientes ayant : - un retard de croissance statural inexpliqué ou un retard pubertaire, avec ou sans la présence d'un lymphœdème - des particularités morphologiques faciales : épicanthus, fentes palpébrales en bas et en

<p><i>Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting.</i></p> <p>PMID: 28705803</p>		<p>dehors, oreilles basses implantées, macrognathie</p> <ul style="list-style-type: none"> - des anomalies cardiaques gauches - une augmentation de la FSH - un cubitus valgus - des nævi multiples - des anomalies osseuses incluant : 4^{ème} métacarpe court, déformation de Madelung, scoliose - des otites moyennes chroniques, une hypoacousie - des difficultés d'apprentissage affectant particulièrement la sphère visuo spatiale, la communication non verbale. <p>Les signes anténataux peuvent être :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des marqueurs à risque élevé d'anomalie cytogénétique - l'augmentation de la clarté nucale - un hygroma kystique fœtal - des anomalies du cœur gauche - un RCIU - des anomalies rénales - un polyhydramnios ou un oligoamnios
<p>Cabrol S et al. Ann Endocrinol (Paris) 2007.</p> <p><i>[Turner syndrome]</i></p> <p>PMID: 17320033</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Grande diversité clinique. Signes généralement retrouvés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - RCIU (50% des patientes) - Retard de croissance postnatal (95% des patientes). - Dysgénésie ovarienne - Anomalies osseuses (cou court, jambes courtes, thorax large avec hypoplasie des mamelons), scoliose, cubitus valgus, déformation de Madelung... - Lymphœdème - Nævi multiples - Cardiopathie congénitale - Anomalies rénales - Anomalies ORL - Pathologies digestives - Fonctionnement intellectuel

2.4 Bilan cytogénétique

Le ST présente une hétérogénéité importante avec différentes anomalies possibles du nombre et de la structure des chromosomes X (**Tableau 1**). Un nombre suffisant de cellules doit être examiné (> 20 cellules) au caryotype. La monosomie X est la plus fréquente mais la fréquence du mosaïcisme est méconnue au niveau des tissus (10). En raison du développement en routine et des coûts abaissés de la technique par FISH centrée sur l'étude des gonosomes en cas de suspicion de ST, cette technique permet de compléter le caryotype en autorisant l'analyse d'un plus grand nombre de cellules (>100) et peut être réalisée directement sur un frottis sanguin pour s'affranchir des éventuelles distorsions liées à la culture des cellules.

Environ 40% à 50% des filles diagnostiquées présentent une monosomie 45,X. Cependant, la fréquence du mosaïcisme tissulaire reste méconnue. Environ 15% des patientes présentent sur le sang périphérique un mosaïcisme 45,X/46,XX et 15 à 20% une anomalie de structure de l'un des

chromosomes X comme une duplication (isochromosome) du bras long d'un chromosome X (45,X/46,isoXq le plus souvent). Lorsque le mosaïcisme est inférieur à 5%, les patientes ne sont en règle pas considérées comme ayant un syndrome de Turner, mais ceci est à moduler en fonction du contexte clinique et de la présence d'autres signes du syndrome de Turner et de l'âge de la patiente. Dans ces cas, une étude sur d'autres tissus peut s'avérer nécessaire pour quantifier le mosaïcisme. Les chromosomes X en anneau (46,Xr(X)/46,XX) ou la présence d'un chromosome Y sont retrouvés dans environ 5% des cas. Lorsque des signes de virilisation sont présents il peut être nécessaire d'analyser d'autres tissus en l'absence de matériel Y démontré sur le sang périphérique. D'autres variations caryotypiques plus rares peuvent être retrouvées : triple X en mosaïcisme (45,X/47,XXX), délétions variables des bras courts ou long d'un des chromosomes X, réarrangements complexes ou translocations impliquant un chromosome X (**Tableau 3**). Ce diagnostic ne peut être posé chez une personne de plus de 50 ans avec un caryotype montrant une mosaïcisme dont la proportion de monosomie de l'X est inférieure à 5 % ou en présence d'une délétion distale sur le bras long de l'X, en Xq24. Les patientes avec petites délétions distales en Xp22.33 responsables d'une haploinsuffisance du gène SHOX, ne correspondent pas à des syndromes de Turner, ces patientes n'auront que le retard statural et les signes osseux mais ne partagent pas l'atteinte ovarienne, thyroïdienne ou cardiovasculaire que l'on peut observer dans le syndrome de Turner.

La plupart des traits caractéristiques du ST sont en relation avec une haploinsuffisance de gènes qui échappent à l'inactivation de l'X. De manière générale, l'haploinsuffisance ou la perte de gène sensible à l'effet dose en particulier sur le bras court du chromosome X serait associé au risque de développer une ou des comorbidités liées au ST (11). Le risque de malformation cardiaque est plus élevé au sein des patientes avec monosomie X, le risque de malformation rénale est plus élevé au sein des patientes avec monosomie X, isoXq et 46,X,r(X)/46,XX par rapport aux patientes avec mosaïcisme 45,X/46,XX ou présence de matériel Y. Le risque de survenue des éventuelles comorbidités acquises associées au ST est aussi moins important en cas de mosaïcisme (3, 11). La présence d'un isochromosome Xq est rapportée pour être liée à un risque plus important de maladies auto-immunes et la présence d'un chromosome X en anneau 46,X,r(X) au risque plus important de difficultés des apprentissages et complications métaboliques (7, 8, 11). Concernant les anneaux du chromosome X, le plus souvent en mosaïcisme, un retard mental est observé dans un certain nombre de cas, dépendant de la taille de l'anneau, de la présence du gène XIST (centre d'inactivation du chromosome X) sur l'anneau, du taux de mosaïcisme et du pourcentage d'anneau actif, et la présence ou non d'un biais d'inactivation (12). La monosomie X en elle-même n'est pas suffisante pour être responsable des pathologies associées au ST. D'autres mécanismes potentiellement liés à une altération de l'expression d'autres gènes situés sur les autosomes et échappant à l'inactivation de l'X et/ou à des modifications épigénétiques au cours du développement, pourraient être associés à une plus grande prédisposition aux comorbidités observées dans le ST et contribuer ainsi au phénotype (7, 8, 13-16).

Cependant les recommandations de bonnes pratiques de prise en charge et de dépistage des comorbidités associées aux ST ne sont pas différentes en fonction des sous classes de caryotype, du fait que le caryotype ne permet pas toujours de prédire individuellement le phénotype.

Source Reference article	Méthodologie Gradation du niveau de preuve	Commentaires et résultats consensus
Graff A et al. Hum Reprod. 2020 <i>Added value of buccal cell FISH analysis in the diagnosis and management of Turner syndrome</i> PMID: 32810206	Étude prospective monocentrique. (Grade B-2)	N = 142 patientes, avec au moins 5% de cellules 45X sur un caryotype sanguin. Le pourcentage de 45,X était identique entre le caryotype sanguin et l'analyse génétique fait sur les cellules buccales dans 32.4% des cas uniquement.

<p>Fiot E et al. Eur J Endocrinol 2016.</p> <p><i>X-chromosome gene dosage as a determinant of impaired pre and postnatal growth and adult height in Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 27484588</p>	<p>Étude de cohorte observationnelle (Grade B-2)</p>	<p>N = 1500.</p> <p>Les mensurations de naissance ; la taille et le déficit statural par rapport à la taille cible génétique (SDS) avant la mise en route d'un traitement par hormone de croissance ; et le déficit statural adulte par rapport à la taille cible génétique à un âge médian de 19.3 (18.0-21.8) ans, ajusté sur la dose et la durée du traitement par hormone de croissance ; étaient significativement associé aux sous-groupes de caryotypes.</p>
<p>Fiot E et al. Eur J Endocrinol 2019</p> <p><i>X chromosome gene dosage as a determinant of congenital malformations and of age-related comorbidity risk in patients with Turner syndrome, from childhood to early adulthood</i></p> <p>PMID: 30991358</p>	<p>Étude de cohorte observationnelle (Grade B-2)</p>	<p>N = 1500.</p> <p>Malformations rénales congénitales plus fréquentes chez les patientes 45,X, 45,X/46,X,i(X)(q10), et 46,X,r(X)/46,XX par rapport aux patientes avec d'autres caryotypes (P<0.0001).</p> <p>L'incidence cumulée des pathologies acquises (dysthyroïdie, hypoacousie/surdité, surpoids/obésité, dyslipidémie, et dans une moindre mesure : maladie cœliaque, intolérance glucidique/diabète de type 2, HTA, anomalies du bilan hépatique) augmentaient avec le temps, mais de manière moins marquée pour les patientes ayant un caryotype en mosaïque comparées aux patientes avec les autres sous-groupes de caryotype. Les patientes avec un chromosome X en anneau étaient plus à risque de pathologie métabolique.</p>
<p>Gravholt CH et al. Eur J Endocrinol 2017.</p> <p><i>Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting.</i></p> <p>PMID: 28705803</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Il existe des difficultés dans l'étude des relations génotype / phénotype dues à des différences dans l'âge des patientes, la variabilité dans la définition des signes cliniques, et l'incertitude concernant le degré de mosaïcisme dans les tissus.</p> <p>Quelques généralisations peuvent être faites :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les caryotypes en mosaïque 45,X/46,XX et 45,X/47,XXX sont associés à un phénotype moins sévère - le mosaïcisme 45,X/46,XX ou d'autres formes de mosaïcismes sont plus susceptibles d'avoir des grossesses spontanées. - la présence d'un chromosome Y est associé à un risque augmenté de gonadoblastome. - les chromosomes X en anneau peuvent être associés à des difficultés d'apprentissages dépendant de la taille de l'anneau
<p>Lin AE Am J Med Genet 2019</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Les mosaïcismes 45,X/46,XX et 45,X/47,XXX sont associés à un phénotype cardiaque moins sévère.</p>

<p><i>Recognition and management of adults with Turner syndrome: From the transition of adolescence through the senior years</i></p> <p>PMID: 31418527</p>		<p>Une seule copie du bras court du chromosome X est associée à la présence d'un lymphœdème, d'un diabète (type 1 ou 2), de symptômes neuropsychiatriques, et d'anomalies cardiaques.</p> <p>Des modifications épigénétiques peuvent également contribuer au phénotype des patientes ayant un syndrome de Turner.</p>
<p>Matsuo et al. Hum Genet.2000</p> <p><i>Clinical and molecular studies in 15 females with ring X chromosomes: implications for r(X) formation and mental development</i></p> <p>PMID: 11140940</p>	<p>Étude observationnelle rétrospective (Grade C-4)</p>	<p>Analyse clinique et moléculaire de 15 patientes avec un caryotype 45,X/46,X,r(X). La présence de retard mental dépend de multiples facteurs dont la présence ou l'absence de XIST sur le chromosome en anneau et la taille et quantité de chromosome X en anneau activé, en sus d'autres facteurs génétiques et environnementaux.</p>
<p>Alvarez-Nava F et al. Clin Epigenetics 2018</p> <p><i>Epigenetics in Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 29636833</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Le phénotype des patientes ayant un syndrome de Turner est secondaire au dosage génique du chromosome X, mais également à d'autres phénomènes comme la modification de la régulation de l'expression génique, déclenchée par l'absence du deuxième chromosome sexuel.</p>
<p>Corbitt H et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2019.</p> <p><i>The genetic basis of Turner syndrome aortopathy</i></p> <p>PMID: 30770620</p>	<p>Étude observationnelle rétrospective (Grade C-4)</p>	<p>N = 188. Analyse d'exome. La présence de variants délétères de TIMP3 et d'une hétérozygotie de TIMP1, augmente le risque valve aortique bicuspidé dans le syndrome de Turner.</p>
<p>Corbitt H et al. Plos genet 2018.</p> <p><i>TIMP3 and TIMP1 are risk genes for bicuspid aortic valve and aortopathy in Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 30281655</p>	<p>Étude observationnelle rétrospective (Grade C-4)</p>	<p>Idem ci-dessus.</p>
<p>Viuff M et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2019.</p> <p><i>Epigenetics and genomics in Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 30811826</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Le phénotype dans le ST ne dépend pas uniquement du dosage génique du chromosome X, mais également de phénomènes plus complexes comme des facteurs transcriptionnels et épigénétiques. KDM6, un gène important dans le développement cellulaire, est exprimé de manière différente, et a un profil de méthylation différent dans le syndrome de Turner et de Klinefelter, par rapport à la population générale.</p>

		TIMP3 et TIMP1 semblent jouer un rôle dans la présence d'une valve aortique bicuspide. KDM5 pourrait jouer un rôle dans le développement neurocognitif des patients ayant un syndrome de Turner ou de Klinefelter.
--	--	--

2.5 Prénatal / périnatal

La plupart des fœtus avec monosomie X conduit à un avortement spontané précoce lors du premier trimestre de la grossesse. Le diagnostic de syndrome de Turner est actuellement souvent porté comme pour toute autre anomalie chromosomique sur un caryotype réalisé en anténatal, devant des signes d'appel échographique comme la présence d'une clarté nucale augmentée (marqueur non spécifique d'anomalie chromosomique fœtale), un hygroma kystique, un polyhydramnios, un oligoamnios, une coarctation de l'aorte, un retard de croissance intra-utérin. Le diagnostic anténatal doit conduire à intensifier la recherche par échographie fœtale de malformations associées (essentiellement cardiaque et rénale), ou d'un lymphœdème. Les parents doivent être alors bien informés des conséquences du ST sur la croissance et la taille adulte, l'insuffisance ovarienne prématurée et l'infertilité, le risque potentiel de malformations et de comorbidités associées au ST ainsi que sur les recommandations de dépistage et de prise en charge. Il est important aussi de préciser que la majorité des patientes présente une intelligence normale mais que des difficultés peuvent être observées dans certains apprentissages. La discussion avec les parents doit inclure les incertitudes dues à la grande variabilité des phénotypes. Une équipe multidisciplinaire d'experts obstétriciens, généticiens, pédiatres et endocrinologues, psychologues est nécessaire. Le nombre d'informations que les parents peuvent trouver sur internet est important et souvent difficile à trier. La discussion avec des familles et des patientes peut être aidante et les coordonnées des Associations de patients (« AGAT » et « Turner et vous ») leurs seront remises. Le ST ne représente pas une indication à l'interruption médicale de grossesse en dehors de signes échographiques fœtaux associés, en particulier malformation cardiaque et/ou rénale impactant la santé de l'enfant à naître. Dans tous les cas, la discussion doit être menée par une équipe pluridisciplinaire en centre de diagnostic prénatal. Si une IMG peut être discutée, la décision finale appartient aux parents (8).

Le diagnostic de ST devra être confirmé en période postnatale par la réalisation d'un caryotype sanguin (sous réserve du consentement parental signé) sur un nombre suffisant de cellules (minimum 20 cellules) complété par une analyse en FISH, afin de ne pas méconnaître un éventuel mosaïcisme gonosomique.

En période néonatale, il n'existe pas de dépistage systématique du ST. Le diagnostic de ST en période néonatale peut être évoqué comme précédemment en anténatal devant un enfant né petit pour l'âge gestationnel, un lymphœdème ou/et le diagnostic d'une cardiopathie, la plus fréquente étant la coarctation aortique (Cf paragraphe 2.3). La prise en charge, outre le dépistage des malformations cardiaques et rénales par échographie dès le diagnostic porté, comprend l'information détaillée aux parents du ST par un généticien et un endocrinologue pédiatre, de la surveillance de la croissance dès la petite enfance avec la prise en charge du retard statural, avec le traitement par hormone de croissance, de la surveillance au moment de l'âge pubertaire de l'insuffisance ovarienne et de la prise en charge par le traitement hormonal substitutif, ainsi que du risque des comorbidités associées (dépistage et prise en charge nécessaire tout au long de la vie), prise en charge psychologique, transmission des coordonnées des associations de patients. Les données actuelles sur la prise en charge de l'infertilité dès l'enfance avec conservation du cortex ovarien seront expliquées et modulées en fonction de l'état actuel de nos connaissances sur le long terme (Cf paragraphe 3.17) (7, 8).

Source Reference article	Méthodologie Gradation du niveau de preuve	Commentaires et résultats consensus
Gravholt CH et al. Eur J Endocrinol 2017.	Revue de la littérature	En cas de diagnostic anténatal de ST, les parents doivent recevoir une information éclairée comprenant le pronostic, les

<p><i>Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting.</i></p> <p>PMID: 28705803</p>		<p>complications possibles et la qualité de vie. Il est important de préciser la variabilité clinique, la possibilité de petite taille et d'insuffisance ovarienne avec leur prise charge respective, et d'insister sur le fait que l'intelligence est normale dans la plupart des cas, bien que certaines caractéristiques spécifiques puissent être présentes dans les apprentissages.</p> <p>La prise en charge est individualisée.</p> <p>Un contact peut être pris avec les associations de patientes.</p>
<p>Lin AE Am J Med Genet 2019</p> <p><i>Recognition and management of adults with Turner syndrome: From the transition of adolescence through the senior years.</i></p> <p>PMID: 31418527</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Article de recommandations.</p>

3 Argumentaire sur le diagnostic, le dépistage et la prise en charge des complications par système

3.1 Malformations Cardiovasculaires

Les malformations vasculaires congénitales sont observées en IRM et selon les études chez 20 à 70% des patientes (17). Les deux malformations les plus fréquentes sont la présence d'une bicuspidie aortique et d'une coarctation aortique. Ces malformations sont des facteurs de risque de dilatation de l'aorte (7) et peuvent prédisposer à une dissection de l'aorte (18, 19). Les moyens d'exploration utilisés sont l'échocardiographie cardiaque transthoracique, l'IRM cardiaque et/ou le scanner aortique et cardiaque. Ceux-ci doivent être reproductibles (20). Les mesures aortiques doivent être standardisées et doivent mesurer ces diamètres aux niveaux anatomiques de référence : anneau aortique, sinus de Valsalva, jonction sino-tubulaire, aorte tubulaire ascendante, crosse, isthme, aorte descendante. Ces diamètres doivent être indexés à la surface corporelle pour tenir compte de la petite taille des patientes (17, 21, 22), afin de mieux dépister les patientes à risque aortique et moduler le risque de surveillance (23).

Sur le plan épidémiologique, le registre de cytogénétique anglais a retrouvé un taux de mortalité avec SMR (*Standard Mortality Ratio*) à 3,0 [95%CI : 2,7-3,4], avec une première cause d'excès de mortalité cardiovasculaire de 41% (24). À 11 ans de suivi dans la série de la Mayo clinic, la survie était réduite ($p < 0,001$) et la première cause de décès était d'origine cardiovasculaire (25). L'incidence de la dissection aortique est de 110/100.000 années.patientes (26). Ces événements de dissection aortique restent rares dans les cohortes internationales, entre 1% et 2% (25, 27, 28).

Les prévalences retrouvées des principales malformations vasculaires sont :

- bicuspidie aortique : 19% (Hollande) ; 21% (Canada, évaluée à l'âge de 20 ans) ; 32% (Mayo) ; 39,2% (Cincinnati), comparativement à la population générale masculine (2-3%) et féminine (0,05%).
- coarctation aortique (COA) : 9% (Hollande) ; 7% (France, évaluée à l'âge de 9 ans) ; 14% (série de la Mayo clinic) ; 15,7% (Cincinnati). Un équivalent de COA est l'élongation de l'arche transverse (aorte en

« arc de triomphe »), observé chez 18 et 47% des patientes. Cette entité est à reconnaître car associée à un risque de dilatation aortique (DA) plus élevé.

- dilatation de l'aorte (DA) : 30% au Valsalva (Cincinatti) ; 22% à l'aorte tubulaire (Hollande) ; 41% (France) au Valsalva et 16,2% à l'aorte tubulaire. La DA est plus fréquente en cas de facteurs de risque, qu'ils soient non modifiables (45,X ; VAB ; COA ; âge) ou modifiables (poids, pression artérielle) (29). Le risque de DA en présence de VAB est augmenté d'un facteur 2.2 (28). La vitesse d'augmentation de la dilatation aortique chez des patientes ST ne semble pas significativement différente d'une population témoin dans une étude prospective danoise (19, 30). La croissance aortique tubulaire a été mesurée de +0,14 à +0,20 mm/an dans d'autres études (27, 28).

- D'autres anomalies anatomiques de l'arbre vasculaire ont été décrites : artères coronaires anormales, artère sous-clavière droite anormale (8%) ; hypoplasie de l'aorte (2%) ; artères innommée et carotide commune gauche plus souvent dilatées (29, 31); retour veineux pulmonaire anormal (32); dilatations artérielles périphériques cœliaques ou encore coronaires, dont le retentissement sera apprécié en cardiologie (33, 34). Au total : une évaluation multidisciplinaire en centre de référence/compétence est recommandée car elle est associée à des fréquences plus élevées de dépistage de diagnostic avec +8% de VAB, +6% de COA, +18% d'élongation de l'arche transverse (ETA) et +22% de DA (35).

Le registre américain des patientes ST avec antécédent de traitement par GH (5520 patientes suivies pendant 20 ans) n'avait pas retrouvé d'association significative entre le traitement par GH, la DA et la dissection aortique (36). L'étude rétrospective, sur un nombre plus limité de patientes, menée en Hollande a retrouvé une association entre DA et GH ($p < 0.04$) (27). Une étude prospective au Danemark (37) n'a pas retrouvé de différence significative à 2 ans d'arrêt de la GH pour : la valeur de la fraction d'éjection du ventricule gauche, de la masse ventriculaire gauche, fonction diastolique. Dans une cohorte pédiatrique au Canada, il n'existait pas de lien entre GH et DA à 6 ans de suivi (38).

Les caryotypes significativement associés à une fréquence plus élevée de malformations congénitales (VAB, COA, DA) sont : le caryotype 45,X, la délétion du bras court de l'X et isochromosome du bras long de l'X qui revient aussi à la perte du bras court de l'X (39). L'analyse de la cohorte hollandaise (40) n'a pas retrouvé d'association significative entre le caryotype et les malformations cardiaques et/ou aortiques. Le phénotype de la cohorte Française de 1501 patientes a souligné une fréquence plus élevée (27%) de malformations cardiaques congénitales en présence du caryotype 45,X, de 17% en cas d'anneau de l'X, et de 12.5% en cas d'isochromosome de l'X (11).

Des publications récentes ont mis en évidence que des indices aortiques, non accessibles en pratique clinique courante, sont altérés de façon précoce chez les patientes ST, comme par exemple la distensibilité, l'index de pulsatilité, la vitesse de l'onde de pouls et la rigidité aortique (41-43). Le ST semble associé avec un niveau moindre d'expression de certains inhibiteurs de métalloprotéases (TIMP1, TIMP3) (15). Ainsi, en plus du rôle propre de la VAB qui favorise la DA, la perte d'élasticité semble aggraver le pronostic vasculaire.

ARTICLES SCIENTIFIQUES: Source, Références	Méthodologie, Gradation niveau de preuve :	Commentaires et résultats:
Schoemaker MJ et al. J Clin Endocrinol Metab 2008. <i>Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study.</i> PMID 18812477	Cas-témoin, contrôlé (Grade C-3)	N=296 patientes ST décédées/3439 (registre cytogénétique Anglais de 1959 à 2002). SMR=3.0[95%CI : 2.7-3.4]. 41% de l'excès de mortalité=cardiovasculaire dont cause anévrysmale avec SMR=23,6 ou cause valve aortique bicuspide (BAV) avec SMR=17,9

<p>Bondy CA et al. Curr Opin Cardiol, 2008</p> <p><i>Aortic dissection in Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 18839441</p>	<p>Rétrospectif (Grade C-4)</p>	<p>N=60 ST ; 4/60 avec dissection (1=Type A) et 3/4 décédées. 3 décès : 3 BAV, 44-57 ans, aorte tubulaire entre 37 et 48 mm. 9/158 (6%) : ASI>25 mm/m2(>99^e p). 3diss/9dilat à 3 ans = incidence diss à 620/100,000 année.femme (soit RRx200/pop), 1600/100,000 année.femme si BAV présente.</p>
<p>Fuchs M et al. J Am Heart Assoc. 2019.</p> <p><i>Long-term outcomes in patients with Turner syndrome: a 68-year follow-up.</i></p> <p>PMID: 31131660</p>	<p>Cohorte (Grade B-2)</p>	<p>N=317 TS vs témoins appariés à l'âge à la Mayo clinic (de 1950 à 2017) -Non-exhaustivité des caryotypes : 202/317 (64%) , dont monosomie %45,X chez 75/202 (37%) -Malformation cardiovasculaire : 131/317 (41%) -BAV : 102/317 (32%) -Coarctation (CoA) : 43/317 (14%) -Dissection (Diss) : 6/317 (2%), souvent dilatés (DAo) avec Index aortique moy : 20 mm/m2 -Suivi moyen : 11 (intervalle 2-26) ans soit 3898 patientes-années. -Décès: 46 (14%) à un âge moyen de 53±17 ans. -Survie réduite ST< témoins (82% versus 94% à 30 ans; P<0.001) -Première cause de décès : cardiovasculaire.</p>
<p>Fuchs M et al. World J Cardiol 2020.</p> <p><i>Cardiovascular surgery in Turner syndrome - early outcome and long-term follow-up.</i></p> <p>PMID: 32280428</p>	<p>Rétrospectif (Grade C-4)</p>	<p>N=51 patientes à la Mayo clinic avec chirurgie (chir) thoracique (1977-2017), âge 28 (8-41) ans dont 23 (45%) <18 ans. -18 (35%) avaient eu 1^e chir ailleurs que Mayo. -CoA : n=14 (28%) -BAV : n=6 (12%) & n=7(14%) les2 -2 Chirurgies : n=6 (13%) -Décès post-opératoire : n=4 (8%) < J7 -Survie 10 & 20ans : 97&89%</p>
<p>Gravholt CH et al. Cardiol Young 2006.</p> <p><i>Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome.</i></p> <p>PMID: 16984695</p>	<p>Rétrospectif (Grade C-4)</p>	<p>N=18 ST, âge médian=35 ans (18-61).14/18= 45,X -10/18 avec ETT avant dissection, majorité avec BAV, Dao, CoA -5/18 HTA -Décès: taux 10/18, dissection type A (6/10)>B(3/10).-Histologie : altération du ratio collagène type I/type III ; nécrose kystique de la média artérielle chez 3/7 cas.</p>

		-Incidence dissection=36/100,000 patiente.année vs 6/100,000 au Danemark. Incidence cumulée de :14, 73, 78 et 50 pour 100,000 chez les 0-19, 20-29, 30-39, et +40 ans.
<p>Stochholm K et al. J Clin Endocrinol Metab 2006.</p> <p><i>Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 16849410</p>	<p>Cas-témoin, contrôlé (Grade C-3) Registre</p>	<p>N=781 soit l'exhaustivité des patientes ST vivantes au Danemark dans le registre national de cytogénétique (1970-2001)</p> <p>-n=69 décès identifiés dans le registre des décès. -Caryotypes: 45, X=349 ; isochromosome i(Xq)=86 ; autre=346.</p> <p>-SMR ST= 2,86 (IC95%: 2,18-3,55) par rapport à la population générale Danoise.</p> <p>-SMR majoré chez ST pour coronaropathie, malformations congénitales, endocrinopathies et autres causes.</p> <p>-Mortalité maximum avec 45,X et i(Xq)</p> <p>-Age au diagnostic: <1 an (14,9%); 10-17 ans (33,2%); adultes(38,5%)</p> <p>Avec médiane=15.1 ans (avec tendance à la baisse p < 0.01). Au total: mortalité la plus élevée retrouvée chez 45,X et i(Xq)</p>
<p>Sachdev V et al. J Am Coll Cardiol 2008.</p> <p><i>Aortic valve disease in Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 18466808</p>	<p>Prospectif (Grade B-2)</p>	<p>N=253 (âge 7-67). Fréquence BAV = 74/250 (30%). Les DAo à 75% sont BAV+. BAV de type L-R est la plus fréquente.</p>
<p>Bondy C et al. J Med Genet, 2013.</p> <p><i>Bicuspid aortic valve and aortic coarctation are linked to deletion of the X chromosome short arm in Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 23825392</p>	<p>Rétrospectif (Grade C-4)</p>	<p>N=152 45,X dont n=15 delXp - 45X=BAV 34%; COA 12,5%; delXp=BAV 28.6%; COA 6,7%.</p>
<p>Olivieri LJ et al. Circ Cardiovasc Imaging 2013.</p> <p><i>Spectrum of aortic valve abnormalities associated with aortic dilation</i></p>	<p>Rétrospectif (Grade C-4) BAV</p>	<p>N=208.4 types (IRM et ETT):</p> <p>-Tricuspidie 64% = ASI 16,9 mm/m²</p> <p>-Fusion partielle 12% = ASI 18,3 mm/m²</p> <p>-BAV 23% = ASI 19,8 mm/m²</p>

<p><i>across age groups in Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 24084490</p>		<p>-Unicuspidie 1% = ASI 19,8 mm/m²</p>
<p>Niaz T et al. J Am Soc Echocardiogr 2018</p> <p><i>Characteristic Morphologies of the Bicuspid Aortic Valve in Patients with Genetic Syndromes.</i></p> <p>PMID: 29191731</p>	<p>Cohorte (Grade B-2) BAV</p>	<p>N=188 ST/1037 patients avec BAV génétique DONT le ST. Fusion R-L + souvent si TURNER ou Digeorges (vs R-N si T21). Corrélations : -R-L=dilatation au Valsalva (.0006), -R-N=dilatation de l'aorte ascendante (.0,001).</p>
<p>Yetman AT et al. Am J Cardiol 2018.</p> <p><i>Clinical and Echocardiographic Prevalence and Detection of Congenital and Acquired Cardiac Abnormalities in Girls and Women with the Turner Syndrome.</i></p> <p>PMID: 29731120</p>	<p>Rétrospectif (Grade C-4)</p>	<p>N=596 ST avec ETT systématique. Fréquence BAV à 39%, CoA 21%, Anomalie cardiaque structurelle 56%.</p>
<p>Prandstraller D et al. Cardiol Young 2009.</p> <p><i>Correlations of phenotype and genotype in relation to morphologic remodelling of the aortic root in patients with Turner's syndrome.</i></p> <p>PMID: 19344538</p>	<p>Prospectif, contrôlé (Grade B)</p>	<p>N=107 (âge 19,9) vs 71 témoins. -DAo à la jonction sino-tubulaire 25% et corrélé au caryotype 45,X -Valsalva 23.4+/-4.8 vs 25.5+/-4.1 mm (p = 0.0014), -Jonction sino-tubulaire 19.9+/-3.8 vs 23.3+/-4.1 mm (p < 0.0001), -Aorte ascendante 22.3+/-4.9 vs 24.6+/-4.4 mm (p = 0.0011).</p>
<p>Viuff MH et al. J Cardiovasc Comput Tomogr 2016.</p> <p><i>Coronary Artery Anomalies in Turner Syndrome.</i></p> <p>PMID: 27522573</p>	<p>Cas-témoin, contrôlé (Grade C-3)</p>	<p>N=50 ST (âge moyen 47 ans) vs 25 témoins. -Anomalie anatomique coronaire 20% vs 4% (p=0.043) -9/10 avec l'anomalie coronaire qui est gauche. -Pas d'association avec caryotype, BAV ou CoA.</p>
<p>Van den Hoven AT et al. Eur J Radiol 2017.</p> <p><i>Partial anomalous pulmonary venous return</i></p>	<p>Rétrospectif (Grade C-3)</p>	<p>N= 96 ST. -24/96 (25%) PAPVR: -58% étaient inconnues avant ; -46% étaient avec dilatation ventriculaire droite.</p>

<p><i>(PAPVR) in Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 28987660</p>		
<p>Mortensen KH et al. <i>Cardiol Young</i> 2010.</p> <p><i>Abnormalities of the major intrathoracic arteries in Turner syndrome as revealed by magnetic resonance imaging.</i></p> <p>PMID: 20307329</p>	<p>Prospectif, contrôlé (Grade B-2)</p>	<p>N=99 ST vs n=29 témoins : élongation de l'arche transverse (EAT)(47%), BAV(27%), CoA(13%), artère sous-clavière droite aberrante (8%). RR de DAo=6,7 RR de complication vasculaire =7,7. Corrélations : BaV/CoA;CoA/DAo; 45,X/DAo ; 45,X/CoA.</p>
<p>Mortensen KH et al. <i>J Cardiovasc Magn Reson</i> 2011.</p> <p><i>Dilation of the Ascending Aorta in Turner Syndrome - A Prospective Cardiovascular Magnetic Resonance Study.</i></p> <p>PMID: 21527014</p>	<p>Prospectif, contrôlé (Grade B)</p>	<p>N=80 ST vs 67 témoins suivies 2.5 ans avec écho, IRM, Holter TA. Diamètres Ao > témoins. -Cinétique de progression des diamètres au Valsalva, jonction ascendante : + 0.1 - 0.4 mm/an. -Présence BAV corrélée à DA au Valsalva(p<0.05)</p>
<p>Mortensen KH et al. <i>J Cardiovasc Magn Reson</i> 2013.</p> <p><i>Prediction of Aortic Dilation in Turner Syndrome--The Use of Serial Cardiovascular Magnetic Resonance.</i></p> <p>PMID: 23742092</p>	<p>Prospectif, contrôlé (Grade B)</p>	<p>N=102 (âge moyen 38 ans) à T0 et n=78 à 5 ans vs témoins (ETT, IRM, Holter TA). Diamètres Ao > témoins et associés à : BAV, COA, S², PA diastolique, HTA. Calcul d'un modèle mathématique de prédiction de la cinétique de DAo.</p>
<p>Subramaniam DR et al. <i>J Cardiovasc Magn Reson</i> 2017.</p> <p><i>Continuous measurement of aortic dimensions in Turner syndrome: a cardiovascular magnetic resonance study.</i></p> <p>PMID: 28231838</p>	<p>Prospectif, contrôlé (Grade B)</p>	<p>N=15 ST (âge moyen 41 ans) vs n=10 témoins - Durée suivi longue de 10 ans - Mesures aux 7 positions aortiques : diamètre aorte ascendante ST > témoins [ST: 13.4±2.1 mm, témoins: 12.6±1 mm]</p>
<p>Mortensen KH et al. <i>Eur Heart J Cardiovasc Imaging</i> 2019.</p>	<p>Prospectif, contrôlé (Grade B)</p>	<p>N=91 ST vs 37 contrôles ; suivi 8.8 ans [1.6-12.6]. Cinétique de progression ST : Valsalva 0.32±0.36 mm/an ; Ao ascendante 0.20 ±0.26mm/an. Cinétique de</p>

<p><i>Aortic Growth Rates Are Not Increased in Turner Syndrome-A Prospective CMR Study.</i></p> <p>PMID: 31329837</p>		<p>progression contrôles : Valsalva 0.32±0.17 mm/an ; Ao ascendante 0.26 ±0.14mm/an, NON significativement différent mais variable si présence de BAV ou CoA.</p> <p>Evènements : (T0) 1 décès peropératoire sur chir DAo, 1 dissection type A. (Fin suivi) 1 décès de cause aortique, 2 dissections, 2 chir Dao, 2 chir DAo prévues, 2 chir BAV.</p> <p>Calcul de mortalité toutes causes et aortique= 9/799 et 1/799 patientes-années.</p>
<p>Hjerrild BE et al. J Cardiovasc Magn Reson 2010.</p> <p><i>Thoracic aortopathy in Turner syndrome and the influence of bicuspid aortic valves and blood pressure: a CMR study.</i></p> <p>PMID: 20222980</p>	<p>Transversal (Grade C-4)</p>	<p>N=102 ST (âge moyen 37,7 ans) vs n=24 témoins.</p> <p>23% DA ont BAV.</p> <p>Diamètre aortique corrélé à âge, HTA, CoA, BAV</p>
<p>Freriks K et al. J Clin Endocrinol Metab 2011.</p> <p><i>Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 21752892</p>	<p>Cohorte (Grade B-2)</p>	<p>N=150 ST (âge moyen 31 ans) dont 47% 45,X [30% SANS SUIVI]. Nouveaux diagnostics de: BAV(n = 13), CoA (n = 9), ETA (n = 27 ; 18%), DAo (n = 34), intolérance au glucose (n = 12), dyslipidémie (n = 52), hypertension (n = 39).</p>
<p>Duijnhouwer et al. Heart 2018.</p> <p><i>Aortic Dilatation and Outcome in Women With Turner Syndrome.</i></p> <p>PMID: 30368486</p>	<p>Cohorte (Grade B-2)</p>	<p>N=268 (âge médian 28.7) en CRMR avec TDM, IRM. Critère primaire mortalité/dissection (n=2), chir préventive DAo (n=3). prévalence DAo 22%,</p> <p>-Association (régression) âge, HTA, BAV, 45X, Poids, GH (p=0.04). n=171 avec suivi de 6.8 ans :</p> <p>-Cinétique de progression de l'aorte ascendante +0.20 mm/an, sans association significative.</p> <p>-Sous-groupe n=8 grossesses : cinétique NS</p>
<p>Bons LR et al. Int J Cardiol 2019.</p>	<p>Prospectif (Grade B-2)</p>	<p>N=50 ST (âge moyen 35 ans) vs n=50 patientes avec BAV: comparaison des mesures</p>

<p><i>Intermodality variation of aortic dimensions: How, where and when to measure the ascending aorta.</i></p> <p>PMID: 30213599</p>		<p>aortiques: différence moyenne = 5.4 ± 2.7 mm au Valsalva [5.1 ± 2.0 mm jonction, 4.8 ± 2.1 mm tubulaire. Au maximum=18 mm].</p> <p>-Meilleure concordance si écho bord à bord et TDM méso-systolique. TDM et IRM étaient bien concordants.</p> <p>-Entre méso-systole et télé-diastole : différence moyenne de 1.5 ± 1.3 mm et 1.8 ± 1.5 mm à la jonction et au niveau tubulaire.</p> <p>-Le diamètre aortique augmente en moyenne de 5.3 ± 5.1 mm en méso-systole.</p>
<p>Kim HK et al. AJR Am J Roentgenol 2011.</p> <p><i>Cardiovascular anomalies in Turner syndrome: spectrum, prevalence, and cardiac MRI findings in a pediatric and young adult population.</i></p> <p>PMID: 21257900</p>	<p>Cohorte (Grade B-2)</p>	<p>N=51 ST (âge moyen 18 ans).CoA 15.7%, élongation de l'arche aortique (EAT) 31.4%, BAV 39,2%, DA 30% au Valsalva. Corrélations: EAT et CoA, BAV, DAo Présence d'un retour anormal veineux pulmonaire associé à une majoration de la masse ventriculaire D et du volume ventriculaire > norme</p>
<p>Donadille B et al. Eur J Endocrinol 2012.</p> <p><i>Cardiovascular findings and management in Turner syndrome: insights from a French cohort.</i></p> <p>PMID: 22802424</p>	<p>Cohorte (Grade B-2)</p>	<p>N=233 ST (âge moyen 21.6 [0-67]), Chirurgie 7.4% (CoA 6.9% à 9.5 ans), BAV 21% à l'âge de 20 ans, DAo> 32 mm 12% à l'âge de 19 ans, DAo 39% >20 mm/m².</p>
<p>Donadille B et al. Eur J Endocrinol 2020.</p> <p><i>Prevalence and progression of aortic dilatation in adult patients with Turner syndrome: a cohort study.</i></p> <p>PMID: 32822316</p>	<p>Cohorte (Grade B-2)</p>	<p>N=197/204 ; 25.6 ans ; dont 40.1% 45,X ; IMC22.8 HTA 4.6% ; COA 8.1% ; BAV 22.8% Evaluation initiale : .DAO valsalva 41.1% (18.9 mm/m²) .DAO ascendante 16.2%(15.6 mm/m²) .DAO associée à BAV et THYROÏDITE (p<0.001). Suivi moyen de 5.1 ans: .DAO 51.8%, âge à survie sans DAO= 35 ans (Valsalva 40.6% ; ascendante 17.5%), associé à : âge, BAV (p<0.01). HR (DAO)=2.2[CI 1.3-3.7] si présence de BAV.</p>

		<p>.Cinétique valsalva =0.0 mm/an (associé à : âge, BSA, diamètre à T0, HTA)</p> <p>.Cinétique ascendante=0.14 mm/an (associé à : âge, diamètre à T0, valvulopathie)</p> <p>-n=11 grossesses : cinétique : pas de progression</p> <p>-n=15 sous béta-bloquants : cinétique : pas de progression</p> <p>1 SEUL CAS DE DISSECTION (pas d'autopsie).</p>
<p>Cleemann L et al. <i>Pediatr Cardiol</i> 2010.</p> <p><i>Aortic dimensions in girls and young women with turner syndrome: a magnetic resonance imaging study.</i></p> <p>PMID: 20063160</p>	<p>Transversal (Grade C-4)</p>	<p>N=41 ST vs n=50 témoins (âge moyen 17 ans). 5/41 avec DAo. Corrélation DAo et BSA. Diamètres aortiques chez les jeunes ST en moyenne non différentes de témoins mais présence de DAo quand ST +âgées. Corrélation : DAo à l'aorte ascendante et CoA, DAo à l'aorte descendante et BAV (résultat contre-intuitif).</p>
<p>Polkampally PR et al. <i>Congenit Heart Dis</i> 2011.</p> <p><i>Aneurysmal dilatation of medium caliber arteries in Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 21463486</p>	<p>Case report (C-4)</p>	<p>N=2 ST (âgées de 53 et 44 ans). Présence de DAo atypiques: COELIAQUE & CORONAIRE (11 mm & 4 mm) sans HTA ni IDM.</p>
<p>Oz F et al. <i>Echocardiography</i> 2014.</p> <p><i>Doppler-derived strain imaging detects left ventricular systolic dysfunction in children with Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 24410871</p>	<p>Prospectif, contrôlé (Grade B)</p>	<p>N=48 ST (âge: 4-16) vs n=20 témoins.</p> <p>Tension pariétale systolique septale et latérale, marqueurs de la fonction myocardique, significativement abaissés chez enfants avec ST.</p>
<p>Devos DG et al. <i>J Cardiovasc Magn Reson</i> 2017.</p> <p><i>Proximal aortic stiffening in Turner patients may be present before dilation can be detected: a segmental functional MRI study.</i></p> <p>PMID: 28222756</p>	<p>Cas-témoin, contrôlé (Grade C-3) Transversal</p>	<p>N=55 ST (âge 13-59 ans) vs n=38 (âge 12-58)</p> <p>Vitesse de l'onde de pouls (PWV), mesure de distensibilité IRM pour l'étude de la rigidité aortique, dont la participation de la valve aortique (BAV, tricuspide TAV) chez jeunes et âgées.</p> <p>Différences vues qu'à l'aorte proximale.</p> <p>PVW BAV > PVW TAV (p 0.014) > PVW témoins (p 0.01)</p>

		<p>ST et BAV: aire de l'aorte ascendante > TAV et témoins ; distensibilité < TAV et témoins (p<0.01).</p> <p>TAV et témoins non significativement différents.</p> <p>Modifications fonctionnelles présentes dès l'âge jeune mais la DAo est présente chez les âgées.</p> <p>Si DAo présente, la distensibilité était réduite.</p> <p>Pas de preuve longitudinale que la rigidité aortique précoce est un marqueur de future DAo.</p>
<p>Pees C et al. Heart Vessels 2018.</p> <p><i>Aortic elasticity deterioration proves intrinsic abnormality of the ascending aorta in pediatric Turner syndrome unrelated to the aortic valve morphology.</i></p> <p>PMID: 29777298</p>	<p>Prospectif, contrôlé (Grade B)</p>	<p>N=46 ST vs témoins :</p> <p>ST: indices d'élasticité détériorés; BAV (14/46) BAV corrélée à DAo. La mesure de la TA au repos sous-estime la prévalence d'HTA comparé au Holter TA de 24h</p>
<p>Schäfer M et al. Eur J Cardiothorac Surg 2018.</p> <p><i>Aortic stiffness in adolescent Turner and Marfan syndrome patients.</i></p> <p>PMID: 29684119</p>	<p>Cas-témoin, contrôlé (Grade C-3)</p>	<p>N=37 ST vs n=20 avec Marfan vs n=20 témoins.</p> <p>Vitesse de l'onde de pouls élevée p<0,05 [Comparaison aortes témoins/Marfan/ST].</p>
<p>De Groote K et al. J Cardiol. 2017</p> <p><i>Increased aortic stiffness in prepubertal girls with Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 27056149</p>	<p>Prospectif, contrôlé (Grade B)</p>	<p>N=15 ST pré-pubères (âge médian 10.64) dont BAV (n=6) et tricuspide aortique normale (n=9) vs n=31 témoins appariés pour l'âge et la taille, étude de l'élasticité et ETT.</p> <p>-DAo si BAV 22.2±5.1mm vs. 18.6±1.9mm (p=0.014).</p> <p>-Distensibilité de l'aorte ascendante inférieure chez ST vs témoins : 40.2×10⁻³kPa-1 vs. 62.9×10⁻³kPa-1 (p=0.003), à la fois chez tricuspides (p=0.014) and BAV (p=0.005). Stiffness index was higher in TS than in controls (5.26, IQ 3.34-5.26</p>

		vs. 3.23, IQ 2.55-3.24, p=0.005), both for TS TAV (p=0.028) and TS BAV (p=0.006). Pulse wave velocity was not different between groups. There was no correlation between stiffness and z-score of the ascending aortic diameter.
Wen J et al. J Cardiovasc Magn Reson 2018. <i>Impaired aortic distensibility and elevated central blood pressure in Turner Syndrome: a cardiovascular magnetic resonance study.</i> PMID: 30541571	Prospectif, contrôlé (Grade B)	N=57 ST (âge 48 ans) vs n=36 témoins (âge 49). Distensibilité ST<témoins (p .02) de l'aorte descendante quand présence de CoA. Pouls et pression centrale ST>témoins, corrélé à PA. Distensibilité corrélée inversement à COA+, TA centrale haute, Age, Diabète.
Arnold R et al. Pediater Radiol 2017. <i>Magnetic resonance imaging 4-D flow-based analysis of aortic hemodynamics in Turner syndrome.</i> PMID: 28184962	Prospectif, contrôlé (Grade B)	N=25 ST (âge moyen 16 ans) vs n=16 témoins. Etude du shear stress: Aorte/S ² ST> contrôles; index de pulsatilité et le shear stress sont inférieurs aux contrôles
Alami Laroussi N et al. Cardiol Young 2016. <i>Aortic dilatation in patients with Turner's syndrome without structural cardiac anomaly.</i> PMID: 26022730	Rétrospectif (Grade C-4)	N=44 ST (âge 11,9 en 1992 à 17,9 ans en 2010, suivi moyen 6.0±3.7 ans). 29,5% DA en écho (survie sans pathologie à 10,20,30 ans=86%, 70%, 37%). GH ou caryotype ne sont pas des facteurs de risque de progression.
Bolar K et al. J Clin Endocrinol Metab 2008. <i>Long-term safety of recombinant human growth hormone in turner syndrome.</i> PMID: 18000090	Cohorte (Grade B-2) Registre	Registre NCGS patients ST traitées par GH. N=5220, durée= 20 ans. t=25 ans; n=117/442 AE graves: 7 dc dont 5 DISS
Van den Berg J et al. J Clin Endocrinol Metab 2008.	Prospectif (Grade B-2)	N=31 ST (âge moyen 20 ans) en IRM à 2 ans d'arrêt de GH vs n=23 témoins. VG et VD plus petit volume vs témoins mais même fraction d'éjection, masse

<p><i>Cardiac status after childhood growth hormone treatment of Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 18430775</p>		<p>ventriculaire, remplissage diastolique ; Pas de lien avec GH</p>
<p>Corbitt H et al. PLoS Genet 2018.</p> <p><i>TIMP3 and TIMP1 are risk genes for bicuspid aortic valve and aortopathy in Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 30281655</p>	<p>Cohorte (Grade B-2) Registre BAV</p>	<p>N=188 WES sur registre GenTAC. En analyse sur exome, TIMP3 est associé à des indices d'aortopathie ($p = 2.27 \times 10^{-7}$) et a été confirmé dans une cohorte de réplication. L'analyse de l'exome sur l'Xp a montré que TIMP1, un inhibiteur de métalloprotéase et paralogue fonctionnel de TIMP3, était à l'état hémizygote dans plus de 50% de la cohorte initiale. Avoir une seule copie de TIMP1 augmentait l'odds ratio de présence d'aortopathie de : OR = 9.76 (IC95% = 1.91-178.80, $p = 0.029$). L'effet combinatoire d'avoir une seule copie des allèles à risque TIMP1 et 3 augmente l'odds ratio de présence d'aortopathie de : OR = 12.86 (CI95% = 2.57-99.39, $p = 0.004$).</p>
<p>Noordman et al. Eur J Med Genet 2018.</p> <p><i>Phenotype in girls and women with Turner syndrome: Association between dysmorphic features, karyotype and cardio-aortic malformations.</i></p> <p>PMID: 29339108</p>	<p>Prospectif (Grade B-2)</p>	<p>N=202 ST (dont pédiatrie n=84) avec phénotypage standardisé dans une checklist de 14 items, explorées sur le plan vasculaire. Associations : 45,X/phénotype dysmorphique ; COA/lymphœdème ; et PAS caryotype/malformation cardio.</p>
<p>Fiot E et al. Eur J Endocrinol 2019.</p> <p><i>X chromosome gene dosage as a determinant of congenital malformations and of age-related comorbidity risk in patients with Turner syndrome, from childhood to early adulthood.</i></p> <p>PMID: 30991358</p>	<p>Cohorte (Grade B-2) Registre</p>	<p>N=1501 ST du registre national du centre de référence CRMERC. 45,X (n = 549), 45,X/46,isoXq (n = 280), 46,X,r(X)/46,XX (n = 106), 45,X/46,XX (n = 221), Y+ (n = 87). âge 9.4 (3.7-13.7) à T0 et 16.8 (11.2-21.4) ans en fin d'évaluation. Malformations cardiaques congénitales plus fréquentes si 45,X (18.9%).</p>
<p>Mebus S et al. Am J Med 2011.</p>	<p>Case report (C-4)</p>	<p>n=1 ST (âge 26 ans),coA+, BAV+, HTA+ traitée sans bêta-bloquant.</p>

<p><i>How late is too late? Giant balloon-like aneurysm of the ascending aorta.</i></p> <p>PMID: 21798507</p>		<p>Anévrysme aortique géant de l'aorte ascendante=100x120 mm!![refus chirurgie au diamètre de 7cm à 15 ans]. Si ASI>42,5 mm/m² = 20% risque de dissection/an. Description d'une histologie de Dissection avec dégénération myxoïde de la media et fibrose intimale.</p>
<p>Oza NM et al. Eur J Pediatr 2013.</p> <p><i>Serious aortic complications in a patient with Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 22923005</p>	<p>Case report (C-4)</p>	<p>n=1 ST (âge 26 ans), antécédent de chirurgie de CoA, caryotype 45X, IMC=23, sans HTA. Anévrysme géant de l'aorte ascendante=48x33 mm et dissection distale du tube sur 54x38mm.Suivi à 42 mois postop: survivante.</p>
<p>Rios Orbananos et al. Endocrinol Nutr 2015.</p> <p><i>Turner syndrome: From birth to adulthood.</i></p> <p>PMID: 26298398</p>	<p>Rétrospectif (Grade C-4)</p>	<p>n=25 ST (âge 22,9 ans); caryotype 45X 36,5% et utilisation Oxandrolone n=2 décès dont une dissection, suivi par endocrino 37%, par gynéco 34%.</p>
<p>Dobrowolski P et al. Eur Heart J 2018.</p> <p><i>Asymptomatic dissection of a giant aorta ascendens aneurysm in Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 29136134</p>	<p>Case report (C-4)</p>	<p>n=1 ST (âge 35). Dissection du TABC sur anévrysme de l'aorte tubulaire ascendante de 98 mm.</p>
<p>Bondy CA et al. Curr Opin Cardiol 2008.</p> <p><i>Aortic dissection in Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 18839441</p>	<p>Case report (C-4)</p>	<p>n=4 ST(âge 44 à 57 ans) avec dissection au NIH .3/4 dcd, 9/158(6%)ASI>25(=99e p), Aorte ascendante=37 à 48 mm. 3/9 >25 mm/m²ont eu dissection (33%)à 3ans, soit une incidence de dissection=620/100 000, si BAV+=1600/100 000</p>
<p>Chevalier N et al. J Clin Endocrinol Metab 2011.</p> <p><i>Materno-fetal cardiovascular complications in Turner syndrome after oocyte donation: insufficient prepregnancy screening and pregnancy follow-up are associated with poor outcome.</i></p> <p>PMID: 21147890</p>	<p>Cohorte (Grade B-2)</p>	<p>n=93.2 Dc DISS SUR DAo+ . 35/93 (37.6%) ETT+ pre-AMP ; HTA+ 37.8% dont preeclampsie 54.8% (severe n=4). Prematurité 38.3% (correlée HTA: P = 0.01).RCIU 27.5%. Grossesse sans complication M/F=que 40%.</p>

<p>Chalas Boissonnas C et al. Hum Reprod 2011.</p> <p><i>Cardiovascular findings in women suffering from Turner syndrome requesting oocyte donation.</i></p> <p>PMID: 21835831</p>	<p>Cohorte (Grade B-2)</p>	<p>n=25 dont 18 CCH en cs cardio spé. 20 cs cardio non spé faites: en fait 7 cas BAV+ exclus don (!) vs aucun événement si cas référé par cs cardio spé.</p>
<p>Hagman A et al. J Clin Endocrinol Metab 2011.</p> <p><i>Obstetric outcomes in women with Turner karyotype.</i></p> <p>PMID: 21865365</p>	<p>Cohorte (Grade B-2)</p>	<p>n=115/56000 (1973-2007) à 30. n=1 DISS à 36 ans sur 2e gross spontanée à 32SA; 205 Nnés (dont 3 jumeaux); Dic ST inconnu T0=52%; Pre-eclampsie 6,3%(p .07); césarienne 35,6% (p .001).</p>
<p>Carlson M et al. Circulation 2012.</p> <p><i>Moderate aortic enlargement and bicuspid aortic valve are associated with aortic dissection in Turner syndrome: report of the international turner syndrome aortic dissection registry.</i></p> <p>PMID: 23032325</p>	<p>Cohorte (Grade B-2)</p>	<p>n=20. ASI Moy 27 mm/m²; 85% type A; 95% CHD+ (BAV+). 1 diss sans FDR; 68% cs>24h</p>
<p>Hagman A et al. Hum Reprod 2013.</p> <p><i>Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study.</i></p> <p>PMID: 23539610</p>	<p>Rétrospectif (Grade C-4)</p>	<p>n=110; 44% 45X. 1 DISS non dcd; 9,4% CHD+ avant grossesse. Transfert monoembryonnaire 70%. HTA 35%; pre-eclampsie 20.5%. 8% premat; 8.8% live born rate; 2.3% mortalité périnatale (2 jumeaux 31 SA)</p>
<p>Hagman A et al. Hum Reprod 2013.</p> <p><i>Morbidity and mortality after childbirth in women with Turner karyotype.</i></p> <p>PMID: 23578947</p>	<p>Cohorte (Grade B-2)</p>	<p>n=124 (1957-87), naiss 1973-2010 vs ST sans gross (n=378) vs témoins 1230 pour l'â. Dilat 11/502 (2,2%) dont 2,4% pendant grossesse.</p>
<p>Power T et al. J Forensic Sci 2014.</p>	<p>Case report (C-4)</p>	<p>n=4. Description autopsies/Review. AUTOPSIES</p>

<p><i>The forensic implications of Turner's syndrome.</i></p> <p>PMID: 24313855</p>		
<p>Mortensen KH et al. Obstet Gynecol 2010.</p> <p><i>Repeated spontaneous pregnancies in 45,X Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 20093875</p>	<p>Case report (C-4)</p>	<p>N=2 patientes ST et 4 grossesses Pas de caryotype ovarien. 2 grossesses spontanées N à terme voie basse malgré mosaïque 45,X(99%) sans progression aorte (ETT)</p>
<p>Bernard V et al. Hum Reprod 2016.</p> <p><i>Spontaneous fertility and pregnancy outcomes among 480 women with Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 26874361</p>	<p>Cohorte (Grade B-2)</p>	<p>n=420. Spontanées= 5,6% (27 TS); FDR: mosaïque, puberté spontanée.</p>
<p>Grewal J et al. Heart 2020.</p> <p><i>Cardiovascular outcomes of pregnancy in Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 32669396</p>	<p>Rétrospectif (Grade C-4)</p>	<p>N=60 ST (68 grossesses) à 33 ans; 2005-2017 ; 25% 45,X(= biais de sélection gynécologique) Multicentrique (Canada); ST grossesses(+vs(-) 48% G1;80% à ménarche+ ; 63% FCS 33/68 (49%) AMP: FIV 19(58%) ; don 14(42%) 21% ont une anomalie cardiaque congénitale n=10 grossesses (15%) à haut risque vasculaire dont 7(10%)BAV ; 4(6%)CoA ; 7(10%)Dao dont 6 CHIR : 3 COA ; 1 mitrale ; 1 f.ovale ; 1 AORTOPLASTIE 2 ans avant !\ (ras) Diam Ao pre=29 mm/Diam post=30 mm (p=0.1) 1^e complication : HTA (9/12). RCIU 18%. Prématurité 15%. MFIU 3% PAS DE DISSECTION. Présence d'associations à : Grossesse+/ mosaïque 46,XX/45,X (p .009) Grossesse-/BAV(p .02) ; CoA(p.03) ; Dao(p.01)</p>
<p>Calanchini et al. Fertil Steril 2020</p>	<p>Rétrospectif (Grade C-4)</p>	<p>N=156 ST (18 grossesses, 37 NNés) ; à 32 ans ; 44%45,X si grossesse(G-) ; 61%mosaïque si (G+)</p>

<p><i>Fertility issues and pregnancy outcomes in Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 32622407</p>		<p>1975-2019. Taux grossesse 25/156(16%), 47.6% FCS ; 18/25 spontanées, 7/25 don (+7échecs don)</p> <p>HTA 28% ; dont 2(11%) COA et 3 DAO et</p> <p>1 AORTOPLASTIE 6 ans avant !!(ras)</p> <p>4 DISS MAIS dans groupe grossesse(-)</p> <p>Evaluation cardiaque QUE chez 12/25 don !!(dont seulement 2 parmi les dons (!)</p> <p>*Diamètre Aortique au sinus de Valsalva pré =27.58mm/post=29.17 mm (p.025). Diamètre Ao ascendante pré=25.17 mm/post=27.58 mm(p.007)</p> <p>*Cinétique Ao Valsalva 0.51 mm/an à 3.4 ans</p> <p>Cinétique Ao ascendante 0.67 mm/an [G(+)] vs</p> <p>Cinétique Ao Valsalva 0.13 mm/an à 3.4 ans</p> <p>Cinétique Ao ascendante 0.22 mm/an [G(-)] donc</p> <p>P=0.048 à l'Ao Valsalva.</p>
<p>Weinsaft JW et al. J Am Coll Cardiol 2016.</p> <p><i>Aortic Dissection in Patients With Genetically Mediated Aneurysms: Incidence and Predictors in the GenTAC Registry.</i></p> <p>PMID: 27282895</p>	<p>Cohorte (Grade B-2)</p>	<p>n=101/1991 5%ST (adultes, 2015).2 dilat +, Mortalité 1,9% si Marfan (2/28 dc =AoD), 2 ST diss: 1typeA, 1typeB.</p>
<p>Thunstrom S et al. Circulation 2019.</p> <p><i>Incidence of aortic dissection.</i></p> <p>PMID: 31180751</p>	<p>Prospectif, contrôlé (Grade B-2)</p>	<p>N=198 adultes ST suivies 23 ans (1995-2018, suède avec ETT tous les 5 ans et DA si > 34 mm</p> <p>Incidence dissection aortique: 354 cas/100 000 années.femmes⁻¹; chez 9 patientes dont 4 avec caryotype 45,X homogène, 2 survivantes après 2 cas de chirurgie thoracique. L'âge à la dissection était de 42 ans. Au total, calcul de l'incidence à 110/100 000 années.femmes⁻¹. Facteurs de risque de dissection : la DA (OR, 12.19; 95% CI, 2.97–50.01), hypertension (HR, 7.20, 95% CI, 1.93–26.79), VAB et COA (HR, 4.32; 95% CI, 1.04–17.97). Traitement par GH (HR, 0.44; 95% CI, 0.11–1.78), traitement par THS</p>

		(HR, 0.36, 95% CI, 0.08–1.65), caryotype 45,X (HR, 0.89, 95% CI, 0.24–3.33), âge à l'inclusion (HR, 1.04; 95% CI, 0.99–1.09), comorbidités associées à ST (HR, 1.04; 95% CI, 0.87–1.24), traitement par statines (HR, 2.82; 95% CI, 0.12–67.72) : NON associées avec augmentation du risque de dissection aortique.
<p>Noordman ID et al. Am J Med Genet A. 2021</p> <p>Cardiac abnormalities in girls with Turner syndrome: ECG abnormalities, myocardial strain imaging, and karyotype-phenotype associations</p> <p>PMID: 33969942</p>	<p>Cohorte (Grade B-2)</p>	<p>N=101 patientes avec ST, âgées de 0 à 18 ans.</p> <p>Anomalies mineures sur l'ECG : 39%</p> <p>Anomalies majeures sur l'ECG : 2%</p> <p>Dilatation de l'aorte ascendante: 16%</p> <p>Plus d'anomalies cardiaques chez les patientes 45,X.</p>
<p>Quezada E et al. Am J Med Genet A. 2015</p> <p>Aortic dimensions in Turner syndrome</p> <p>PMID: 26118429</p>	<p>Cohorte (Grade B-2)</p>	<p>Normes permettant d'exprimer le diamètre aortique avant l'âge de 15 ans en déviation standard par rapport à la moyenne (Z-score), puis avec utilisation de l'indexation à la surface corporelle après 16 ans.</p>
<p>Roman MJ et al. Am J Cardiol. 1989</p> <p>Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults</p> <p>PMID: 2773795</p>	<p>Cohorte (Grade B-2)</p>	<p>Normes du diamètre aortique dans la population générale. La progression normale du diamètre aortique adulte avec l'âge est de +0.7 mm/an tous les 10 ans chez la femme.</p>
<p>Pater CM et al. Am J Med Genet A. 2021</p> <p>Clinical characteristics and rate of dilatation in Turner syndrome patients treated for aortic dilatation</p> <p>PMID: 33118324</p>	<p>Rétrospectif (Grade C-4)</p>	<p>N=40, dont 22 patientes traitées pour dilatation de l'aorte. Les patientes étaient plus souvent traitées lorsqu'elles présentaient une HTA.</p>

<p>Gravholt CH et al. Eur J Endocrinol 2017.</p> <p><i>Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting.</i></p> <p>PMID: 28705803</p>	<p>1/Consensus international 2017</p> <p>2/Revue exhaustive de la littérature internationale et avis d'experts internationaux le cas échéant : périmètre d'étude= 1) diagnostic et génétique, 2) croissance, développement 3) maladie cardiovasculaire congénitale et acquise 4) transition et suivi adulte, 5) autres comorbidités et neurocognition. Méthode GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) et revue systématique de la littérature.</p> <p>3/Pubmed et avis d'experts</p>	<p>Le ST atteint de multiples organes à tous les âges de la vie, nécessitant une approche du soin pluridisciplinaire. Tous les derniers progrès récents ont été abordés, y compris avec des représentants d'association de malades qui ont participé aux réunions préliminaires et à la conférence de consensus.</p>
<p>Castelo-Branco C. Maturitas. 2014</p> <p><i>Management of Turner syndrome in adult life and beyond.</i></p> <p>PMID: 25438673</p>	<p>1/Revue de la littérature</p> <p>2/Méthode de recherche décrite</p> <p>3/Mots clés Pubmed</p>	
<p>Zaiem F et al. Endocr Pract, 2017</p> <p><i>Oral versus transdermal estrogen in Turner syndrome : a systematic review and meta-analysis.</i></p> <p>PMID: 28095041</p>	<p>1/Revue de la littérature</p> <p>2/Méthode de recherche décrite</p> <p>3/Mots clés Pubmed</p>	
<p>Cintron D et al. Endocrine. 2017</p> <p><i>Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with turner syndrome: a systematic review and meta-analysis.</i></p> <p>PMID: 27473099</p>	<p>1/Revue de la littérature</p> <p>2/Méthode de recherche décrite</p> <p>3/Mots clés Pubmed</p>	
<p>Mortensen KH et al. Endocr Rev. 2012</p> <p><i>Cardiovascular phenotype in Turner syndrome--integrating cardiology, genetics, and endocrinology.</i></p>	<p>[1/ 2/ 3/ non renseignés]</p>	<p>Epidémiologie, Morbi-mortalité, corrélation caryotype-phénotype, malformations congénitales, HTA, métabolisme.</p>

PMID: 22707402		
<p>Bondy CA. Curr Opin Cardiol. 2008</p> <p><i>Aortic dissection in Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 18839441</p>	[1/ 2/ 3/ non renseignés]	
<p>Cabanès L et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010</p> <p><i>Turner syndrome and pregnancy: clinical practice. Recommendations for the management of patients with Turner syndrome before and during pregnancy.</i></p> <p>PMID: 20594638</p>	[1/ 2/ 3/ non renseignés]	
<p>Practice Committee of American Society For Reproductive. Fertil Steril. 2012.</p> <p><i>Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 22192347</p>	[1/ 2/ 3/ non renseignés]	
<p>Goldfinger JZ et al. J Am Coll Cardiol. 2014</p> <p><i>Thoracic aortic aneurysm and dissection.</i></p> <p>PMID: 25323262</p>	[1/ 2/ 3/ non renseignés]	
<p>Turtle EJ et al. Arch Dis Child. 2015</p> <p><i>Aortic Dissection in Children and Adolescents With Turner Syndrome: Risk Factors and Management Recommendations.</i></p> <p>PMID: 25573747</p>	[1/ 2/ 3/ non renseignés]	
De Groote K et al.		

<p>J Hypertens. 2015</p> <p><i>Arterial hypertension in Turner syndrome: a review of the literature and a practical approach for diagnosis and treatment.</i></p> <p>PMID: 26039527</p>	<p>[1/ 2/ 3/ non renseignés]</p>	
<p>Coulon C. Presse Med. 2015</p> <p><i>Thoracic aortic aneurysms and pregnancy.</i></p> <p>PMID: 26454306</p>	<p>[1/ 2/ 3/ non renseignés]</p>	
<p>Mortensen KH et al. Heart. 2018</p> <p><i>Cardiovascular imaging in Turner syndrome: state-of-the-art practice across the lifespan.</i></p> <p>PMID: 30228249</p>	<p>[1/ 2/ 3/ non renseignés]</p>	
<p>Silberbach M et al. Circ Genom Precis Med. 2018</p> <p><i>Cardiovascular Health in Turner Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association.</i></p> <p>PMID: 30354301</p>	<p>[1/ 2/ 3/ non renseignés]</p>	<p>Rappels : N=13 patients ST publiées avec dissection aortique et index aortique > 25 mm/m² à l'aorte ascendante=46 mm ± 0.7 (28 ± 0.5 mm/m²).</p> <p>N=290 patientes ST > 15 ans sans dissection pour une surface corporelle en moyenne à 1.6 m² = seuil de 25 mm/m² correspond à un diamètre à l'ascendante de 41 mm ou Z-score à 4. (Corbitt PMID 29243875)</p>
<p>Gravholt CH et al. Nat Rev Endocrinol. 2019.</p> <p><i>Turner syndrome: mechanisms and management.</i></p> <p>PMID: 31213699</p>	<p>[1/ 2/ 3/ non renseignés]</p>	
<p>Sun L et al. Front Endocrinol (Lausanne)2019.</p> <p><i>Glucose Metabolism in Turner Syndrome</i></p>	<p>[1/ 2/ 3/ non renseignés]</p>	

PMID: 30792694		
----------------	--	--

3.2 Malformations rénales

Les malformations rénales sont présentes chez 13 à 40% des patientes. Le rein en fer à cheval et la duplication du système collecteur sont les anomalies les plus fréquentes. Le rein en fer à cheval est une anomalie congénitale survenant lors du développement embryonnaire vers la 7-8ème semaine d'âge gestationnel pendant la migration des bourgeons rénaux et serait en relation avec la stase lymphatique, comme ce qui est suggéré pour les autres malformations rénales (duplication, agénésie rénale, reins multikystiques, asymétriques ou en position ectopique, malrotation) (11, 44-50). La prévalence de ces malformations est plus importante chez les patientes 45,X, 45,X/46,isoXq et 46,X,r(X)/46,XX (10) que chez celles 45,X/46, XX ou incluant le chromosome Y (11). Ces malformations sont souvent asymptomatiques et doivent être recherchées par une échographie rénale au diagnostic du ST. Certaines de ces malformations peuvent être à l'origine de complications. Les infections urinaires peuvent survenir en relation avec l'obstruction, l'hydronéphrose ou le reflux vesico urétéral, à l'origine de cicatrices rénales et d'une réduction néphronique. La majorité de ces anomalies n'est pas responsable de détérioration de la fonction rénale, même si une HTA secondaire à ces complications reste possible (51). Néanmoins, un sur-risque de mortalité a été rapporté chez les patients présentant des anomalies rénales (24). Le traitement par les antibiotiques à titre préventif/curatif peut être nécessaire ou la correction chirurgicale du reflux/obstruction (8).

Source Reference article	Méthodologie Gradation du niveau de preuve	Commentaires et résultats consensus
Je Bo-Kyung et al. AJR Am J Roentgenol. 2015 <i>Incidence and Spectrum of Renal Complications and Extrarenal Diseases and Syndromes in 380 Children and Young Adults With Horseshoe Kidney</i> PMID: 26587938	Étude de cohorte observationnelle retrospective (Grade B-2)	N=380 patients avec un rein de fer à cheval. Parmi eux, N=16 avec un syndrome de Turner. -Complications rénales : 46%. -Dilatation pyélocalicielle sans cause identifiable : 22%. -Reflux vésico urétéral : 9.7% -Autres complications : duplicité rénale, dysplasie multikystique rénale, calculs rénaux, asymétrie rénale, jonction obstruction urétéro pelvienne, pyélonéphrite aigue, rhabdomyosarcome rénal.
Carvalho AB et al. Rev Assoc Med Bras. 1992 <i>Cardiovascular and renal anomalies in Turner syndrome</i> PMID: 21271130	Étude observationnelle retrospective (Grade C-4)	N=130 patientes, âge moyen 11.9 ans. Anomalies rénales et du système collecteur présentes chez 29% des patientes ayant eu une échographie rénale. Parmi les anomalies : duplication du système collecteur (25%), hydronéphrose (25%), rein en fer à cheval (21.2%). Anomalies asymptomatiques dans 80% des cas.
Bilge I et al. Pediatr Nephrol. 2000	Étude observationnelle retrospective (Grade C-4)	N=82 patientes. Malformation rénale : 38% des patientes. Rein en fer à cheval : 11% des patientes. Malformations du système collecteur : 21% des patientes.

<p>Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children</p> <p>PMID: 11045397</p>		<p>Malrotation / autres anomalies positionnelles : 6% des patientes.</p> <p>Prévalence des malformations rénales plus fréquente chez les patientes 45,X (51%) que chez les patientes avec un caryotype en mosaïque ou ayant des anomalies structurelles de l’X (21.6%), p<0.05.</p> <p>Rein en fer à cheval plus fréquent chez les patientes 45,X ; malformations du système collecteur plus fréquentes chez les patientes avec un mosaïcisme ou une anomalie structurelle du X.</p>
<p>Lippe B et al. Pediatrics. 1988</p> <p><i>Renal malformations in patients with Turner syndrome: imaging in 141 patients</i></p> <p>PMID: 3054787</p>	<p>Étude observationnelle retrospective (Grade C-4)</p>	<p>N=141 patientes.</p> <p>Malformations rénales : 33% des patientes.</p> <p>Rein en fer à cheval : 7% des patientes.</p> <p>Système collecteur double : 8% des patientes.</p> <p>Agénésie rénale unilatérale : 3% des patientes.</p> <p>Ectopie rénale : 2% des patientes.</p> <p>Rein pelvien présent chez 1 des patientes.</p> <p>Syndrome de la jonction pyélo urétérale chez 3 patientes (2%), dont 2 étaient asymptomatiques.</p> <p>2 patientes avaient une obstruction urétéro vésicale.</p>
<p>Schoemaker MJ et al. J Clin Endocrinol Metab. 2008</p> <p><i>Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: a national cohort study</i></p> <p>PMID: 18812477</p>	<p>Étude de cohorte (Grade B-2)</p>	<p>N = 3439 patientes diagnostiquées entre 1959 et 2002 et suivi jusqu’en 2006.</p> <p>Mortalité 3 fois plus élevée par rapport à la population générale (SMR 3.0; 95% CI 2.7–3.4).</p> <p>Les décès secondaires à une maladie génito urinaire étaient largement dues à des anomalies rénales et urétérales et des infections urinaires aspécifiques.</p>
<p>Fiot E et al. Eur J Endocrinol. 2019</p> <p><i>X chromosome gene dosage as a determinant of congenital malformations and of age-related comorbidity risk in patients with Turner syndrome, from childhood to early adulthood.</i></p> <p>PMID: 30991358</p>	<p>Étude de cohorte. (Grade B-2)</p>	<p>N = 1500 patientes avec un syndrome de Turner.</p> <p>Malformation rénale congénitale chez 17% des patientes.</p> <p>Malformations rénales plus fréquentes chez les patientes 45,X, 45,X/46,isoXq et 46,X,r(X)/46,XX par rapport aux autres types de caryotypes (P<0.0001).</p>
<p>Gravholt CH et al. Eur J Endocrinol. 2017</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Anomalies rénales : 24-42% des patientes.</p> <p>Elles incluent : rein en fer à cheval (11%), duplication rénale (5-10%), agénésie rénale (2-3%), reins multikystiques (<1%) ou ectopiques (<1%). Duplication, obstructions et hydronéphroses du système collecteur sont présents chez 5-15%.</p> <p>Mortalité due à une maladie rénale plus importante que dans la population générale.</p> <p>Infections urinaires plus fréquentes. Une</p>

<p><i>Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting.</i></p> <p>PMID: 28705803</p>		<p>intervention précoce est importante afin d'éviter des séquelles.</p>
<p>Sybert VP et al. N Engl J Med. 2004</p> <p><i>Turner's syndrome</i></p> <p>PMID: 15371580</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Les malformations rénales incluant les reins en fer à cheval, et une duplication du système collecteur, sont retrouvés jusqu'à 40% des patientes.</p>
<p>Flynn MT et al. Pediatr Nephrol. 1996</p> <p><i>Prevalence of renal malformation in Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 8865252</p>	<p>Étude rétrospective (Grade C-4)</p>	<p>N = 43 patientes avec un syndrome de Turner. Présence de malformation rénale chez 24% des patientes. Chez les patientes ayant un caryotype 45,X, 53% d'entre elles avaient une malformation rénale. Chez les patientes ayant un caryotype en mosaïque, 7% d'entre elles avaient une malformation rénale.</p>
<p>Al Alwan I et al. Int J Health Sci. 2014</p> <p><i>Turner Syndrome Genotype and phenotype and their effect on presenting features and timing of Diagnosis</i></p> <p>PMID: 25246887</p>	<p>Étude observationnelle rétrospective (Grade C-4)</p>	<p>N = 52 patientes avec un syndrome de Turner. Présence de malformation rénale chez 13% des patientes.</p>
<p>Ogawa T et al. Clin Exp Nephrol 2021</p> <p><i>Renal morphology and function from childhood to adulthood in Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 33616778</p>	<p>Étude observationnelle rétrospective (Grade C-4)</p>	<p>N = 63 patientes, suivies entre 1989 et 2020. Anomalie rénale : 35%. Reins en fer à cheval : 11% Hydronéphrose : 18% Duplicité du système collecteur : 5% Rein unique : 2% Pas d'insuffisance rénale.</p>

3.3 Croissance et traitement par hormone de croissance

La taille moyenne des patientes adultes avec ST est d'environ 143 cm (20 cm en dessous de la taille cible parentale), variable selon les ethnies. Le traitement par hormone de croissance pour améliorer le pronostic de taille adulte est largement utilisé depuis les années 1990, avec un gain de taille adulte entre 5 et 8 cm (8). Sa mise en route est effectuée par un médecin hospitalier habilité à la prescription de GH, lorsque la taille est inférieure à -2 DS ou en cas de ralentissement statural important quel que soit l'âge une fois le diagnostic posé. La limite inférieure d'âge de mise sous traitement est débattue. Lorsque le diagnostic est fait précocement dans le jeune âge, le traitement peut être débuté lorsque le

retard de croissance est important. Néanmoins les résultats des études sont discordants sur l'impact d'un début de traitement avant l'âge de 4 ans ou après 4-6 ans sur la taille adulte (52, 53).

Peu d'études ont comparé la taille adulte des patientes avec et sans traitement par GH. La méta-analyse de Lip et al. rapporte 2 études contrôlées randomisées avec taille adulte, concluant à un gain de 7.2 cm (soit 1.2DS) (54). Les facteurs de meilleure réponse au traitement par GH sont une plus grande taille à l'initiation du traitement, une plus grande taille parentale, le jeune âge au début du traitement, la durée du traitement, la dose de GH et un traitement d'induction pubertaire par voie percutanée versus voie orale (55). La réponse au traitement sera d'autant meilleure que le traitement par GH a été débuté dans la petite enfance. Certaines études ont montré que la durée du traitement avant l'induction pubertaire était un facteur déterminant pour améliorer la taille adulte (56, 57). La dose de GH recommandée varie entre 0.045 et 0.050 mg/Kg/j. Elle est adaptée en fonction des concentrations sériques de l'IGF1, qui doit être surveillée annuellement en cours de traitement et qui ne devraient pas excéder +2.5 SDS pour l'âge et le stade pubertaire. Le traitement par hormone de croissance est arrêté lorsque l'âge osseux est supérieur ou égal à 14 ans et la vitesse de croissance inférieure à 2 cm par an. A l'arrêt du traitement, l'insulino résistance induite par le traitement par GH régresse et doit être reconstruite de même que l'évaluation lipidique.

Les données sur l'innocuité du traitement par GH dans le syndrome de Turner sont plutôt rassurantes. Les différentes études observationnelles sur de larges cohortes montrent cependant une propension plus importante de ces patientes à développer une hypertension intra-crânienne transitoire au début du traitement par GH, en comparaison aux patientes sans syndrome de Turner (36). C'est la raison pour laquelle certaines équipes préconisent une augmentation progressive des doses de GH lors du premier mois de traitement. Ces patientes ont un risque augmenté de développer un diabète de type 2 sous GH en comparaison aux autres patients traités par GH dans d'autres indications (5). L'étude de Bell et al montre la nécessité de surveiller le risque de survenue de scoliose, susceptible de s'aggraver sous GH, la survenue d'épiphysiolyse de la tête fémorale ou de pancréatite (58). Le risque d'une augmentation de survenue d'otites à répétition sous traitement reste controversé (59-61). Le risque de méningiome n'est pas augmenté sous GH chez les patientes n'ayant pas reçu de radiothérapie.

Autres traitements : le traitement par Oxandrolone ainsi que l'association hormone de croissance à des faibles doses d'œstrogènes bien avant l'âge physiologique de la puberté ont fait l'objet d'essais thérapeutiques contrôlés dans le passé pour promouvoir la croissance (62, 63). Ces traitements ne sont pas utilisés en France dans cette indication.

Source Reference article	Méthodologie Gradation du niveau de preuve	Commentaires et résultats consensus
Ahn JM et al. Horm Res Paediatr. 2019 <i>Final Adult Height after Growth Hormone Treatment in Patients with Turner Syndrome</i> PMID: 31480041	Étude rétrospective (Grade C-4)	73 patientes traitées par GH ayant atteint leur taille adulte / 14 patientes non traitées par GH, en Corée. Début du traitement GH à un âge moyen de 8.87 ± 3.73 ans. Durée du traitement de 6.47 ± 3.02 ans. Avec GH : taille adulte : 152.03 ± 4.66 cm. Sans GH : taille adulte = 143.57 ± 4.06 cm. Taille adulte corrélée à la taille en SDS au début du traitement GH. Les 48% des patientes ayant atteint une taille adulte dans la norme avaient une plus grande taille en SDS au début du traitement GH, une plus grande taille cible parentale, et un âge plus jeune à l'initiation des œstrogènes.
Rovet JF et al. Front endocrinol. 2019	Étude comparative non randomisée (Grade B-2)	N=131, 70 traitées GH, 61 non traitées par GH Taille finale traitées 147 cm/ non traitées 136.5 cm Effet sur le fonctionnement psychosocial(questionnaire) : pas de différence significative entre les 2 groupes

<p><i>Growth Hormone Supplementation and Psychosocial Functioning to Adult Height in Turner Syndrome: A Questionnaire Study of Participants in the Canadian Randomized Trial</i></p> <p>PMID: 30930850</p>		
<p>Li P et al. Endocr Connect. 2018</p> <p><i>Height outcome of the recombinant human growth hormone treatment in Turner syndrome: a meta-analysis</i></p> <p>PMID: 29581156</p>	<p>Méta analyse (études contrôlées randomisées) Ross JL. 2011 Stephure DK 2005 (Grade A-1)</p>	<p>Études contrôlées randomisées GH/pas GH n=4 dont 2 avec taille finale. Gain de 7.22 cm (1.22 DS). Études contrôlées randomisées GH/GH + Oxandrolone N=7. Gain de 2.5 cm, pas de différence AO.</p>
<p>Reiter EO et al. J Clin Endocrinol Metab 2001</p> <p><i>Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome</i></p> <p>PMID: 11344188</p>	<p>Étude de cohorte retrospective (Grade B-2)</p>	<p>N = 344 patientes. 4 groupes selon l'âge à l'introduction de la GH : 2-10, 10-12, 12-14, et 14-18 ans. Les patientes ayant commencé le traitement GH à un âge plus jeune avaient un meilleur gain statural, même si les œstrogènes étaient commencés plus tôt.</p>
<p>Lanes R et al. J Pediatr. 2019</p> <p><i>Near Adult Height in Girls with Turner Syndrome Treated with Growth Hormone Following Either Induced or Spontaneous Puberty</i></p> <p>PMID: 31227282</p>	<p>Étude de cohorte rétrospective données registre (Grade B-2)</p>	<p>KIGS Comparaison taille proche adulte avec puberté spontanée (n=145) 12.6 +/- 1.8 ans et induite (n=627) 13.4 +/- 1.4 ans. Meilleure croissance sous GH pour puberté spontanée 11 cm vs 9.3 mais taille finale SDS non différente. Pas de différence entre voie orale et percutanée.</p>
<p>Ranke MB et al. Pediatr Res. 2007</p> <p>Major determinants of height development in Turner syndrome (TS) patients treated with GH: analysis of 987 patients from KIGS</p> <p>PMID: 17211150</p>	<p>Étude de cohorte rétrospective données registre (Grade B-2)</p>	<p>KIGS. Facteurs déterminants taille N= 987 Proche taille finale Age début traitement 9.7 ans, taille prédite 146 cm. Taille proche de la taille finale 151 cm. Facteurs de meilleure taille finale : plus jeune âge au début du traitement, plus grande taille au début du traitement, plus grande taille parentale, dose de GH, meilleure réponse au traitement durant la 1ere année, un âge plus tardif de puberté</p>

<p>Ross JL et al. N Engl J Med. 2011</p> <p><i>Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome</i></p> <p>PMID: 21449786</p>	<p>Étude prospective randomisée en double aveugle contre placebo (Grade A-1)</p>	<p>N = 149 patientes âgées de 5 à 12,5 ans. 4 groupes : placebo, œstrogènes seuls, GH seule, GH + œstrogènes. Dose de GH : 0.3 mg/kg/semaine. Ethinyl estradiol : 25 ng/kg/jour entre 5 et 8 ans, 50 ng/kg/k entre 8 et 12 ans, par voie orale puis induction pubertaire. Taille adulte à 17 +/- 1 an respectivement : -2.81 +/- 0.85, -3.39 +/- 0.74, -2.29 +/- 1.1, -2.1 +/- 1.02 DS. Le traitement par hormone de croissance augmente la taille adulte et de petites doses d'œstrogènes pourraient optimiser la taille adulte.</p>
<p>Stephure DK et al. J Clin Endocrinol Metabol. 2005</p> <p><i>Impact of growth hormone supplementation on adult height in turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial</i></p> <p>PMID: 15784709</p>	<p>Étude prospective randomisée contrôlée. (Grade B-2)</p>	<p>N = 154 patientes âgées de 7 à 13 ans, randomisées en 2 groupes : traitement GH et pas de traitement GH. Taille adulte respectivement 147.5 +/- 6.1 et 141 +/- 5.4 cm. Le gain moyen sur la taille adulte était de 7.2 cm.</p>
<p>Van Pareren YK et al. J Clin Endocrinol Metabol. 2003</p> <p><i>Final height in girls with turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens</i></p> <p>PMID: 12629094</p>	<p>Étude prospective (Grade B-2)</p>	<p>N= 61. 20 par groupes. Comparaison des tailles finales selon dose 0.045 / 0.068 / 0.09 mg/kg/j. Efficacité supérieure de 0.068 par rapport à 0.045 mais idem entre les groupes 0.068 et 0.09.</p>
<p>Gravholt CH et al. Eur J Endocrinol. 2017</p> <p><i>Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting.</i></p> <p>PMID: 28705803</p>	<p>Revue de la littérature.</p>	<p>L'initiation du traitement GH est recommandée de manière précoce après le diagnostic de ST et dans tous les cas après l'âge de 4 ans. Une dose de GH de 45-50 ug/kg/j est recommandée. Un suivi clinique au minimum tous les 6 mois et biologique (IGF1) au minimum tous les ans, est recommandé.</p>
<p>Soriano-Guillen et al. J Clin Endocrinol Metabol. 2005</p>	<p>Étude de cohorte (Grade B-2)</p>	<p>N = 704 patientes. Traitement GH : dose moyenne : 0.26 +/- 0.06 mg/kg/semaine, administré pendant 5.0 +/- 2.2 ans. Taille adulte moyenne : 149.9 +/- 6.1 cm. Facteurs pronostics majeurs : âge au début du traitement et durée du traitement.</p>

<p><i>Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone</i></p> <p>PMID: 15998771</p>		<p>Autres facteurs pronostics : taille de naissance, taille cible génétique, retard de maturation osseuse, poids à l'initiation du traitement, âge au début de la puberté, dose de GH, et nombre d'injections par semaine.</p> <p>L'âge à l'initiation des œstrogènes n'était pas un facteur prédictif.</p> <p>La voie percutanée du traitement hormonal substitutif avait un meilleur effet sur la taille (+2.1 cm).</p>
<p>Davenport ML et al. Horm Res Paediatr. 2010</p> <p><i>Growth hormone treatment does not affect incidences of middle ear disease or hearing loss in infants and toddlers with Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 20424424</p>	<p>Étude prospective randomisée contrôlée multicentrique. (Grade B-2)</p>	<p>N = 88 patientes. 45 patientes traitée par GH / 43 non traitées par GH, pendant 2 ans.</p> <p>Pas de différence significative sur les pathologies ORL (fréquence des otites, études auditives et tympanométriques) entre les deux groupes.</p>
<p>Swerdlow A et al. J Clin Endocrinol Metab 2019</p> <p><i>Risk of Meningioma in European Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: Results From the SAGhE Cohort</i></p> <p>PMID: 30137467</p>	<p>Étude de cohorte multicentrique (8 pays Européens) (Grade B-2)</p>	<p>Augmentation du risque de méningiome chez les patients ayant reçu un traitement par radiothérapie craniale, inhérent au risque lié à la radiothérapie, et non à la GH. Pas d'augmentation du risque de méningiome chez les patients traités par GH n'ayant pas reçu d'irradiation.</p>
<p>Carel JC et al. Endocr Dev. 2010</p> <p><i>Safety of recombinant human growth hormone</i></p> <p>PMID: 20523016</p>		<p>Augmentation de la fréquence des otites moyennes aiguës sous traitement par GH chez les patientes ayant un syndrome de Turner.</p>
<p>Zeger MP et al. Horm Res Paediatr 2011</p> <p><i>Prospective study confirms oxandrolone-associated improvement in height in growth hormone-treated adolescent girls with Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 20733274</p>	<p>Étude prospective contrôlée randomisée. (Grade B-2)</p>	<p>N = 76 patientes (10-14.9 ans). Traitement GH + Oxandrolone ou Placebo. Groupe Oxandrolone : augmentation du gain statural après 4 ans de traitement, ralentissement du développement mammaire, pas de modification de la densité minérale osseuse.</p>

<p>Gault EJ et al. Arch Dis Child 2021.</p> <p><i>Effect of oxandrolone and timing of pubertal induction on final height in Turner syndrome: final analysis of the UK randomised placebo-controlled trial</i></p> <p>PMID: 31862699</p>	<p>Étude prospective contrôlée randomisée (Grade B-2)</p>	<p>N = 92 patientes ayant atteint taille adulte. Effet de l'Oxandrolone versus placebo et THS retardé à l'âge de 14 ans vs 12 ans sur la taille adulte, tous traités par GH 10 mg/m2/semaine. Augmentation de la taille adulte de 4.1 cm avec l'Oxandrolone.</p>
<p>Bolar K et al. J Clin Endocrinol Metab 2008.</p> <p><i>Long-term safety of recombinant human growth hormone in turner syndrome</i></p> <p>PMID: 18000090</p>	<p>Étude retrospective (Grade C-4)</p>	<p>Patientes Turner traitées par GH (n=5220) sont plus à risque d'avoir des effets secondaires tels que HTIC, épiphysiolyse fémorale de hanche, scoliose, pancréatite.</p>
<p>Child C et al. J Clin Endocrinol Metab 2019.</p> <p><i>Safety Outcomes During Pediatric GH Therapy: Final Results From the Prospective GeNeSIS Observational Program</i></p> <p>PMID: 30219920</p>	<p>Étude prospective multicentrique multinationale (Grade B-2)</p>	<p>N = 22 311 patients traités par GH dans 30 pays (827 sites) dont 1791 patients ST (8 %) Risque de diabète de type 2 plus élevé chez les patients ST comparé aux autres patients traités par GH.</p>
<p>Bell et al. J Clin Endocrinol Metab 2010</p> <p><i>Long-term safety of recombinant human growth hormone in children</i></p> <p>PMID: 19906787</p>	<p>Étude prospective nationale multicentrique (Grade B-2)</p>	<p>Recueil des effets secondaires chez 54996 patients traités par GH entre 1985 et 2006 5127 patientes avec ST Fréquence accrue d'hypertension intracrânienne et d'épiphysiolyse de la tête fémorale chez les patientes ST, les patients avec GHD non idiopathique et les patients avec insuffisance rénale. Fréquence accrue de scoliose chez les patientes ST et les patients avec syndrome de Prader-Willi. 10 cas de pancréatites ont été rapportés, 3 chez des patientes avec ST, 2 patients avec déficit en GH, les autres dans un contexte syndromique autre.</p>
<p>Quigley CA et al. Horm Res Paediatr. 2021</p>	<p>Étude longitudinale observationnelle (Grade B-2)</p>	<p>L'étude Toddler Turner study cohort avait comparé la croissance pendant 2 ans de 45 patientes traitées par GH de manière précoce (entre 9 mois et 4 ans) versus 43 patientes non traitées de manière précoce.</p>

<p><i>Prevention of Growth Failure in Turner Syndrome: Long-Term Results of Early Growth Hormone Treatment in the "Toddler Turner" Cohort</i></p> <p>PMID : 34111870</p>		<p>69 patientes de cette étude ont participé à l'extension de l'étude incluant 10 ans de suivi longitudinal. 51 patientes ont atteint une taille adulte définie par une vitesse de croissance inférieure à 2 cm par an, ou un âge osseux supérieur à 14 ans ½. Il n'y avait pas de différence significative de taille adulte entre les patientes ayant été traitées par hormone de croissance de manière précoce (âge moyen au début du traitement GH 1.9 ± 0.9 ans) et celles traitées de manière plus tardive (âge moyen au début du traitement GH 4.7 ± 1.8 ans).</p>
<p>Linglart A et al. Eur J Endocrinol. 2011</p> <p><i>Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome</i></p> <p>PMID : 21398400</p>	<p>Etude multicentrique de phase III (Grade B-2)</p>	<p>N = 61 patientes de moins de 4 ans, traitées par GH entre 0.035 et 0.050 mg/kg/j pendant 4 ans, comparées à un groupe contrôle non traité. Au bout de 4 ans, gain moyen de 1 DS dans le groupe traité ; perte moyenne de 0.3 DS dans le groupe non traité.</p>

3.4 Insuffisance ovarienne, puberté et traitement substitutif au long cours

L'insuffisance ovarienne prématurée ou primitive affecte plus de 95 % des patientes. Un démarrage pubertaire spontané peut s'observer chez 30 % des patientes, avec une ménarche spontanée dans 20 % des cas. Ceci est corrélé au caryotype (puberté spontanée plus fréquente en cas de mosaïcisme 45,X/46,XX) (64). Cependant, 13% des patientes avec une monosomie X ont une thélarche spontanée et 9% d'entre elles ont une ménarche spontanée (64). L'insuffisance ovarienne dans le syndrome de Turner est secondaire à une atrésie folliculaire accélérée (65) ce qui explique que dans la majorité des cas, l'activité ovarienne cesse rapidement se traduisant par une absence de puberté ou de progression de la puberté, une aménorrhée primaire ou secondaire. Des grossesses spontanées ont été décrites dans 5-7% des cas, en majorité chez les patientes avec un mosaïcisme (45,X/46,XX) avec cependant un taux de fausse couche spontanée supérieur à la population générale (66).

La surveillance des patientes ayant une activité ovarienne permettra de déterminer si un traitement substitutif sera utile dans un second temps. Dans ces situations, une contraception devrait être proposée si nécessaire. Dans tous les autres cas, la puberté sera induite par un traitement hormonal substitutif.

Différents protocoles impliquant des molécules et des formes galéniques différentes, des posologies variables, sont utilisés en fonction des pratiques de prescription de chaque centre, avec une efficacité souvent comparable quelle que soit la forme galénique utilisée. L'objectif est de maintenir de faibles doses d'œstrogène jusqu'à la fin de la croissance, suffisantes pour induire un développement pubertaire satisfaisant sans induire de progression excessive de la maturation osseuse.

À l'âge adulte, le traitement œstroprogestatif substitutif, en l'absence de rares contre-indications qui seront discutées au cas par cas (thromboembolique traités par voie orale, cancers hormono-dépendants), doit être maintenu au moins jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause (autours de 50 ans) et réévalué ensuite avec le médecin de manière individuelle, afin de maintenir une imprégnation estrogénique satisfaisante pour prévenir les risques cardio-vasculaires et osseux. Cependant, des études montrent que le taux d'abandon du THS chez les femmes ayant une IOP est élevé et il est probable qu'il en soit de même chez les femmes ayant un ST (67), dont l'observance au traitement est évaluée autours de 85% (7). Les patientes doivent être soigneusement informées des avantages et des

risques du THS. Ce traitement nécessite, comme dans la population générale, un examen clinique annuel adapté à l'âge avec un examen gynécologique quand il est possible, une palpation des seins et une prise de la tension artérielle. Il semble utile de promouvoir une éducation thérapeutique spécifique à ce sujet (68).

Traitement de l'insuffisance ovarienne à l'âge pédiatrique

Le traitement oestrogénique ne doit pas être débuté trop tardivement et doit être proche de l'âge physiologique habituel de la population générale, car il est corrélé à l'estime de soi (69) et a un effet positif sur la masse osseuse. Les doses utilisées doivent être faibles au début en raison de son effet sur la maturation osseuse (70).

Le traitement par œstrogènes est le plus souvent débuté entre l'âge de 11 et 12 ans et/ou lorsque l'âge osseux est aux alentours de 11 ans. Cette induction pubertaire devrait tenir compte de la présence d'une fonction ovarienne potentiellement préservée (FSH non augmentée) qui pourrait être à l'origine d'un début de puberté spontanée. Dans ce cas, l'indication du début du traitement sera réévaluée en fonction de l'évolution pubertaire ultérieure (71, 72). Il ne semble pas y avoir de différence de taille adulte selon que la puberté ait été induite ou spontanée. Dans l'étude retrospective de Lanes R issue du KIGS database portant sur 772 patientes, 19 % avaient une puberté spontanée en moyenne à 12.6 ± 1.8 ans vs 13.4 ± 1.4 ans chez les autres patientes avec puberté induite. Si les premières avaient une vitesse de croissance plus importante la première année de la puberté sous hormone de croissance, leur taille finale n'était pas significativement différente de celles dont la puberté avait été induite (73).

L'âge, la dose, la nature et la séquence, pour le traitement par œstrogènes, restent controversés. La dose initiale correspond habituellement à environ 1/10ème de la dose de substitution œstrogénique de l'adulte (74) (soit 5 µg/kg/j ce qui correspondrait à 0,25 mg/jour de 17-bêta-œstradiol), les comprimés correspondants n'existent pas en France, la plus petite dose commercialisée étant 1 mg. Actuellement les doses utilisées en France pour la phase initiale de l'induction de la puberté sont ¼ de patch de 17-bêta-oestradiol à 25 µg ou 1 dose de 17-bêta-oestradiol en gel à 0,5 mg 1 jour sur 2 pour une durée de 6 mois à 1 an avec augmentation progressive de la dose ensuite jusqu'à la dose adulte. Il existe un faisceau d'arguments en faveur de la voie transdermique. En effet, celle-ci est plus physiologique, en réduisant le passage hépatique, elle induirait moins d'hypercoagulabilité (75, 76) et par conséquent moins d'effets délétères cardiovasculaires. L'effet sur l'acquisition de la masse osseuse serait meilleur avec les œstrogènes transdermiques comparé aux formes orales (77). Aucune différence n'a été mise en évidence entre la voie orale et la voie percutanée concernant le métabolisme glucidique, la résistance à l'insuline et le métabolisme lipidique (78-80). Le THS permet de réduire la pression artérielle quelque soit la voie d'administration (17, 81, 82) (83, 84). Il n'y a pas d'argument dans la littérature en faveur d'une hépatotoxicité d'un traitement hormonal substitutif chez les femmes avec un ST que ce soit par voie orale ou transdermique (85). Une étude a même trouvé une amélioration de la fonction hépatique avec le traitement hormonal substitutif par voie orale et transdermique (86).

Certains proposent d'utiliser des patchs adultes à 25 µg, coupés en 4 (6.25 µg) ou en 6 et appliqués uniquement la nuit. Ils permettraient d'obtenir les mêmes doses d'oestradiol sériques qu'un début de puberté physiologique (87). Les études de stabilité montrent que l'on peut conserver les patchs découpés jusqu'à 30 jours (88). Les doses utilisées (0.05-0.07 µg/kg) (89) permettent d'obtenir des taux sériques d'oestradiol mesurés en GCMS comparables à ceux observés au cours de la puberté physiologique (90).

Dans les formes diagnostiquées tardivement, certains préfèrent attendre 1 an de traitement par GH pour débuter le traitement œstrogénique, afin d'optimiser la croissance prépubertaire sous GH (8).

Le traitement par œstrogènes doit être poursuivi à faible dose au moins 2 ans afin de permettre un développement mammaire et utérin optimaux et d'éviter une progression excessive de la maturation osseuse. Il sera augmenté progressivement à la fin de la période de croissance (vitesse de croissance < 2 cm/an) pour atteindre la dose de substitution adulte et introduction des progestatifs. L'adjonction de la progestérone ou d'un progestatif est cependant possible à partir d'une dose de 0,8 mg à 1 mg de 17-bêta-œstradiol/jour après 2 ans d'œstrogènes ou en cas de survenue de saignements sous œstrogènes à faibles doses. Ce traitement induit la survenue de saignements utérins (menstruations), en général dès la fin du 1er cycle sous traitement œstroprogestatif substitutif (91).

Il est recommandé de ne pas attendre plus de 2 ou 3 ans d'œstrogénothérapie seule pour introduire la progestérone ou les progestatifs. Le traitement par les progestatifs naturels sera favorisé, en raison du risque de méningiome avec les progestatifs de synthèse (cf alerte de [l'ANSM 2021](#)). La progestérone ou les progestatifs sont administrés au moins 12 jours par mois. L'utilisation de la progestérone dans le traitement hormonal substitutif a pour objectif la protection endométriale (prévention de l'hyperplasie endométriale). Les menstruations surviennent à l'arrêt du traitement estro progestatif en fin de mois en cas de traitement progestatif séquentiel. Le traitement progestatif peut être utilisé de façon continue pour éviter la survenue de saignements utérins.

Le traitement oestroprogestatif substitutif dès la fin de la croissance peut être administré sous différentes formes :

- Sous forme d'un comprimé non contraceptif associant du 17β-œstradiol et de la dydrogestérone
- Sous forme d'un comprimé de 17β-œstradiol et de comprimés de progestérone
- Sous forme d'un gel (ou patch) de 17β-œstradiol et de comprimés de progestérone
- Sous forme d'un traitement combiné oestroprogestatif contraceptif (pilule oestroprogestative) en l'absence de contre-indication vasculaire.

Si l'hypogonadisme est reconnu après l'âge pubertaire, la phase d'œstrogénisation initiale dépendra de la taille de la jeune fille et du développement des seins et pourra être raccourcie (6 mois) et adapté en fonction du développement mammaire.

Le volume mammaire obtenu au bout de 2 ans est souvent comparable aux témoins alors que les dimensions utérines ont été rapportées inférieures aux contrôles (84). Néanmoins, une hypoplasie mammaire peut être associée au syndrome de Turner.

Le traitement hormonal substitutif a un impact positif sur le plan métabolique, la masse osseuse, le système vasculaire, les fonctions cognitives, et la vie sexuelle (92-95). Il est donc crucial de compenser la carence oestrogénique chez la femme avec syndrome de Turner.

Source Reference article	Méthodologie Gradation du niveau de preuve	Commentaires et résultats consensus
Dabrowski E et al. Horm Res Paediatr 2019. <i>Turner Syndrome Systematic Review: Spontaneous Thelarche and Menarche Stratified by Karyotype</i> PMID: 31918426	Revue de la littérature	N = 2699 Thélarche spontanée : 32% Ménarche spontanée : 20% Les patientes avec une monosomie avaient une prévalence moindre de puberté spontanée Les patientes avec un caryotype 45,X/47,XXX avaient la prévalence de puberté spontanée la plus importante.
Carel JC et al. J Clin Endocrinol Metab. 2006 <i>Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome—influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study</i>	Étude prospective. (Grade B-2)	N = 566 patientes, âgées de 22.6 +/- 2.6 ans. Effet positif sur l'estime de soi d'une induction pubertaire à 12 ans versus plus tardive.

<p>PMID: 16720662</p> <p>Maclaran K et al. Womens Health (Lond). 2015</p> <p><i>Current concepts in premature ovarian insufficiency</i></p> <p>PMID: 25776291</p>	<p>Revue de la littérature.</p>	<p>Le taux d'abandon du THS parmi les femmes ayant une IOP est élevé. Une éducation thérapeutique est recommandée.</p>
<p>Bernard V et al. Hum Reprod. 2016</p> <p><i>Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 26874361</p>	<p>Étude de cohorte rétrospective sur la base de données CEMARA. (Grade B-2)</p>	<p>N = 480 patientes. 5% grossesse spontanées. Taux de fausse couche: 30% versus 15% dans la population générale</p> <p>Facteurs prédictifs de grossesse spontanée: ménarche spontanée et caryotype mosaïque.</p>
<p>Karen O Klein et al. J Clin Endocrinol Metab. 2018</p> <p><i>Estrogen Replacement in Turner Syndrome: Literature Review and Practical Considerations</i></p> <p>PMID: 29438552</p>	<p>Revue de la littérature.</p>	<p>Il est conseillé de débiter les œstrogènes entre 11 et 12 ans à petites doses (0.2 mg/j) pour mimer une puberté physiologique, en augmentant progressivement les doses sur 2 à 3 ans. Les progestatifs sont à débiter après 2 ans d'oestrogénothérapie ou après les premières règles.</p> <p>Considérations pratiques : transdermique versus oral Plus en faveur d'un traitement transdermique (début ¼ patch 25 µg que la nuit ou encore un patch 25 µg une semaine par mois). La forme TD serait plus favorable pour la coagulabilité, la BMD, la croissance. La forme TD élève plus les taux d'IGFI que les formes orales.</p>
<p>Rosenfield RL et al. J Clin Endocrinol Metab. 2015</p> <p><i>Commentary: Launch of a quality improvement network for evidence-based management of uncommon pediatric endocrine disorders: Turner syndrome as a prototype</i></p> <p>PMID: 25844763</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Traitement substitutif débuté à l'âge de 11 ans par un patch délivrant 25 ug d'estradiol par jour, 1 semaine par mois. Augmentation progressive de la dose d'œstrogènes en augmentant la durée d'application du patch, jusqu'à une dose adulte de 100 ug par jour après 3 ans.</p>
<p>Zaiem F et al. Endocr Pract. 2017</p>	<p>Métaanalyse études observationnelles comparatives (Grade B-2)</p>	<p>Comparaison des œstrogènes oraux (EO) et transdermiques (TD). Augmentation de la densité minérale osseuse avec EO et TD, avec une augmentation plus importante avec les dispositifs TD.</p>

<p><i>Oral versus transdermal estrogen in Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis.</i></p> <p>PMID: 28095041</p>		<p>Augmentation plus importante de la glycémie à jeun et du cholestérol total avec les EO.</p> <p>Diminution du LDLc et augmentation du HDLc avec les EO et les TD, avec un effet plus favorable des EO.</p> <p>Pas de différence significative concernant le BMI, la masse grasse, le taux d'IGF1, le taux d'IGFBP3, l'insulinémie à jeun, les triglycérides, l'estradiol et l'estrone.</p>
<p>Gravholt CH et al. Eur J Endocrinol. 2017</p> <p><i>Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting.</i></p> <p>PMID: 28705803</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>L'initiation du traitement substitutif est recommandé entre l'âge de 11 et 12 ans, avec une augmentation progressive des doses sur 2-3 ans.</p> <p>La voie percutanée est à favoriser.</p> <p>L'adjonction d'un progestatif est recommandé en cas d'apparition de saignements, ou après 2 ans de traitement oestrogénique.</p>
<p>Cameron-Pimblett A et al. J Clin Endocrinol Metab. 2019</p> <p><i>Effects of estrogen therapies on outcomes in Turner Syndrome: assessment of induction of puberty and adult estrogen use.</i></p> <p>PMID: 30726925</p>	<p>Étude de cohorte rétrospective 829 femmes turner avec 8629 visites (Grade B-2)</p>	<p>Intérêt pour la masse osseuse d'un traitement précoce ; compte tenu de la forte prévalence de l'HTA, les traitements OP oraux doivent être limités. En revanche en cas de steato hépatite, les œstrogènes oraux ont un intérêt .</p>
<p>Donaldson M et al. Horm Res Pediaetr. 2019</p> <p><i>Optimal Pubertal Induction in Girls with Turner Syndrome Using Either Oral or Transdermal Estradiol: A Proposed Modern Strategy</i></p> <p>PMID: 31167218</p>	<p>Revue de la littérature</p>	
<p>Ankarberg-Lindgren C et al. Endocr Connect. 2019</p> <p><i>Estradiol matrix patches for pubertal induction: stability of cut pieces at different temperatures</i></p> <p>PMID: 30851161</p>	<p>Étude de stabilité pharmacodynamiques (Grade C-4)</p>	<p>Les patch Estraderm MX, System et Oesclim peuvent être conservés pendant au moins 1 mois jusqu'à 35 degrés. Les patchs peuvent être coupés afin de réaliser une induction pubertaire chez les petites filles. Le patch Estradot était trop petit pour pouvoir être coupé et instable à des températures élevées ; les autres patch restent stables même découpés.</p>

<p>Ankarberg-Lindgren C et al. J Clin Endocrinol Metab 2001</p> <p><i>Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls</i></p> <p>PMID: 11443165</p>	<p>Étude observationnelle (Grade C-4)</p>	<p>Induction pubertaire possible en coupant un patch de 17 beta estradiol, à appliquer la nuit.</p>
<p>Ankarberg-Lindgren C et al. Horm Res Paediatr 2014</p> <p><i>Physiological estrogen replacement therapy for puberty induction in girls: a clinical observational study</i></p> <p>PMID: 24503929</p>	<p>Étude retrospective (Grade C-4)</p>	<p>Relation linéaire entre le taux sérique d'estradiol et la dose en mg/kg. Les doses initiales d'estradiol recommandées sont 0.05-0.07 ug/kg pour les patch administrés la nuit.</p>
<p>Berglung A et al. Clin Endocrinol. 2019</p> <p><i>A critical assessment of case reports describing absent uterus in subjects with oestrogen deficiency</i></p> <p>PMID: 30820975</p>	<p>Série de cas (Grade C-4)</p>	<p>Parfois l'utérus est très petit et très mal vu en échographie avant le traitement hormonal substitutif (THS). Pas de détails de mensurations après le THS.</p>
<p>Shea AK et al. Menopause. 2021</p> <p><i>The association between primary ovarian insufficiency and osteoporosis in the Canadian Longitudinal Study on Aging</i></p> <p>PMID: 33651742</p>	<p>Étude transversale observationnelle. (Grade C-4)</p>	<p>L'insuffisance ovarienne prématurée est associée à l'ostéoporose.</p>
<p>Ross JL et al. N Engl J Med. 2011</p> <p><i>Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome</i></p> <p>PMID: 21449786</p>	<p>Étude prospective randomisée en double aveugle contre placebo (Grade A-1)</p>	<p>N = 149 patientes âgées de 5 à 12,5 ans. 4 groupes : placebo, œstrogènes seuls, GH seule, GH + œstrogènes. Dose de GH : 0.3 mg/kg/semaine. Ethinyl estradiol : 25 ng/kg/jour entre 5 et 8 ans, 50 ng/kg/k entre 8 et 12 ans, par voie orale puis induction pubertaire. Taille adulte à 17 +/- 1 an respectivement : -2.81 +/- 0.85, -3-39 +/- 0.74, -2.29 +/- 1.1, -2.1 +/- 1.02 DS. Le traitement par hormone de croissance augmente la taille adulte et de petites doses d'œstrogènes pourraient optimiser la taille adulte.</p>

<p>Modi DN et al. Mol Hum Reprod 2003</p> <p><i>Accelerated germ cell apoptosis in sex chromosome aneuploid fetal human gonads</i></p> <p>PMID: 12651904</p>	<p>(Grade C-4)</p>	<p>Apoptose massive des oocytes chez des fœtus ayant un ST entre 15 et 20 semaines de développement.</p>
<p>Christ JP et al. Fertil Steril 2018</p> <p><i>Estrogen deprivation and cardiovascular disease risk in primary ovarian insufficiency</i></p> <p>PMID: 29605405</p>	<p>Étude de cohorte transversale (Grade B-2)</p>	<p>N = 385 femmes avec IOP. Une carence oestrogénique prolongée est associée à un risque accru de maladie cardio vasculaire, alors qu'une exposition prolongée aux œstrogènes réduit ce risque.</p>
<p>Orshan SA et al. Fertil Steril 2009</p> <p><i>Women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency (hypergonadotropic hypogonadism) have lower perceived social support than control women</i></p> <p>PMID: 18829005</p>	<p>Étude cas-témoins (Grade C-3)</p>	<p>N = 154 patientes avec IOP, âge moyen 27 ans et 63 contrôles. Femmes avec IOP ont des scores significativement plus faibles concernant l'estime de soi et la perception du soutien social.</p>
<p>Chernausk et al. J Clin Endocrinol Metab 2000</p> <p><i>Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. Genentech, Inc., Collaborative Study Group</i></p> <p>PMID: 10902791</p>	<p>Étude prospective contrôlée randomisée. (Grade B-2)</p>	<p>N = 60 Gain statural corrélé au nombre d'années de traitement GH.</p>
<p>Lanes R et al. J Pediatr 2019</p> <p><i>Near Adult Height in Girls with Turner Syndrome Treated with Growth Hormone Following Either Induced or Spontaneous Puberty</i></p> <p>PMID: 31227282</p>	<p>Essai comparatif non randomisé (Grade B-2)</p>	<p>Pas de différence de taille significative pour la taille adulte entre les patientes ayant une puberté spontanée et les patientes ayant une puberté induite.</p>

<p>Bondy CA et al. J Clin Endocrinol Metab 2007</p> <p><i>Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group</i></p> <p>PMID: 17047017</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Puberté spontanée : 30%. Fertilité spontanée : 2-5%. Toujours évaluer les hormones pubertaires avant de mettre en route un traitement d'induction pubertaire. Mimer une puberté physiologique. Importance de l'induction pubertaire à l'âge normal de la puberté. La forme transdermique semble plus physiologique.</p>
<p>Klein KO et al J Clin Endocrinol Metab 2018</p> <p><i>Estrogen Replacement in Turner Syndrome: Literature Review and Practical Considerations</i></p> <p>PMID: 29438552</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Débuter l'induction par des faibles doses en transcutanée. Utiliser la forme orale si la forme transcutanée n'est pas disponible. Ethinyl estradiol à utiliser uniquement si les formes ci dessus ne sont pas disponibles.</p>
<p>Bannink E M N et al. Clin Endocrinol 2019</p> <p><i>Puberty induction in Turner syndrome: results of oestrogen treatment on development of secondary sexual characteristics, uterine dimensions and serum hormone levels</i></p> <p>PMID: 19200215</p>	<p>Étude prospective (Grade B-2)</p>	<p>N = 56 Induction pubertaire débutée vers l'âge de 12 ans, à 5 ug/kg/j de 17 beta estradiol. Développement mammaire comparable 2 ans plus tard que la population générale. Dimensions utérines subnormales.</p>
<p>Norjavaara E et al. Endocr Dev 2016</p> <p><i>Sex Steroid Replacement Therapy in Female Hypogonadism from Childhood to Young Adulthood</i></p> <p>PMID: 26680580</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Induction pubertaire par patch d'application nocturne. Monitorer le taux d'estradiol pour mimer une puberté physiologique.</p>
<p>Folsom LJ et al. Endocr Pract 2017</p> <p><i>CHARACTERIZATION OF SPONTANEOUS AND INDUCED PUBERTY IN GIRLS WITH TURNER SYNDROME</i></p> <p>PMID: 28332872</p>	<p>Étude retrospective (Grade C-4)</p>	<p>N = 53. Variabilité de la sensibilité aux œstrogènes parmi les patientes</p>

<p>Bernard V et al. Eur J Endocrinol 2019</p> <p><i>MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Transition of care for young adult patients with Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 30793874</p>		<p>Impact bénéfique d'une transition organisée entre les équipes pédiatriques et adultes</p>
<p>Viuff MH et al. J Clin Endocrinol Metab 2020.</p> <p><i>Sex Hormone Replacement Therapy in Turner Syndrome: Impact on Morbidity and Mortality</i></p> <p>PMID: 31545360</p>	<p>Étude de cohorte nationale cas-témoins (Grade C-3)</p>	<p>N = 1156. La morbidité et la mortalité étaient significativement plus élevées chez les patientes ayant un syndrome de Turner par rapport aux contrôles. Le THS semble avoir un effet bénéfique sur le système endocrinien (diabète, dysthyroïdie, ostéoporose), l'HTA, les fractures oséoporotiques et les AVC chez les patientes 45,X.</p>
<p>Matthews D et al. Arch Dis Child 2017</p> <p><i>Hormone supplementation for pubertal induction in girls</i></p> <p>PMID: 28446424</p>	<p>Revue de la littérature.</p>	<p>Discussion sur 3 manières d'induire la puberté : éthinyl estradiol oral, 17 beta estradiol oral, et 17 beta estradiol transcutané.</p>
<p>Mauras N et al. J Clin Endocrinol Metab. 2007</p> <p><i>Metabolic effects of oral versus transdermal estrogen in growth hormone-treated girls with turner syndrome</i></p> <p>PMID: 17711924</p>	<p>Étude prospective randomisée. (Grade B-2)</p>	<p>N=11. Age moyen 14.4 ± 0.5 ans. Administration randomisée de 17 beta estradiol oral ou transcutané. Aucune des deux formes d'administration ne modifiait le bilan lipidique ou l'insulinémie à jeun.</p>
<p>Torres-Santiago L et al. J Clin Endocrinol Metab. 2013</p> <p><i>Metabolic effects of oral versus transdermal 17β-estradiol (E₂): a randomized clinical trial in girls with Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 23678038</p>	<p>Étude prospective randomisée. (Grade B-2)</p>	<p>N=40. Age moyen 17.7 ± 1.7 ans. Administration randomisée de 17 beta estradiol oral ou transcutané. Lorsque la dose d'estradiol titrée était dans la norme, la voie d'administration n'affectait pas la composition corporelle ni le bilan lipidique. La dose totale d'oestrogènes est plus forte lorsque l'administration se fait par voie orale et la voie percutanée s'avère plus physiologique.</p>

<p>Guttman H et al. Clin Endocrinol. 2001</p> <p><i>Choosing an oestrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 11207629</p>	<p>Etude prospective (Grade B-2)</p>	<p>Comparaison des effets à court terme entre l'administration de doses faibles d'œstrogènes conjugués oraux avec des doses relativement importantes d'éthinyl estradiol ; tous deux combinés avec un progestatif oral. La résistance à l'insuline et l'augmentation du turn-over osseux sont minimisés par le THS.</p>
<p>Gravholt GH et al. Diabetes Care. 1998</p> <p><i>Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome. The impact of sex hormone replacement</i></p> <p>PMID: 9653596</p>	<p>Etude cas-témoins (Grade C-3)</p>	<p>N=26 patientes ST sous THS (17 beta estradiol + norethisterone), 24 contrôles. Le THS a un effet bénéfique sur la PA.</p>
<p>Langrish et al. Hypertension. 2009</p> <p>Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure</p> <p>PMID: 19332659</p>	<p>Etude prospective randomisée contrôlée (Grade B-2)</p>	<p>N=34 femmes avec IOP. Traitement par œstrogènes transcutanés ou éthinyl oestradiol. Diminution de la PA avec THS.</p>
<p>Mortensen et al. Endocr Rev. 2012</p> <p>Cardiovascular phenotype in Turner syndrome--integrating cardiology, genetics, and endocrinology</p> <p>PMID: 22707402</p>	<p>Revue de la littérature.</p>	
<p>Roulot D et al. Hepatology. 2004</p> <p>Vascular involvement of the liver in Turner's syndrome</p> <p>PMID: 14752843</p>	<p>Etude de cohorte (Grade C-4)</p>	<p>N=30 patientes suivies pendant 8.8 +/- 5.2 ans. Pas d'évidence retrouvée du THS sur la toxicité hépatique.</p>

<p>Larizza D et al. Eur J Pediatr. 2000</p> <p><i>Serum liver enzymes in Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 10664223</p>	<p>Etude de cohorte (Grade C-4)</p>	<p>N=70 patientes ST. La majorité des patients ayant des anomalies du bilan hépatique n'avaient pas reçu de THS.</p>
---	---	--

3.5 ORL et audition

Le syndrome de Turner favorise le risque de survenue de troubles auditifs, qui affecte la qualité de vie. La perte auditive est uni ou bilatérale, légère dans la majorité des cas et modérée ou sévère chez environ 20% des patientes. La prévalence de la perte auditive dans le ST augmente avec l'âge : elle est estimée à 10% à l'âge de 10 ans, 30% à 20 ans, 50% à 40 ans (11, 97-99). Cette prévalence est moins importante en cas de mosaïcisme, et plus importante en cas de monosomie ou isochromosome Xq (11, 100-102). Les causes sont multifactorielles.

La survenue d'otites moyennes aiguës répétées et de cholestéatomes est plus fréquente que dans la population générale, et est rapportée dès la petite enfance. Plusieurs facteurs semblent y contribuer : hypoplasie et dysfonctionnement des trompes d'Eustache, dysfonctionnement vélopalatin, anomalies anatomiques. Un traitement efficace de ces otites est fondamental avec un suivi otoscopique rapproché. Dans certains cas, la pose d'aérateurs transtympaniques, est souhaitable afin de prévenir la survenue d'otite séreuse et de diminuer les risques évolutifs vers un cholestéatome. Otites et cholestéatomes sont des facteurs de risque de surdité de transmission. Une surdité neurosensorielle peut être aussi présente dès l'âge de 6 ans et nécessiter un appareillage auditif précoce. Néanmoins, la surdité neurosensorielle est plus fréquente à l'âge adulte. Il s'agit d'une surdité touchant plus volontiers les hautes fréquences et qui est probablement en partie liée à la carence oestrogénique, à un défaut possible dans la réponse immunitaire ou à la présence d'un syndrome métabolique (99, 100, 103-105). Son lien avec les épisodes ORL dans l'enfance n'est pas clairement établi.

Un suivi régulier par un ORL est recommandé avec otoscopie et une évaluation régulière de l'audition par une technique adaptée à l'âge. Le dépistage des troubles auditifs est fondamental afin d'optimiser la prise en charge et de prévenir les complications, compte tenu du caractère progressif de l'atteinte (8). Des troubles de la diction ou du langage associés devront conduire à proposer une prise en charge orthophonique adaptée.

Des anomalies maxillo-pharyngées au niveau du palais peuvent favoriser à l'âge adulte un syndrome d'apnée du sommeil à l'origine de troubles du sommeil et d'une HTA (48).

<p>Source Reference article</p>	<p>Méthodologie Gradation du niveau de preuve</p>	<p>Commentaires et résultats consensus</p>
<p>Hamberis A et al. Laryngoscope. 2020</p> <p><i>Characteristics and progression of hearing loss in children with turner's syndrome</i></p> <p>PMID: 31487054</p>	<p>Étude rétrospective observationnelle. Données extraites d'une base de donnée ORL. (Grade C-4)</p>	<p>N = 272 patientes TS (biais de recrutement car database ORL+++). Hypoacousie chez 72% des patientes (bilatérale chez 84% d'entre elles). La surdité de transmission était plus fréquente (29%), suivi par la surdité mixte (22%), et de perception (8%), Les otites moyennes ([OR] = 2.7, 95% confidence interval [CI]: 1.2–6.5), les dysfonctionnements de la trompe d'Eustache (OR = 9.5, 95% CI: 3.2–35.2), et les anomalies de la valve aortique étaient associés à un plus grand risque d'hypoacousie/surdité (OR = 3.6, 95% CI: 1.3–11.5).</p>

		L'hypoacousie était modérée ou sévère dans 16% des cas.
<p>Kubba H et al. Clin Otolaryngol (2017)</p> <p><i>Ear health and hearing surveillance in girls and women with Turner's syndrome: recommendations from the Turner's Syndrome Support Society</i></p> <p>PMID: 27614170</p>	Revue de la littérature.	<p>Proposition d'une surveillance audiologique annuelle, en débutant dans l'enfance et à poursuivre tout au long de la vie.</p> <p>Surdité de perception progressive débutant sur les aigues, 27% après 40 ans nécessitant réhabilitation auditive.</p>
<p>Cameron-Pimblett A et al. Clin Endocrinol (2017)</p> <p><i>The Turner syndrome life course project: Karyotype-phenotype analyses across the lifespan</i></p> <p>PMID : 28617979</p>	�tude de cohorte observationnelle rétrospective. (Grade B-2)	<p>N = 656 adultes avec ST avec caryotype analysé.</p> <p>Un appareillage auditif était présent chez 23% des patientes avec un caryotype 45,X, 7% des patientes avec un caryotype en mosa�ique 45,X/46,XX, 20% des patientes avec un caryotype isoXq, 10% des patientes avec un caryotype X en anneau et 6% des patientes avec un caryotype avec présence de Y.</p>
<p>Krantz E et al. J Clin Endocrinol Metab. 2019</p> <p><i>Health-Related Quality of Life in Turner Syndrome and the Influence of Growth Hormone Therapy: A 20-Year Follow-Up</i></p> <p>PMID: 31009056</p>	�tude longitudinale de cohorte. (Grade B-2)	<p>N = 200 patientes TS, âgées de 16-78 ans. La qualité de vie était négativement affectée par un âge plus élevé, un âge plus élevé au diagnostic, et la présence d'une hypoacousie ou d'une surdité. La qualité de vie n'était pas associée avec un traitement par hormone de croissance.</p>
<p>Bonnard A et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet (2019)</p> <p><i>Clinical update on sensorineural hearing loss in Turner syndrome and the X-chromosome</i></p> <p>PMID: 30632288</p>	Revue de la littérature.	<p>L'hypoacousie/surdité est une des préoccupations médicales majeures des patientes TS, et a un effet négatif sur le bien-être et la qualité de vie au quotidien.</p> <p>La surdité de perception est la plus fréquente, affectant plus de la moitié des adultes TS.</p> <p>Les patientes ayant un caryotype avec une perte du bras court du chromosome X sont plus à risque de développer une hypoacousie.</p>
<p>Fiot E et al. Eur J Endocrinol 2019</p>	�tude de cohorte. (Grade B-2)	<p>N = 1500 patientes avec ST.</p> <p>Augmentation de l'incidence de l'hypoacousie/surdité entre 10 et 30 ans, avec une incidence qui augmente de 10 � 45%.</p> <p>La prévalence de l'hypoacousie/surdité était plus importante chez les patientes ayant un caryotype avec des anomalies</p>

<p><i>X chromosome gene dosage as a determinant of congenital malformations and of age-related comorbidity risk in patients with Turner syndrome, from childhood to early adulthood</i></p> <p>PMID: 30991358</p>		<p>structurelles du chromosome X (isoXq et X en anneau).</p>
<p>Gravholt CH et al. Eur J Endocrinol. 2017</p> <p><i>Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting.</i></p> <p>PMID: 28705803</p>	<p>Revue de la littérature.</p>	<p>Une évaluation audiométrique est recommandée tous les 5 ans, quel que soient l'âge initial au diagnostic, les niveaux d'audition lors de la première évaluation, et le caryotype. Un traitement agressif des otites est indiqué. Le risque de problème auditif est augmenté en cas de perte du bras court du chromosome X. Un examen ORL annuel est indiqué, afin de dépister et traiter les otites pour prévenir des séquelles.</p>
<p>Sybert VP et al. N Engl J Med. 2004</p> <p><i>Turner's syndrome</i></p> <p>PMID: 15371580</p>	<p>Revue de la littérature.</p>	<p>Fréquence augmentée des otites moyennes aiguës, probablement secondaire à un dysfonctionnement du palais et des trompes d'Eustache, pouvant aussi poser des problèmes de sommeil qui s'améliorent avec l'âge. La surdité progressive de perception est un problème médical majeur des patientes ayant un ST.</p>
<p>Bonnard A et al. Int J Audiol. 2017</p> <p><i>Audiometric features in young adults with Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 28420278</p>	<p>Étude monocentrique, rétrospective. (Grade C-4)</p>	<p>N = 64 patientes ST, âgées de 25-38 ans. Hypoacusies sur au moins une oreille chez 52% des patientes. Les caryotypes 45X,0 et 46X,i sont le plus à risque de surdité. Les femmes avec mosaïque ont un seuil auditif moyen normal. La surdité est dans la très grande majorité des cas légère. Le seuil auditif est comparable à des femmes de 20 à 25 ans de plus. La surdité de perception était la forme la plus typique d'hypoacousie. La surdité de conduction n'était pas fréquente chez les jeunes adultes, même si 47% d'entre elles avaient une histoire d'otites récurrentes dans l'enfance. 12,5% d'entre elles portent un appareillage auditif.</p>
<p>King KA et al Ear Hear. (2007)</p> <p><i>Analysis of auditory phenotype and karyotype in 200 females with Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 17982369</p>	<p>Étude monocentrique et rétrospective (Grade C-4)</p>	<p>N = 200 patientes, âgées de 7 à 61 ans (moyenne 27.9 ans). L'incidence de la surdité augmentait avec l'âge. Environ la moitié des patientes avaient une hypoacousie légère ou moyenne (sévère dans seulement 2% des cas), après 51 ans : aucune patiente n'avait une audition normale. Les patientes avec un caryotype avec perte du bras court</p>

		du chromosome X étaient plus atteintes que celles avec une perte du bras long du chromosome X.
Hederstierna C et al. Acta Otolaryngol. (2009) <i>A longitudinal study of hearing decline in women with Turner syndrome</i> PMID: 19922094	Étude monocentrique longitudinale sur 10 ans (Grade C-4)	N = 69 patientes avec ST âgées de 28-62 ans. La prévalence d'hypoacousie était plus importante chez les patientes ayant un ST par rapport à la population générale. Le déclin de l'audition touche particulièrement les hautes fréquences avec 0,2 à 0,4dB par an.
Alvarez-Nava F et al. Appl Clin Genet. 2020 <i>Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Sensorineural Hearing Loss in Adult Patients with Turner Syndrome</i> PMID: 32021381	Étude bicentrique cross sectional study (Grade C-4)	N = 93 patientes avec un ST. Population latino-américaine Une hypoacousie était présente pour 74% des oreilles des patientes adultes ayant un ST. 15% de surdité de transmission, 9,7% de surdité mixte Une surdité de perception était observée chez la moitié des patientes avec un ST : légère dans 30% des cas, moyenne dans 17,7%, sévère dans 2,7%. La prévalence de syndrome métabolique chez les patientes avec et sans surdité de perception était de 64 et 11% respectivement (p<0.05). Après ajustement sur l'âge, le syndrome métabolique était lié à un risque 9 fois supérieur de surdité de perception. Pas d'augmentation du risque de surdité de transmission Augmentation linéaire du risque de surdité de perception avec l'âge. Pas de lien entre tt par œstrogènes ou caryotype et SNHL. Anomalie cranio-faciales associées à SNHL. Pterygium colli associé à augmentatio du risque de CHL
Ros C et al. Gynecol Endocrinol 2014 <i>Hearing loss in adult women with Turner's syndrome and other congenital hypogonadisms</i> PMID: 24256370	Étude observationnelle. (Grade C-4)	31 patientes ST, 15 patientes avec hypogonadisme congénital, 41 contrôles sous pilule contraceptive. Adultes. Hypoacousie : 87% des patientes ST, vers 20% des patientes avec hypogonadisme congénital et 27% des contrôles. Surdité de perception = la plus fréquente atteinte chez les patientes ST. La fréquence de l'hypoacousie chez les patientes ST augmentait avec l'âge, et chez les patientes ayant un caryotype avec une monosomie de l'X ou un isochromosome.
Thrasher BJ et al. Curr Allergy Asthma Rep. 2016	Étude fondamentale	L'haploinsuffisance du gène UTX, situé sur le chromosome X, pourrait entraîner un défaut dans la réponse immunitaire et favoriser les otites.

<p><i>Epigenetic Dysfunction in Turner Syndrome Immune Cells</i></p> <p>PMID: 27039394</p>		
<p>Bois E et al. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2018</p> <p><i>Otologic disorders in Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 28941966</p>	<p>Étude de cohorte. (Grade B-2)</p>	<p>N=90 patientes, âge médian 11.9 ans. Examen otoscopique anormal des tympons : 29%. Hypoacousie : 21%. Antécédent d'otites à répétition : 24%. Adénoïdectomie : 18%. Aérateurs transtympanique : 24%. Tympanoplastie : 5.6%.</p>

3.6 Ophtalmologie

Les atteintes ophtalmologiques dans le syndrome de Turner sont fréquentes, non spécifiques. Denniston et al ont repris tous les cas décrits de 1974 à 2003 soit 274 cas. Ils rapportent une prévalence entre 20 et 40% d'anomalies motrices (strabismes, insuffisance de convergence) et/ou de défauts réfractifs (myopie, déficit d'accommodation) pouvant entraîner une amblyopie (106); on retrouverait d'autres anomalies de fréquence variable entre 5 à 25% : anomalies orbito palpébrales (ptosis, épicanthus, hypertelorisme) ; il peut exister un nystagmus, symptôme de pathologie sensorielle ou motrice sous jacents ; on peut retrouver dans moins de 5% des cas des cataractes précoces, un glaucome, un aspect bleuté de la sclère. Enfin, il peut exister des atteintes non spécifiques du segment postérieur, avec, si on retrouve des déchirures rétinienne, un risque d'atteinte du segment postérieur, facteur de risque de décollement de rétine. La fréquence des différentes atteintes ne semble pas être corrélée au caryotype (107). Des uvéites ont été décrites mais sans spécificité liée au syndrome lui-même.

Le traitement précoce de toute anomalie ophtalmologique pendant la période sensible du développement visuel dans la première décennie de la vie est requise pour limiter le risque d'amblyopies définitives.

Le syndrome de Turner fait partie du groupe 2 des facteurs de risque définis par l'Association Française de Strabologie et d'Ophtalmologie Pédiatrique (AFSOP) = risque fonctionnel. En l'absence de signes d'appel ou d'alerte préalables, un examen ophtalmologique est requis entre 12 et 15 mois, ce qui est similaire à la recommandation de Bondy et de Gravolt = 12/18 mois (8, 74). Un examen au moment du diagnostic, si celui-ci est plus tardif, est requis. Le suivi ultérieur dépend d'une atteinte initiale ; un examen visuel entre 3 et 4 ans comme dans la population générale est requis ; des examens ultérieurs visuels systématiques ne sont pas utiles en l'absence d'atteinte initiale ou d'apparition de signes visuels sensoriels ou moteurs (108).

<p>Source Reference article</p>	<p>Méthodologie Gradation du niveau de preuve</p>	<p>Commentaires et résultats consensus</p>
<p>Wikiera B et al. Clin endocrinol. 2015</p> <p><i>The presence of eye defects in patients with Turner syndrome is irrespective of their karyotype</i></p> <p>PMID: 25871912</p>	<p>Étude observationnelle (Grade C-4)</p>	<p>N = 81 patientes. 43 (52%) atteinte ophtalmologique : strabisme, nystagmus, hypermétropie, amblyopie, astigmatie, myopie.</p>

<p>Denniston AK Eye. 2004</p> <p><i>Ophthalmic features of Turner's syndrome</i></p> <p>PMID: 15002027</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>N = 274 patientes avec atteinte ophtalmologique.</p>
<p>Bondy C et al. J Clin Endocrinol Metab 2007</p> <p><i>Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group</i></p> <p>PMID: 17047017</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Sont retrouvés chez les patientes : épicanthus, ptosis, hyperthélorisme, fentes palpébrales orientées vers le haut. Daltonisme : 8%. Strabisme et hypermétropie : 25-35%. Évaluation par un ophtalmologue recommandée à 12-18 mois.</p>
<p>Gravholt CH et al. Eur J Endocrinol. 2017</p> <p><i>Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting.</i></p> <p>PMID: 28705803</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Examen par un ophtalmologue recommandé vers 12-18 mois, ou au moment du diagnostic si celui-ci est réalisé plus tard. Anomalies de la réfraction (myopie, hypermétropie) : 40% des patientes. Strabisme / amblyopie : 1/3 des patientes. Ptosis : 16%. Déficits visuels multiples : 35%.</p>
<p>L Lequeux et al. J Fr Ophtalmol. 2021</p> <p>[Vision screening for children: Recommended practices from AFSOP]</p> <p>PMID: 33388188</p>	<p>Recommandations de l'Association Francophone de Strabologie et d'Ophtalmologie Pédiatrique (AFSOP)</p>	<p>Consensus d'experts. Les enfants à risque de développer une amblyopie fonctionnelle doivent bénéficier d'un examen ophtalmologique avec mesure de la réfraction sous cycloplégie entre l'âge de 12 et 15 mois. À tout âge, un enfant présentant des signes d'appel de pathologie oculaire ou des signes fonctionnels doit bénéficier d'un examen ophtalmologique dans un délai rapide.</p>

3.7 Maladies cardiovasculaires acquises et HTA

HTA : la prévalence de l'hypertension artérielle est augmentée chez les patientes avec ST (28, 109-111). L'HTA dépend de la présence d'une obésité et d'une coarctation (112). Les causes secondaires, notamment réno-vasculaires sont à éliminer. L'HTA est un facteur de risque acquis pour : une hypertrophie ventriculaire gauche (109, 113), une atteinte des organes cibles (œil, rein, AVC) et une dilatation aortique (114). La prescription du Holter tensionnel doit être large (115) à la recherche de signes précoces d'HTA, comme la perte de la baisse de la pression artérielle nocturne (116). Le seuil retenu en présence de facteurs de risque (VAB, COA, DA) pour l'introduction du traitement est 140/90 mmHg. L'objectif tensionnel sous traitement chez l'adulte sera de 130/80 mmHg (8). Chez l'enfant, en l'absence de normes spécifiques au syndrome de Turner, il convient de se rapporter aux normes de pression artérielle pour l'âge et la taille (117).

La prévalence de l'AVC pourrait être augmentée chez les patientes avec ST (24, 31), mais il n'est pas connu si ce risque est lié au ST ou secondaire à une prévalence accrue d'HTA (31). Le THS semble

protecteur sur le risque d'AVC, au contraire de la carence estrogénique non substituée (8, 95). La coronaropathie ischémique ne semble ni plus fréquente ni spécifique du ST (31, 118).

Intervalle QT : calculé selon la formule de Bazett il peut sembler allongé (119-122), avec une prévalence de 21 à 35%. Mais la formule de Hodge est actuellement recommandée (31) : une étude du QT, avec cette formule tenant compte de la fréquence cardiaque, n'a pas retrouvé de prévalence significative du QT long chez 101 patientes ST en pédiatrie et 251 patientes adultes, ni de corrélation significative avec le ST (123). Il reste donc recommandé d'effectuer un électrocardiogramme avant tout traitement pouvant allonger le QT (8, 31, 124). En cas de dépistage d'un espace QT allongé > 460 ms, une consultation de cardiologie avec Holter ECG des 24h et ECG d'effort est recommandé. Un ECG d'effort après leur introduction est recommandé ou bien les médicaments allongeant le QT (antibiotiques, antihistaminiques) seront contre-indiqués selon l'avis du cardiologue.

Source Reference article	Méthodologie Gradation du niveau de preuve	Commentaires et résultats consensus
<p>Mortensen KH et al. Echocardiography. 2012.</p> <p><i>Left ventricular hypertrophy in Turner syndrome: a prospective echocardiographic study.</i></p> <p>PMID: 22758401</p>	<p>Prospectif, contrôlé (Grade B)</p>	<p>N = 82 ST vs 55 témoins Pendant 4.8 ans. HTA 32% T0->55% en fin Masse VG ST>témoins.</p>
<p>Fudge EB et al. Horm Res Paediatr. 2014.</p> <p><i>Improving detection of hypertension in girls with turner syndrome using ambulatory blood pressure monitoring.</i></p> <p>PMID: 24281046</p>	<p>Rétrospectif (Grade C-4)</p>	<p>N = 23 (âge 7-20) ; 17/23 IMC>25, Holter TA des 24h : 5/23 (22%) d'HTA vue en consultation. 5 patientes vues par le Holter des 24h La consultation n'a détecté que 1/5 cas vus par holter. Le Holter a détecté 3 autres cas au stade de pré-hypertension. 12/23 (52%) au Holter avec HTA nocturne. Impact de l'Holter: introduction du traitement antihypertenseur.</p>
<p>Silberbach M et al. Hypertension. 2016.</p> <p><i>Pilot Study of Blood Pressure in Girls With Turner Syndrome: An Awareness Gap, Clinical Associations, and New Hypotheses.</i></p> <p>PMID: 27217413</p>	<p>Transversal (Grade C-4)</p>	<p>N=168 (âge 2-17), Prévalence de 42% d'HTA (x2), Dont que 8% connu avant, Corrélation : IMC/CoA (p<0.005).</p>
<p>Bonanni A et al. BMJ Case Rep. 2015.</p>	<p>Case report (C-4)</p>	<p>N=1 (âge 6). Intérêt de la dénervation rénale dans le traitement d'une hypertension artérielle sévère.</p>

<p><i>Renal denervation for severe hypertension in a small child with Turner syndrome: miniaturisation of the procedure and results.</i></p> <p>PMID: 25759273</p>		
<p>Akyarek N et al. <i>Pediatr Cardiol.</i> 2014.</p> <p><i>Ambulatory blood pressure and subclinical cardiovascular disease in children with turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 23794013</p>	<p>Cas-témoin, contrôlé (Grade C-3)</p>	<p>N=29 TS vs 25 témoins. Moyenne 118/72, IMT ST>témoins, Corrélation : (+)Homa, (-)perte de baisse la nuit.</p>
<p>Hanew K et al. <i>Endocr J.</i> 2016.</p> <p><i>Women with Turner syndrome are at high risk of lifestyle-related disease -From questionnaire surveys by the Foundation for Grotémoinsh Science in Japan.</i></p> <p>PMID: 26877182</p>	<p>Rétrospectif (Grade C-4)</p>	<p>n=492 (âge 17-42). Prévalence : HTA 8.7% mais BMI>25 : 106/426</p>
<p>Brun S et al. <i>Hypertension.</i> 2019.</p> <p><i>Five-Year Randomized Study Demonstrates Blood Pressure Increases in Young Women With Turner Syndrome Regardless of Estradiol Dose.</i></p> <p>PMID: 30571546</p>	<p>Prospectif, contrôlé (Grade B-2)</p>	<p>n=20 vs 12 témoins (âge 22,9) suivies 5ans. TAs et TAd majorées par le THS.</p>
<p>Sozen AB et al. <i>Echocardiography.</i> 2009.</p> <p><i>Left ventricular thickness is increased in nonhypertensive Turner's syndrome.</i></p> <p>PMID: 19486113</p>	<p>Prospectif (Grade B-2)</p>	<p>n=31 (âge) vs 30 témoins. LVM ST>témoins.</p>

<p>Sandahl K et col. Hypertension. 2020</p> <p><i>Natural History of Hypertension in Turner Syndrome During a 12-Year Pragmatic Interventional Study</i></p> <p>PMID: 32895020</p>	<p>Prospectif (Grade B-2)</p>	<p>-N=102 patientes ST de 38 ans suivies 12 ans au Danemark ; -45X (57%) -Prévalence HTA T0 : 28,7% -Prévalence HTA fin : 53,1% -TA systolique augmente avec l'âge et pas la TA diastolique, le pouls diminue avec l'âge. -Le traitement antiHTA baisse la TAS de -5 mmHg et la TAD de - 6 mmHg.</p>
<p>Bondy CA et al. Pediatrics. 2006.</p> <p><i>Prolonged rate-corrected QT interval and other electrocardiogram abnormalities in girls with Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 17015510</p>	<p>Cas-témoin, contrôlé (Grade C-3) Transversal</p>	<p>n=78 ST vs 50 témoins appariées à l'â. QTc allongé chez ST à 431 +/- 22 vs 407 +/- 21 ms. -28 ST vs 2 témoins avait QTc >normale. Pas de corrélation du QTc avec: habitus, morphométrie cardiaque, paramètres métaboliques.</p>
<p>Bondy CA et al. Medicine (Baltimore) 2006.</p> <p><i>Prolongation of the cardiac QTc interval in Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 16609345</p>	<p>Cas-témoin, contrôlé (Grade C-3) Transversal,</p>	<p>N=100 ST vs 100 W appariées à l'âge. QTc allongés chez ST : 423 +/- 19 ms vs. 397 +/- 18 ms; p < 0.0001. n=21 ST vs 2 témoins avaient QTc > 440 ms. Pas de corrélation du QTc avec : habitus, morphométrie cardiaque, malformations cardiaques, paramètres métaboliques.</p>
<p>Trolle C et al. PLoS one, 2013.</p> <p><i>Long QT interval in Turner syndrome--a high prevalence of LQTS gene mutations.</i></p> <p>PMID: 23936059</p>	<p>Prospectif, contrôlé (Grade B-2)</p>	<p>N= 88 ST (3 visites) vs 68 témoins appariées à l'âge. QTc ST=414.0 ± 25.5 ms vs QTc témoins=390.4 ± 17.8 ms,p<.001 QTc corrélé à : 45,X Parmi ST à QTc: 7 mutations pour QT long majeur (SCN5A et KCNH2) et 1 mutation pour QT long mineur (KCNE2)</p>
<p>Atici A et al. Anatol J Cardiol 2018.</p> <p><i>Evaluation of the Tp-Te interval, Tp-Te/QTc ratio, and QT dispersion in patients with Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 30088483</p>	<p>Cas-témoin, contrôlé (Grade C-3) Transversal</p>	<p>N=38 ST vs 35 témoins appariées à l'âge. QTc ST=411.87±22.66 ms vs. QTC témoins=392.06±13.21 ms, p<0.001. Si présent, ECG annuel et liste des médicaments CI à donner.</p>
<p>Nielsen DG et al. Clin Case Rep. 2017</p>	<p>Case report (C-4)</p>	<p>N=1 patiente ST ;58 ans ; 45,X ; ménopausée.</p>

<p><i>Prolonged QT interval and cardiac arrest after a single dose of amiodarone in a woman with Turner's syndrome.</i></p> <p>PMID: 28174642</p>		<p>Une dose de charge de cordarone pour traiter une fibrillation auriculaire secondaire à une insuffisance cardiaque traitée médicalement a entraîné l'aggravation d'un QT long puis un arrêt cardio-respiratoire sur fibrillation ventriculaire, qui a été récupéré après choc électrique externe.</p>
<p>Noordman ID et al. J Clin Endocrinol Metab. 2020</p> <p><i>No QTc prolongation in girls and women with Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 32838426</p>	<p>Rétrospectif (Grade C-4)</p>	<p>N=101 ST en pédiatrie & N= 251 ST adultes Calcul QT avec formule Bazett vs Hodge Rétrospectif 2004-2018 [Normes utilisées : pédiatrie<450 ms et adultes<460ms] Prévalence QT anormal = 5% (Bazett) Prévalence QT anormal = 0% (Hodge) Mais cas inclus gardent QT>N de la littérature Pas de corrélation QT long – caryotype 45,X</p>
<p>Flynn JT et al. Pediatrics. 2017</p> <p><i>Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents</i></p> <p>PMID: 28827377</p>	<p>Guidelines</p>	

3.8 Complications métaboliques : obésité, dyslipidémie, diabète de type 2

Le suivi de cohorte de 1501 patientes ST françaises de 10 à 30 ans montre une incidence augmentée de : obésité [de 8% (6–10%) à 60% (55–65%)], dyslipidémie [de 3% (2–4%) à 23% (19–28%)], anomalies glucidiques [de 1% (0–1%) à 10% (7–13)] et HTA [de 2% (1–3%) à 8% (5–10%)] (11). L'isochromosome a des prévalences de comorbidités comparables aux 45,X (101), la présence d'un chromosome X en anneau est associée avec plus de diabète et d'HTA (125). Comme pour la compliance aortique, l'origine parentale de l'X conservé dans la monosomie est corrélée aux paramètres métaboliques (126, 127).

La surcharge pondérale doit être prévenue par des mesures hygiéno-diététiques précoces car le risque est augmenté, avec une répartition plus souvent abdominale dans ce contexte de carence en œstrogènes et d'insulino résistance accrue (128-133).

L'activité physique est recommandée, elle ne sera à adapter qu'en cas de dilatation aortique et de son importance (8):

-En l'absence de dilatation aortique (Z score pédiatrique < +2.5DS et index aortique adulte < 20 mm/m²), il semble raisonnable de recommander tout type de pratique physique.

-La présence d'une dilatation >20 mm/m² fera éviter les efforts à glotte fermée (ex : haltérophilie). Les compétitions sportives ne seront contre-indiquées qu'en cas de dilatation (Z score > + 3DS et index aortique >23 mm/m²).

-Entre ces situations (Z score de +2.5 à +3 DS et index aortique de 20 à 23 mm/m²), la pratique sportive en compétition semble encore raisonnable pour les sports à composante statique et dynamique faible ou modérée et à conseiller par le cardiologue (31).

Mais seulement 19% des patientes mettent en pratique les recommandations d'activité physique modérée de 1h/jour. Les parents rapportent du stress et les barrières sont des complications physiques et psychosociales, mais aussi leur image corporelle depuis l'adolescence (134). L'adaptation à l'effort semble être différente, avec une capacité d'effort aérobie et une tolérance à l'effort plus faible, avec une masse ventriculaire gauche plus petite (135). L'effet d'un effort sur le plan musculaire strié retrouve un plus grand stress aérobie à l'effort, ce qui peut mener à une fatigabilité musculaire plus précoce en cas d'effort bref. La récupération musculaire paraît similaire, suggérant un métabolisme mitochondrial et du transport d'O₂ normal (136). Le tonus vagal et la modulation de la balance sympathovagale à l'effort sont altérés chez les patientes ST, ce qui pourrait majorer le risque vasculaire (137).

Si l'intolérance au glucose augmente de 10% chez l'enfant à 40% chez l'adulte, (132, 138), le risque de diabète est majoré de 4 à 10 fois chez l'adulte (8, 125). Il existe une altération de l'insulino-sécrétion avec perte du pic précoce de l'insulino-sécrétion et une insulino-résistance (139). Le diabète de type 2 serait fréquent en cas de caryotype avec perte du bras court de l'X ou d'excès de copies du bras long (delXp : 23% et i(Xq) : 43%, respectivement) (140).

Le profil lipidique peut être altéré avec une hypercholestérolémie chez environ la moitié des patientes (131, 141), avec 17% de détection de stéatose hépatique échographique. Une étude anglaise (83) chez 599 patientes ST a souligné qu'une contraception orale est plus associée à ce profil lipidique défavorable et à une PA plus élevée.

Les études de Bariono et al. et de Wooten et al. ne montrent pas d'effet délétère du traitement par hormone de croissance sur l'homéostasie du glucose, celle-ci semble être améliorée par la diminution de l'adiposité abdominale et une augmentation de la tolérance glucidique sous GH (142). L'étude de Child et col. sur une grande cohorte de patientes (Etude Génésis) montre un risque plus important de développer un diabète de type 2 sous hormone de croissance chez les patientes avec syndrome de Turner comparativement aux autres patients traités pour déficit GH, retard de croissance intra utérin ou anomalie du gène SHOX (5).

En résumé, l'HTA, la consommation de tabac, l'obésité, la dyslipidémie, le syndrome métabolique et le DT2 au cours du St, représentent des facteurs de risque majeurs d'accidents vasculaires tout au long de la vie.

Source Reference article	Méthodologie. Gradation du niveau de preuve.	Commentaires et résultats Consensus.
Ostberg JE et al J Clin Endocrinol Metab 2005 <i>Excess visceral and hepatic adipose tissue in Turner syndrome determined by magnetic resonance imaging: estrogen deficiency associated with hepatic adipose content</i> PMID: 15713713	Étude rétrospective observationnelle. (Grade B-2)	N = 6 patientes ST non diabétiques / 6 contrôles. Chez les patientes: -Augmentation des lipides intrahépatiques à l'IRM, de manière corrélée à la carence oestrogénique. -Excès de tissu adipeux total et viscéral
Gravholt CH et al. Eur J Endocrinol. 2006. <i>Body composition is distinctly altered in Turner syndrome: relations to glucose metabolism, circulating adipokines, and</i>	Prospectif, contrôlé (Grade B-2)	N=54 ST (âge 42.5) vs n=55 témoins appariées pour l'âge. Résultats : chez les patientes ST, on a masse maigre (MM) plus basse IMC et masse grasse (MG) augmentés, MG viscérale augmentée, MM du tronc diminuée. La VO ₂ max et l'activité physique étaient significativement diminués, la leptine augmentée. Après régression linéaire : la présence du ST était une variable de progression

<p><i>endothelial adhesion molecules.</i></p> <p>PMID: 16990658</p>		<p>significative. Au total, profonde différence de la composition corporelle, plus de MG et moins de MM en particulier la masse musculaire squelettique. L'accumulation de MG viscérale serait donc prédictive du développement d'une insulino-résistance.</p>
<p>Wooten N et al. J Clin Endocrinol Metab. 2008.</p> <p><i>Reduced abdominal adiposity and improved glucose tolerance in growth hormone-treated girls with Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 18349057</p>	<p>Transversal (Grade C-4)</p>	<p>n = 76 ST sous GH(âge 13.6 +/- 3.7 yr) vs ST sans GH (n = 26; âge 13.8 +/- 3.5 yr) 2001-2006 (NIH). Résultats : MG totale (35 +/- 8 vs. 28 +/- 8%, P < 0.0001), MG sous-cutanée abdominale (183 vs. 100 ml, P = 0.001), et intraabdominale (50 vs. 33 ml, P < 0.0001) sont significativement supérieurs chez les patientes ST traitées. Glycémie et insulïnémie à jeun étaient non significativement différents, mais la réponse après HGPO était significativement altérée dans le groupe non traité (28 vs. 7%, P = 0.006). L'excès de MG viscérale et l'insulino-résistance était révélées en post-pubertaire que dans le groupe non traité. Les patientes traitées gardent une MG plus faible à 2 ans de l'arrêt de la GH. Au total, l'adiposité abdominale est significativement plus basse et la tolérance glucidique améliorée sous GH, suggérant un effet positif sur la composition corporelle alors qu'un effet transitoire d'insulino-résistance peut exister initialement.</p>
<p>Giordano R et al. Eur J Endocrinol. 2011</p> <p><i>Metabolic and cardiovascular outcomes in a group of adult patients with Turner's syndrome under hormonal replacement therapy.</i></p> <p>PMID: 21378088</p>	<p>Prospectif, contrôlé (Grade B-2)</p>	<p>N= 30 ST adultes vs n=30 témoins appariées à l'âge avec HRT= 17β-E2, IMC, périmètre abdominal, glucose/insuline, lipids, HOMA, HGPO, MAPA, mesure épaisseur intima-media. Différence significative : périmètre abdominal plus élevé chez les patientes ST (P<0.05) in TS (77.7±2.5 cm) que contrôles (69.8±1.0 cm). Holter TA : 13% d'HTA chez les patientes ST. Insulïnémie à jeun, HOMA, Glycémie T120/HGPO plus élevés chez les patientes ST (P<0.0005) in TS (13.2±0.8 mUI/l, 2.5±0.2, and 108.9±5.5 mg/dl respectively) que contrôles (9.1±0.5 mUI/l, 1.8±0.1 et 94.5 ± 3.8 mg/dl), corrélé négativement avec les taux d'E2. Sous traitement hormonal substitutif : obésité centrale, insulino-résistance et HTA sont présents.</p>
<p>Tancredi G et al. Am J Cardiol.2011</p> <p><i>Cardiopulmonary response to exercise and cardiac assessment in patients with turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 21419888</p>	<p>Prospectif, contrôlé (Grade B-2)</p>	<p>N=50 ST (âge 21.3 ans) vs n= 56 témoins (âge) par épreuve d'effort, EFR et ETT. VO2 max plus basse chez patientes ST: 28.4 ± 4.0 vs 35.6 ± 6.2 ml/min/kg; p <0.0001. VEMS (% de la normale) : 116.2 ± 15.2% vs 102.8 ± 4.8% (p <0.0001). La masse ventriculaire Gauche est plus faible chez les patientes ST : 38.6 ± 9.3 vs 27.2 ± 4.5 g/m (2.7)(p <0.0001). Conclusion : capacité d'effort aérobie et tolérance à l'effort plus faible chez les patientes ST.</p>
<p>Wells GD et al. J Clin Endocrinol Metab. 2013</p>	<p>Prospectif, contrôlé (Grade B-2)</p>	<p>N=15 ST vs 16 témoins appariés sur âge, IMC avec étude du métabolisme musculaire par spectroIRM (marquée au phosphore 31) au</p>

<p><i>Skeletal muscle abnormalities in girls and adolescents with Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 23553856</p>		<p>repos, après 30s d'effort intense, après 90s d'effort modéré, après 5mn d'effort minime.</p> <p>Au total, capacité d'effort identique, mais différentiel important entre la phase de repos et l'effort vs cas contrôles à 30s (ST : 0.29 ± 0.04 vs 0.21 ± 0.08; P = .03) à 90s (ST : 0.47 ± 0.22 vs 0.32 ± 0.13; P = .02). A 5 mn, pas de différence mais la production d'ATP était supérieure chez les patientes avec ST dans 3 voies métaboliques (ST : 0.90 ± 0.34 vs 0.60 ± 0.25; P = .01). Conclusions : patientes ST démontrent un plus grand stress aérobie à l'effort, ce qui peut mener à une fatigabilité musculaire plus précoce en cas d'effort bref. La récupération musculaire paraît similaire, suggérant un métabolisme mitochondrial et du transport d'o₂ normal.</p>
<p>Brun S et al. Clin Endocrinol (Oxf). 2019</p> <p><i>Blood pressure, sympathovagal tone, exercise capacity and metabolic status are linked in Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 30954026</p>	<p>Transversal (Grade C-4)</p>	<p>N=48 ST adultes vs n=24 témoins</p> <p>Fréquence cardiaque plus rapide par mesure de l'intervalle RR en ECG. En fonction de la position à l'orthostatisme, présence d'une différence avec les patientes ST dans les fréquences cardiaques élevées et basses, avec une moindre activité vagale en position debout. La TA diastolique est plus élevée chez les patientes ST en position debout et la réponse à l'orthostatisme est moindre. La VO₂max est significativement corrélée à la TA systolique et à la TA diastolique nocturne dans l'Holter TA des 24h. Conclusion: le tonus vagal et la modulation de la balance sympathovagale sont altérés chez les patientes ST, donc possiblement des facteurs de risque vasculaire.</p>
<p>Thompson T et al. Am J Med Genet A. 2020</p> <p><i>A mixed methods study of physical activity and quality of life in adolescents with Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 31814298</p>	<p>Transversal (Grade C-4)</p>	<p>N= 21 filles ST (12-21 years) et les parents (n = 21), étude transversale sur auto-questionnaire pour quantifier l'activité physique (sur 3j), la qualité de vie (QoL, score PROMIS) et sur entretien individuel. Les patientes ST ont une activité physique moindre et que 19% sont dans les recommandations d'activité physique modérée de 1h/jour.</p> <p>Les parents rapportent du stress psychologique, des soucis relationnels, corrélés à l'activité physique. Les barrières à l'activité physique sont les complications physiques et psychosociales des patientes ST, mais aussi leur propre image développementale depuis l'adolescence. Ces résultats vont dans le sens d'interventions d'ajout de l'activité physique en routine quotidienne.</p>
<p>Funk KL et al. Heart Vessels. 2020</p> <p><i>Coronary plaque burden in Turner syndrome a coronary computed tomography angiography study.</i></p> <p>PMID: 32613319</p>	<p>Transversal, contrôlé (Grade B) NCT01678261</p>	<p>N= 115/168 patientes (vs 53 cas contrôles)</p> <p>Etude transversale, en prévention primaire</p> <p>Intervention : coroscanner.</p> <p>La prévalence de coronaropathie n'était pas associée à la présence de ST : 40 [35%] in TS vs. 25 [47%] cas contrôles (p = 0.12).</p> <p>Le volume d'athérosclérose n'était pas plus élevé en présence du ST : médiane 0 [0-92] si TS vs. 0 [0-81] mm³ si contrôles (p = 0.29).</p> <p>Les patientes ST avec détection de coronaropathie infraclinique étaient : plus âgées à 46 ± 13</p>

		vs. 37 ± 11 ans ($p < 0.001$), avec tension artérielle +haute (129 ± 16 vs. 121 ± 16 mmHg, $p < 0.05$), avec diabète type 2 ($n=5$ [13%] vs. $n=2$ [3%], $p < 0.05$). Le caryotype 45,X et la présence de malformations cardiaques congénitales n'étaient pas associées à la coronaropathie. Au total : pas d'augmentation du taux de coronaropathie chez les patientes avec ST. Les FDRCV classiques sont les principaux déterminants de la coronaropathie chez les patientes ST.
Bakalov VK et al. J Clin Endocrinol Metab. 2009 <i>X-chromosome gene dosage and the risk of diabetes in Turner syndrome.</i> PMID: 19567529	Prospectif, contrôlé (Grade B-2)	N=56/224 (25%) patientes ST avec DT2 au NIH, âgées de 18 à 67 ans, 1 seul cas de DT1. 40% DT2 chez 46,Xi(Xq) $p < 0.004$. Insulino-sensibilité égale mais HGPO avec insulinémie plus basse et glycémie plus haute. Risque diabète augmenté si Xq plus transcrit.
Hjerrild BE et al. BMC Endocr Disord. 2011. <i>Delayed β-cell response and glucose intolerance in young women with Turner syndrome.</i> PMID: 21406078	Transversal, contrôlé (Grade B) NCT00419107	N=13 patientes ST vs contrôles au Danemark. Tests pratiqués : HPGO +clamp eu/hyperglycémique hyperinsulinémique. T0 : Glycémie, insulinémie identiques. Insulino-sensibilité identique. Pic : défaut d'insulinosécrétion si ST car glycémie plus élevée avec insulinémie identique, persiste après ajustement pour %MG et %MM. L'augmentation de l'insulinosécrétion était retardée et l'intolérance au glucose +fréquente.
Mortensen KH et al. Clin Endocrinol. 2012 <i>Carotid intima-media thickness is increased in Turner syndrome: multifactorial pathogenesis depending on age, blood pressure, cholesterol and oestrogen treatment.</i> PMID: 22233516	Transversal, contrôlé (Grade B)	N=69 patientes ST (40 ans) vs n=67 contrôles Durée : 2.4 +/- 0.3 ans au Danemark Test : mesure de l'épaisseur intima-media (IMT). IMT >95 ^e $p = 18\%$ si ST ; HTA traitée =43% si ST TA, pouls, HbA1c, HDL dégradés si ST. IMT associée à : âge, TA, diabète, lipides Diabète inversement corrélé à durée du THS IMT baissait si+d'hygiène de vie pratiquée, si HTA ou diabète étaient traités.
O'Groman CS et al. Clin Endocrinol. 2013 <i>An evaluation of early cardiometabolic risk factors in children and adolescents with Turner syndrome.</i> PMID: 23106295	Transversal, contrôlé (Grade B)	N=19 patientes ST (13,7 ans) vs n=17 contrôles N=5 patientes ST vs n=0 contrôle ont intolérance. N=0 patientes avec DT2 (Toronto). Insulino-sensibilité similaire. TA, périmètre abdominal, TG, cholestérol, tissu adipeux sous-cutané supérieurs si ST. Indices d'insulino-sécrétion indirect sous HGPO (pas de clamp) : retrouvés identiques.
Calcaterra V et al. Metab Syndr Relat Disord. 2014. <i>Metabolic syndrome in Turner syndrome and</i>		N=85 patientes ST (âge 27 ans), épidémiologie du syndrome métabolique (SMB) défini avec critères IDF dans une cohorte italienne. Prévalence SMB= 4.7% (12.5% IMC>30) SMB associé avec une adiposité abdominale

<p><i>relation between body composition and clinical, genetic, and ultrasonographic characteristics.</i></p> <p>PMID: 24447068</p>		<p>Profil lipidique péjoratif si 45,X. Stéatose foie associée avec SMB et insulino-résistance. A noter 15 altérations du bilan hépatique sans perturbation hépatique ni sous traitement particulier.</p>
<p>Cameron-Pimblett A. J Clin Endocrinol Metab. 2019</p> <p><i>Effects of Estrogen Therapies on Outcomes in Turner Syndrome: Assessment of Induction of Puberty and Adult Estrogen Use</i></p> <p>PMID: 30726925</p>	<p>Rétrospectif (Grade C-4)</p>	<p>N=799 patientes ST (UK) Aménorrhée 1^{ère} n=624, sous THS n=599 Corrélation inverse entre DMO et âge début E2 L'utilisation de contraceptif était associée avec une tension artérielle supérieure, un profil lipidique pathologique. Les E2 transdermiques étaient associés avec une élévation des transaminases et de l'HbA1c plus importante que par voie orale.</p>
<p>Davis SM et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2019</p> <p><i>Cardiometabolic health in Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 30775849</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Méthodologie bibliographique non précisée : « we assessed the literature for cross-sectional, longitudinal, and interventional studies that evaluated features of metabolic syndrome in girls or women with TS, as well as potential factors contributing to cardiometabolic risk »</p>
<p>Lebenthal Y et al. Front Endocrinol (Lausanne)2018.</p> <p><i>The Natural History of Metabolic Comorbidities in Turner Syndrome from Childhood to Early Adulthood: Comparison between 45,X Monosomy and Other Karyotypes.</i></p> <p>PMID: 29479339</p>	<p>Rétrospectif (Grade C-4)</p>	<p>Suivi de cohorte pédiatrique en centre universitaire, rétrospectif (1980-2016). N=98 patientes ST; 30/98(30%) 45,X avec recueil : IMC, TA, glycémie, lipides</p> <p>L'IMC (percentile) augmente avec le temps : [F(3,115) = 4.8, p 0.003]. L'âge est associé à l'évolution de la TA systolique : odds ratio (OR) = 0.91, p 0.003; diastolique: OR = 0.93, P 0.023], altération glucidique (HbA1c: OR = 1.08, p 0.029; intolérance au glucose: OR = 1.12, p 0.029), and profil lipidique anormal (cholestérol: OR = 1.06, P = 0.01; LDL-C: OR = 1.07, p 0.041; HDL-C: OR = 1.07, p 0.033), sans association des anomalies au 45,X et ce même si ce caryotype s'associe à de plus nombreux paramètres anormaux, en étant corrélé positivement par l'IMC.</p> <p>Le suivi de cette population montre que la prise de poids liée à l'âge majore le risque de comorbidités sur le plan métabolique et justifie des mesures de prévention du surpoids d'autant plus intense en cas de caryotype 45,X.</p>
<p>Sun L et al. Front Endocrinol 2019.</p> <p><i>Glucose Metabolism in Turner Syndrome</i></p> <p>PMID: 30792694</p>	<p>Revue de la littérature.</p>	<p>Prévalence d'anomalie de la tolérance glucidique augmente avec l'âge. Intolérance au glucose : 10-34%. Rôle de l'haploinsuffisance de gènes situés sur le chromosome X.</p>

<p>Baronio F. et al. J Clin Endocrinol Metab 2017</p> <p><i>The Influence of GH Treatment on Glucose Homeostasis in Girls With Turner Syndrome: A 7-Year Study</i></p> <p>PMID: 27911611</p>	<p>Étude longitudinale rétrospective unicentrique</p>	<p>N= 14 ST (âge médian 9.1 ans) suivi médian de 7.2 ans HGPO /an Pas de modification de l'homéostasie du glucose sous GH</p>
<p>Wooten N. et al. J Clin Endocrinol Metab 2008</p> <p><i>Reduced abdominal adiposity and improved glucose tolerance in growth hormone-treated girls with Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 18349057</p>	<p>Étude comparative unicentrique (NIH)</p>	<p>N= 76 TS sous GH comparées à 26 TS sans GH (13,6 ans) Adiposité abdominale diminuée et tolérance glucidique améliorée sous GH.</p>
<p>Child C et al. J Clin Endocrinol Metab 2019.</p> <p><i>Safety Outcomes During Pediatric GH Therapy: Final Results From the Prospective GeNeSIS Observational Program</i></p> <p>PMID: 30219920</p>	<p>Étude prospective multinationale observationnelle (Grade B)</p>	<p>Augmentation de l'incidence du diabète de type 2, notamment chez ceux ayant des facteurs de risque.</p>

3.9 Complications auto-immunes : dysthyroïdie, maladie cœliaque, maladie de Biermer, diabète de type 1

Le syndrome de Turner augmente le risque de maladies auto-immunes, en particulier les thyroïdites, la maladie cœliaque, et à moindre degré le diabète de type 1, les atteintes dermatologiques (vitiligo, pelade), rhumatismales (arthrite rhumatoïde), uvéite, maladie inflammatoire du tube digestif, et la maladie de Biermer (7, 143). L'incidence de ces maladies auto-immunes augmente avec l'âge (11). L'atteinte la plus fréquente est la thyroïdite, avec une prévalence d'auto-immunité antithyroïdienne allant de 30 à 40 % et d'hypothyroïdie auto-immune de 5 à 20% à un âge pédiatrique et de 30 à 40% à l'âge adulte, soit supérieure à celle de la population générale (5%) (11, 143-145). En présence d'anticorps anti-thyroïdiens, l'évolution vers une dysthyroïdie semble plus rapide chez les patientes avec syndrome de Turner, comme le rapporte Wasniewska et al (146) (2016) avec 50% environ d'hypothyroïdie après 5 ans de suivi chez les adolescentes avec ST vs. 12% chez les contrôles. Certaines études rapportent le rôle de la présence d'un isochromosome Xq dans la survenue d'une thyroïdite (143, 145).

Les recommandations sont de faire un bilan thyroïdien et un dosage d'Ac anti thyroïdiens à partir de l'âge de 4 ans, puis une fois par an lorsqu'ils sont négatifs.

La prévalence de la maladie de Basedow est aussi plus importante que dans la population générale (143) (2.7% dans l'étude Balakov et al. comparé à 1.9% dans la population générale; soit un risque de 1.4 fois supérieur).

La maladie cœliaque est la 2eme atteinte auto-immune la plus fréquente. Elle touche 2 à 5% environ des patientes, la prévalence dans la population générale étant approximativement de 1%. Le risque 2

fois plus élevé chez les enfants de moins de 5 ans augmente à plus de 5 fois chez les patientes de plus de 10 ans et se majore chez l'adulte (11, 143, 147-149). Le diagnostic repose sur la recherche des anticorps anti-transglutaminase et le HLA (facteur de risque : HLA DQ2/ DQ8), confirmé par la biopsie duodénale (150).

Les recommandations sont de rechercher les anticorps dès la petite enfance, puis tous les 2 ans chez l'enfant et en fonction de la présence de symptomatologie chez l'adulte (11, 147).

Le risque de diabète de type 1 est aussi augmenté, mais peu de cas sont décrits dans les études de cohorte. Sa prévalence varie entre 0,5 à 1.5 % selon les études (140, 143, 144, 151).

Source Reference article	Méthodologie Gradation du niveau de preuve	Commentaires et résultats consensus
Wegiel M et al. Front Endocrinol. 2019 <i>Autoimmunity Predisposition in Girls With Turner Syndrome</i> PMID: 31417494	Étude observationnelle unicentrique (Grade C-4)	N= 134 patientes suivies entre 2001 et 2018, âge moyen au diagnostic 9 ans, suivi pendant 5.7 ans. Auto-immunité 34% Ac antithyroïdien 29.9% /Hashimoto 14.9% Basedow 0% Ac antitransglutaminase 5.5%/maladie coéliqua 2.7% (N 0.8%) Diabète type 1 1.5% Psoriasis 1.5%/vitiligo 2.2%/lichen scléreux 0.7%/alopécia areta 0.7% Pas de rôle de Isochromosome Xq ni du traitement oestrogénique
Bakalov VK et al. J Autoimmun. 2012 <i>Autoimmune disorders in women with turner syndrome and women with karyotypically normal primary ovarian insufficiency</i> PMID: 22342295	Étude prospective comparative ST vs IOP (Grade B-2)	N=224 ST (35.7 ans). N= 457 IOP 46XX (31.9 ans) Données du NIH entre 2000 et 2009 2x plus d'AI chez ST Hashimoto 37% ST/ 15% IOP/5% NI Basedow 2.7%/1.9% NI Coéliqua 2.7% ST/0% IOP/ 0.063% NI DID 0.9% ST/ 0.7% IOP/0.38% NI Augmentation HT avec iXq
Grossi A et al. Ital J Pediatr 2013 <i>Endocrine autoimmunity in Turner syndrome</i> PMID: 24355069	Étude rétrospective unicentrique (Grade C-4)	N= 66 (1-28.9 ans) 39% auto-immunité thyroïdienne 21% Hashimoto/ Basedow 0% Facteur de risque: isoXq
Wasniewska M et al. Horm Res Paediatr. 2016 <i>The Evolution of Thyroid Function after Presenting with Hashimoto Thyroiditis Is Different between Initially Euthyroid Girls with and Those without Turner Syndrome</i> PMID: 27866202	Étude cas-témoins multicentrique (Grade C-3)	N= 66 ST (13 ans) N= 132 Non ST (10 ans) euthyroïdie HT Suivi 5 ans Évolution vers hypothyroïdie pour 47% des ST vs. 12.9% pour non ST et 4.6% hyperthyroïdie vs. 0% non ST Pas de relation avec type de caryotype

<p>Fiot E et al. Eur J Endocrinol 2019</p> <p><i>X chromosome gene dosage as a determinant of congenital malformations and of age-related comorbidity risk in patients with Turner syndrome, from childhood to early adulthood</i></p> <p>PMID: 30991358</p>	<p>Étude de cohorte (Grade B-2)</p>	<p>N= 1536 ST multicentrique (base de données nationales CMR) Age médian 9.4 ans début de suivi, 16,8 ans à la fin Durée de suivi 4.1 ans 188 patientes > 30 ans en fin de suivi AI thyroïde passe de 5% à 46 % Maladie cœliaque de 2 à 6% Pas de rôle de iso Xq dans AI thyroïde</p>
<p>Marild K et al Pediatrics. 2016</p> <p><i>Turner Syndrome and Celiac Disease: A Case-Control Study</i></p> <p>PMID: 26746404</p>	<p>Étude cas-témoins (Grade C-3)</p>	<p>N= 7548 femmes Maladie cœliaque (dont 20 ST) comparé à N=34492 (Dont 21 ST) contrôles nées entre 1973 et 2006 Prévalence de ST 0.26% dans le groupe MC comparé à 0.06 dans contrôle. OR de MC dans le ST 3.29</p>
<p>Mortensen KH et al. Clin Exp Immunol 2009</p> <p><i>Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome--influence of age</i></p> <p>PMID: 19298606</p>	<p>Étude longitudinale (Grade C-4)</p>	<p>N =107 ST âge médian 36,7 (6-60) 58% positif pour 1 ou plusieurs Ac (la plus jeune 11 ans) Patients avec AC sont plus âgés 18% Ac MC positif 4.7% MC 45% Ac anti TPO positifs/ hypoTH 15% hyperTh 1.8% 4% Anti Gad positifs</p>
<p>Frost AR et al. Eur J Endocrinol. 2009</p> <p><i>Serological screening for coeliac disease in adults with Turner's syndrome: prevalence and clinical significance of endomysium antibody positivity</i></p> <p>PMID: 19208776</p>	<p>Étude de prévalence (Grade C-4)</p>	<p>N=256 ST 4.7 % M C intérêt HLA DQ2 pos et/ou DQ8</p>
<p>Ibarra-Gasparini D et al. Endocrine. 2018</p> <p><i>New insights on diabetes in Turner syndrome: results from an observational study in adulthood</i></p> <p>PMID: 28593616</p>	<p>Étude de cohorte (Grade B-2)</p>	<p>N=113 ST entre 2009 et 2015 âge médian 32 ans 14/113 12.6% diabète dont 2 Ac positifs 1.7% âge médian 38 ans 23% Intolérance G, âge médian 32.5 ans Augmentation de DM (2.8% pop générale) plus jeune</p>
<p>Bakalov VK et al. J Clin Endocrinol Metab 2009</p>	<p>Étude prospective observationnelle monocentrique (NIH) (Grade B-2)</p>	<p>N=224 ST âge moyen 35.4 ans Diabète type 2 25% Diabète type 1 0.45% (1/224) Plus si 45 XO et iXq</p>

<p><i>X-chromosome gene dosage and the risk of diabetes in Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 19567529</p>		
<p>Husby et al. J Pediatr Gastro Enterol Nutr 2012</p> <p><i>European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease</i></p> <p>PMID: 22197856</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Recommandations de la société Européenne de Gastro Entérologie pédiatrique pour le diagnostic de la maladie cœliaque.</p>

3.10 Hépatologie et maladies auto-immunes digestives

L'incidence des anomalies hépatiques se majore avec l'âge : de 2% à 10 ans (1–3%) à 27% à 30 ans (23–31%) (11, 152). Un suivi de >10 ans à la Mayo Clinic chez 317 patientes note une prévalence de cirrhose hépatique de 4% et 2/46 cirrhoses parmi les causes de décès (25). Dans l'étude nationale anglaise de cytogénétique (24), le taux de mortalité de cause digestive reste élevé (SMR 3.3; IC 95%1.3– 6.7) par rapport à celui de la population générale, ensuite confirmé au Danemark (153). L'histoire naturelle hépatique des patientes ST a été décrite en France avec un suivi de 9 ans et sur 30 biopsies : pas d'évolution vers une mortalité hépatique accrue, un seul décès sur complication d'ascite sur hypertension portale et 2 évènements d'hémorragie digestive traités chirurgicalement (154).

Trois types d'atteintes ont été décrits avec évolution possible vers une fibrose hépatique voire une cirrhose : atteinte métabolique à type de stéatose et stéato-hépatite ; atteinte vasculaire à type d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) ou moins souvent d'hyperplasie nodulaire focale (HNF) ; atteinte biliaire avec cholangite sclérosante primitive ou encore atteinte auto-immune de type cholangite biliaire primitive (CBP), plus rare et concernant les voies biliaires interlobulaires (154-156). A noter, une prévalence de 7% de télangiectasies digestives basses qui justifiera de prolonger les explorations par une vidéocapsule en cas d'anémie/hémorragie, même en présence de coloscopie normale (8).

Une cohorte de 218 patientes de 33 ans en Suède a montré une prévalence des anomalies du bilan hépatique de 36%, le plus souvent portant sur la gamma GT (GGT) (157). Parmi 6 biopsies, il a été noté : une cholangite, une hépatite C, 2 stéatoses, 2 biopsies normales.

Une étude rétrospective italienne chez 125 patientes ST adultes âgées de 35 ans a montré que les anomalies biologiques hépatiques étaient présentes dans environ la moitié des cas : GGT (89 %), ALAT (40 %), ASAT (29%) (158). Le dépistage de la fibrose utilise l'échographie et le fibroscan avant la confirmation par une biopsie. Un score non invasif d'évaluation de la fibrose, comme le score FIB-4, est perturbé dans 12% des cas. Ces examens ont confirmé une fibrose dans 38 % des cas. L'élastométrie (fibroscan) semble plus sensible (159). Les transaminases étaient plus fréquemment perturbées en présence d'un isochromosome du bras long de l'X. La présence d'une cytolysse était significativement associée avec la présence d'une dilatation (au sinus de Valsalva et à l'aorte tubulaire), mais pas avec une prescription du traitement hormonal substitutif (THS) après ajustement pour l'âge, comme deux autres études chez plus de 80 patientes (129, 160). Des GGT élevées étaient observées chez des patientes plus âgées, de taille plus petite, avec une hypertriglycéridémie (composante métabolique probable). Parmi 11 biopsies, des anomalies architecturales ont été rapportées dans 45,4% des cas, dont 2 cas de cirrhose.

Une seule étude anglaise du traitement hormonal substitutif (THS) chez 599 patientes ST a montré que la substitution oestrogénique par voie transdermique était plus souvent associée à une élévation préférentielle des transaminases, mais cette étude reste critiquable du fait de l'hétérogénéité de la population étudiée (83). Actuellement, le rôle du THS reste mal défini (154), car les perturbations du BH et les altérations architecturales en biopsie ont été toutes deux décrites avec et sans le THS, l'arrêt du THS ne s'accompagnant pas d'une amélioration du BH. Il n'est donc pas nécessaire d'arrêter le THS en cas de perturbations du BH, cet arrêt pouvant même être délétère (154). Compte tenu que l'altération du bilan hépatique est indépendante des traitements, il n'y a donc pas, dans la majorité des cas, de contre-indication au THS en cas de cytolysse.

Le risque d'atteinte auto-immune digestive pour 2459 jeunes patientes anglaises (1999-2011) a retrouvé un risque relatif de maladie cœliaque à 14 (IC95% 10,2-18,8) ; de maladie de Crohn à 5,3 (IC95% 3,5-7,8), de rectocolite hémorragique à 3,9 (IC95% : 2,3-6,1) (149, 161) ; les patientes ST avec un isochromosome isoXq ont plus souvent une maladie inflammatoire digestive (8).

Source Reference article	Méthodologie Gradation du niveau de preuve	Commentaires et résultats consensus
<p>EI-Mansoury M et al. Clin Endocrinol. 2008</p> <p><i>Elevated liver enzymes in Turner syndrome during a 5-year follow-up study.</i></p> <p>PMID: 18167134</p>	Rétrospectif (Grade C-4)	<p>N=218 patientes ST (33 ans) En suède, en CHU Prévalence 36% BH anormal 48% de ce BH sont 45,X Poids, IMC, Cholestérol, Triglycérides, apoA et B plus élevés si BH anormal. A 5 ans de suivi, +23% d'atteinte supplémentaire soit 59% de BH perturbés, avec normalisation dans 6%. Corrélations/BH perturbé : -GGT et cholestérol total -Non lié à un arrêt du THS</p>
<p>Kolouri O et al. Clin Endocrinol. 2008.</p> <p><i>Liver dysfunction in Turner's syndrome: prevalence, natural history and effect of exogenous oestrogen.</i></p> <p>PMID: 18248644</p>	Rétrospectif (Grade C-4)	<p>N=125 patientes ST (âge 31) Vs 11 témoins+ ss groupes : n=30 suivies 8 ans (UK) n=14 à dose-réponse THS Prévalence 91% BH anormal Incidence/an + 2.1% Corrélations/BH anormal & IMC, cholestérol, E2. Ajout THS=baisse GGT, ALT Pas d'auto-immunité du foie</p>
<p>Messina MF et al. Eur J Clin Invest. 2011.</p> <p><i>Fibroscan: a new noninvasive method for evaluation of liver dysfunction in Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 20964679</p>	Rétrospectif (Grade C-4)	<p>N=25 patientes ST (21.7ans) Prévalence 28% BH anormal en Italie. Par fibroscan : médiane patientes=4.5 kPa. vs si anormal =6 kPa. Corrélations/fibroscan patho = ALAT, GGT, IMC, HOMA, HDL, TG.</p>
<p>Morotti RA et al. Semin Liver Dis. 2007.</p> <p><i>Hepatocellular carcinoma and congenital absence of the portal vein in a child</i></p>	Case report (C-4)	<p>Jeune patiente ST traitée en pédiatrie par GH, avec hépatopathie par HNF, absence congénitale de veine portale. Sur ce terrain particulier est survenu le développement d'un adénome puis un hépatocarcinome ayant nécessité une transplantation hépatique.</p>

<p><i>receiving growth hormone therapy for turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 17979078</p>		
<p>Valentini P et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013</p> <p><i>Ductopenia and fetal liver-like architecture as unique and evocative sign of Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 23661530</p>	<p>Case report (C-4)</p>	<p>Jeune patiente ST de 10 ans avec perturbation du BH, après exclusion des causes habituelles d'hépatopathie. La biopsie a prouvé une cholangiopathie avec ductopénie et une architecture hépatique d'allure fœtale, qui a été secondairement visualisée par une imagerie dédiée.</p>
<p>PMID: 24447068</p>	<p>Cf ref 86</p>	<p>Cf ref 86</p>
<p>Kawabata S. et al. Surg Case Rep 2016.</p> <p><i>Liver transplantation for a patient with Turner syndrome presenting severe portal hypertension: a case report and literature review.</i></p> <p>PMID: 27358061</p>	<p>Case report (C-4)</p>	<p>Patiente ST de 30 ans ayant bénéficié au Japon d'une transplantation hépatique après insuffisance hépatique terminale depuis l'âge de 27 ans. L'histologie du foie montrait: malformations vasculaires, veinopathie obstructive porte. La patiente a survécu à la greffe.</p>
<p>Calanchini M et al. Clin Endocrinol 2018.</p> <p><i>Liver biochemical abnormalities in Turner syndrome: A comprehensive characterization of an adult population.</i></p> <p>PMID: 29992593</p>	<p>Rétrospectif (Grade C-4)</p>	<p>N=125 patientes ST (35 ans) en Italie, IMC 25.8 kg/m² avec HDM aorte, anticorps. Préval 49.6% BH anormal 88.7% =GGT;45.2%=PAL ; 40.3% =ALAT;29%=ASAT. Score de fibrose FIB4 utilisé. Fibroscan a détecté 38% de fibrose. Corrélation/BH anormal : iXq, âge, triglycérides, présence de dilatation aorte et pas d'interaction avec le THS. Sur 11 biopsies : 45.4% d'anomalies architecturales dont 2 cas de cirrhose.</p>
<p>Jafri RZ et al. Horm Res Paediatr. 2019.</p> <p><i>Further Delineation of Liver Involvement in Girls and Women with Turner Syndrome: Case Report of a 2-Year-Old with Liver Dysfunction and Review of Patients Followed in the MassGeneral Hospital Turner Syndrome Clinic.</i></p> <p>PMID: 31563903</p>	<p>Rétrospectif (Grade C-4)</p>	<p>Patiente ST de 19 ans avec caryotype mosaïque et anomalie du BH dès 2 ans vs n=179 patientes ST vues en pédiatrie à Boston. Prévalence 11% ALT élevée dont 10% avant 18 ans (dont 2 sévères avant 10 ans).</p>
<p>Cameron-Pimblett A et al.</p>	<p>Rétrospectif (Grade C-4)</p>	<p>N=799 patientes ST dont 624 aménorrhéique et 599 avec info sur le THS.</p>

<p>J Clin Endocrinol Metab. 2019</p> <p><i>Effects of Estrogen Therapies on Outcomes in Turner Syndrome: Assessment of Induction of Puberty and Adult Estrogen Use.</i></p> <p>PMID: 30726925</p>		<p>Age d'introduction d'E2 inversément corrélé à DMO. Prise de contraceptif oraux associée à TA et profil lipidique délétère. Les E2 percutanés étaient associés à un BH anormal (transaminases modérément élevées).</p>
<p>Viuff MH et col Aliment Pharmacol Ther. 2021</p> <p><i>Increased occurrence of liver and gastrointestinal diseases and anaemia in women with Turner syndrome - a nationwide cohort study</i></p> <p>PMID 33550624</p>	<p>Etude de cohorte contrôlée sur registres Nationaux (Danemark)</p> <p>Grade B</p>	<p>N=1166 patientes ST (1960-2014) vs 115 577 contrôles.</p> <p>-Altération du bilan hépatique 12 fois plus élevé, avec cirrhose RR=16,5 (IC95% 2,2-122).</p> <p>-Mortalité de cause digestive 3,1 (IC95% 1,5-6,2) : maladie hépatique (HR 3.0 [IC95% 1.1-8.2]),</p> <p>-Pas d'effet du THS sur le risque digestif, et tendance à l'amélioration du bilan hépatique.</p>
<p>Lee MC et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013.</p> <p><i>Liver dysfunction in Turner syndrome and its relationship to exogenous oestrogen.</i></p> <p>PMID: 23603786</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Méthodologie de recherche non précisée.</p> <p>Le spectre des anomalies du foie, leur étiologie et leur lien avec le THS sont détaillés.</p>
<p>Roulot D et al. Liver Int. 2013.</p> <p><i>Liver involvement in Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 23121401</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Méthodologie de recherche non précisée. Cf publication originale Roulot et col 2004.</p>

3.11 Stomatologie et odontologie

La présence d'un palais ogival, un micrognathisme, une hypoplasie mandibulaire avec rétrognathie responsable de problèmes de malocclusion ainsi que des anomalies dentaires à type d'hypoplasies voire agénésies dentaires, des anomalies de l'émail dentaire, des racines dentaires plus courtes sont décrites. Une éruption prématurée dentaire est parfois constatée (7, 8, 162-165).

Un examen orthodontique avec réalisation d'une radiographie de panoramique dentaire si besoin, est recommandé vers l'âge de 7 ans (ou avant en cas d'anomalies) avec surveillance régulière de l'évolution ainsi qu'une évaluation chez le jeune adulte. Des extractions dentaires, une extension progressive du palais pourront parfois être nécessaires. Un risque accru de résorption de racine pouvant se compliquer de chute de la dent (déchaussement) sera pris en compte lors de la prise en charge orthodontique (7, 8).

Source Reference article	Méthodologie Gradation du niveau de preuve	Commentaires et résultats consensus
<p>Ahiko N et al. Congenit Anom. 2019</p> <p><i>Investigation of maxillofacial morphology and oral characteristics with Turner syndrome and early mixed dentition</i></p> <p>PMID: 29691907</p>	<p>Etude transversale (Grade C-4)</p>	<p>N=10 patientes avec ST ; âge moyen 8.5 ans; en cours de traitement par hormone de croissance. 90% des patientes avaient un palais ogival. La morphologie orale et maxilofaciale était différente de celle de la population générale, entraînant parfois des problèmes d'occlusion dentaire, et d'éruption dentaire atypique.</p>
<p>Cazzolla AP et al. Spec Care Dentist 2018</p> <p><i>Orthopedic-orthodontic treatment of the patient with Turner's syndrome: Review of the literature and case report</i></p> <p>PMID: 29846955</p>	<p>Case report et revue de la littérature. (Grade C-4)</p>	<p>Une prise en charge précoce avec intervention orthodontique si nécessaire permet une prise en charge optimale des patientes ayant un ST.</p>
<p>Juloski J et al. Arch Oral Biol. 2016</p> <p><i>Growth hormone positive effects on craniofacial complex in Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 27372203</p>	<p>Etude transversale (Grade C-4)</p>	<p>N=13 patientes avec ST, évaluées à un âge moyen de 17 ans, et ayant eu au moins 2 ans de traitement par hormone de croissance ; groupe contrôle de 13 patientes avec un ST, jamais traitées par hormone de croissance. Le traitement par hormone de croissance avait un effet positif sur le développement cranio facial, avec un impact notamment sur la hauteur faciale postérieure et sur la branche mandibulaire, sans toutefois normaliser la morphologie cranio faciale.</p>
<p>Svanberg C et al. Swedish Dental Journal 2016</p> <p><i>Cephalometric analysis of adults with Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 27464380</p>	<p>Etude transversale (Grade C-4)</p>	<p>N=21 patientes avec un ST, âgées de 36 ± 13(18-57) ans, comparées à un groupe de référence de 19 femme Suédoises de 31 ans. Les patientes avec un ST avaient : <ul style="list-style-type: none"> - Un maxillaire et une mandibule plus rétrognatique - Une position du menton plus en arrière - Une augmentation de l'inclinaison postérieure du maxillaire Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les patientes ayant eu un traitement par hormone de croissance et celle n'en n'ayant pas eu.</p>
<p>Lin AE Am J Med Genet 2019</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Il existe un sous-développement de plusieurs structures faciales, incluant l'angle de la base du crâne, le maxillaire. le</p>

<p><i>Recognition and management of adults with Turner syndrome: From the transition of adolescence through the senior years</i></p> <p>PMID: 31418527</p>		<p>palais, la mâchoire. Une étude a rapporté que la GH améliorerait leur développement. Les problèmes de dentition incluent la taille plus petite des dents transitoires et permanentes, et chez l'adulte des modifications de la couronne et de la morphologie des racines, une résorption dentaire, avec parfois une perte des dents. Une malocclusion peut être présente. Une prise en charge orthodontique peut être nécessaire.</p>
<p>Gravholt CH et al. Eur J Endocrinol 2017.</p> <p><i>Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting.</i></p> <p>PMID: 28705803</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Management multidisciplinary care</p>

3.12 Composition corporelle : os, santé squelettique

La fragilité osseuse est un élément caractéristique du ST : elle est retrouvée dans la littérature chez 50 - 80 % des femmes porteuses du syndrome (la prévalence d'ostéoporose dans les femmes post-ménopausées est estimée entre 30 et 50 % dans la population générale). Dans une étude danoise portant sur 322 femmes avec un ST et 1169 contrôles, les fractures étaient plus nombreuses dans le groupe Turner, avec une augmentation du risque de 1,35 (Intervalle de confiance 1,04-1,75). Des antécédents familiaux d'ostéoporose, ainsi que la présence d'un retentissement auditif, augmentaient le risque, tandis que la présence d'une puberté spontanée, le diminuait (166).

Plusieurs facteurs sont susceptibles de jouer un rôle dans la fragilité osseuse du ST ; les éléments essentiels semblent être un déficit hormonal associé à une fragilité osseuse intrinsèque (167). Des anomalies de la micro architecture osseuse sont aussi présentes, sans que l'on puisse évaluer précisément l'impact du déficit génique SHOX sur l'os.

L'insuffisance ovarienne est un élément prédominant. L'association entre le traitement hormonal substitutif (THS) et la présence d'une ostéoporose a été bien étudiée dans des études anciennes et elle est maintenant bien établie. Une étude montre comment la mise en place d'un THS à un âge précoce (défini dans cette étude par un âge inférieur à 18 ans) se traduit par une meilleure densité osseuse, sans différence avec un groupe de patientes ayant eu une puberté complète spontanée (168). Une étude transversale et longitudinale a rapporté que la masse osseuse, mesurée avec le contenu minéral corporel (Bone Mineral Content, BMC) et la densité minérale (exprimée en Z-score) diminuent significativement avec l'âge chez les patientes avec un ST qui restaient impubères, mais augmentaient progressivement une fois la puberté induite.

A part l'action des stéroïdes sexuels, des observations ont rapporté des **anomalies intrinsèques de la structure osseuse** dans le ST, avec une réduction de la densité corticale alors que la densité trabéculaire est conservée, sans qu'il semble y avoir de corrélation avec le caryotype (169, 170).

De plus, les patientes avec un ST présentent des taux diminués de **testostérone** totale et libre et cela malgré une diminution de la SHBG (171) de même qu'une perturbation de l'axe GH-IGF-1-IGFBP, contribuant ainsi à l'impact sur la santé osseuse. Il est possible que le THS ne soit pas suffisant à lui tout seul pour éviter la diminution de masse osseuse. Un dépistage systématique de la carence en vitamine D et la prescription d'une supplémentation sont particulièrement importantes dans cette population.

Le dépistage des **comorbidités** et des conditions pouvant influencer sur le risque d'ostéoporose doit être systématiquement réalisé : maladie cœliaque, maladies inflammatoires de l'intestin, troubles de l'audition, de la vision pouvant augmenter le risque de chute (8).

Les données de l'effet d'un traitement par **hormone de croissance** sur la masse osseuse ne sont pas concluantes (172, 173).

Le traitement hormonal substitutif (THS) est un élément fondamental de la prise en charge des patientes avec un ST, d'abord pour l'induction de la puberté, puis le maintien des caractéristiques sexuelles secondaires et d'une imprégnation oestrogénique suffisante. Une méta-analyse prenant en compte 12 essais contrôlés randomisés et 13 études de cohorte a mis en évidence que le THS est capable d'améliorer la densité minérale osseuse (DMO) de 0,09 g/cm² (IC 95% : 0,04-0,14) (174). Le type d'oestrogène utilisé, mais pas la voie d'administration est susceptible d'influencer la DMO (79).

Les résultats semblent meilleurs quand le THS est mis en place tôt, en tout cas avant l'âge de 18 ans (83, 175), par contre, commencer avec de petites doses progressives semble avoir un meilleur effet sur la taille finale, mais pas d'influence sur la DMO, par rapport à un groupe de patientes ayant démarré avec un dosage plus important (176).

La densité minérale osseuse doit aussi être interprétée en fonction de l'IMC qui est plus élevé chez ces patientes par rapport à celui de la population générale.

Source Reference article	Méthodologie Gradation du niveau de preuve	Commentaires et résultats consensus
Gravholt et al. Clin Endocrinol 2003 <i>Increased fracture rates in Turner's syndrome: a nationwide questionnaire survey</i> PMID: 12807509	Étude cas-témoins (Grade C-3)	Augmentation du risque de fracture x 1,35
Zuckerman-Levin et al. Clin Endocrinol 2007 <i>Normal DXA bone mineral density but frail cortical bone in Turner's syndrome</i> PMID: 17437508	Étude cas-témoins (Grade C-3)	La fragilité osseuse est mise en évidence par la QUS, moins par la DXA
Nakamura T et al. Endocr J 2015 <i>Efficacy of estrogen replacement therapy (ERT) on uterine growth and acquisition of bone mass in patients with Turner syndrome</i> PMID: 26289838	Étude transversale. Objectif : évaluation de la DMO lombaire (L2-L4) 47 patientes DXA (Grade C-4)	Efficacité du THS, surtout quand il est mis en place avant l'âge de 18 ans
Högler et al. J Clin Endocrinol Metab 2004	Étude transversale et prospective. Objectif : étude du contenu minéral corporel (BMC) 83 patientes, 4-24 ans DXA	Le z-score du BMC diminuait de - 0,28 chez les impubères mais augmentait de + 0,71 pour celles qui entraient en puberté (p= 0.007)

<p><i>Importance of estrogen on bone health in Turner syndrome: a cross-sectional and longitudinal study using dual-energy X-ray absorptiometry</i></p> <p>PMID: 14715849</p>	<p>(Grade C-4)</p>	
<p>Shi K et al. Sci Rep 2016</p> <p><i>Body composition and bone mineral status in patients with Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 27901060</p>	<p>Étude observationnelle. Hypothèse : le caryotype peut influencer la densité minérale osseuse. 24 Turner (13 45 X0 et 11 mosaïques) (Grade C-4)</p>	<p>Absence d'influence du caryotype sur la densité minérale osseuse</p>
<p>Holroyd CR et al. Osteoporos Int. 2010</p> <p><i>Reduced cortical bone density with normal trabecular bone density in girls with Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 20135092</p>	<p>Étude observationnelle cas-témoins. Objectif : évaluer la densité minérale osseuse apparente par DXA et pQCT. 22 Turner (âge moyen 12,7 ans) et 21 contrôles (âge moyen 12,9 ans) (Grade C-3)</p>	<p>Pas de différence au niveau du rachis lombaire. Diminution de la densité minérale osseuse au niveau de la tête fémorale chez les patientes avec un syndrome de Turner (Z score - 1,32 vs - 0,14, p = 0,001)</p>
<p>Gravholt CH et al. Clin Endocrinol 1999.</p> <p><i>Reduced androgen levels in adult turner syndrome: influence of female sex steroids and growth hormone status</i></p> <p>PMID: 10468952</p>	<p>Étude cas-témoins (Grade C-3)</p>	<p>N = 27 patientes (âgées de 33.2 +/- 7.9 ans) / 24 contrôles. Les taux circulants des androgènes étaient réduits de 25 à 40 % chez les patientes comparées aux contrôles.</p>
<p>Gravholt et al. J Clin Endocrinol Metab 2002</p> <p><i>Marked disproportionality in bone size and mineral, and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult turner syndrome: a cross-sectional study</i></p> <p>PMID: 12050253</p>	<p>Étude cas-témoins pour évaluer la santé osseuse des femmes adultes (âge moyen 37 ± 9). 60 Turner, 181 contrôles (Grade C-3)</p>	<p>Ostéopénie 28 % Ostéoporose 23 % Carence en vitamine D 26 % Augmentation de la PTH 74 % Diminution de l'IGF-1 30 % Diminution de l'IGFBP3 18 % Diminution de la testostérone 50 % Diminution de la SHBG 40 %</p>
<p>Gravholt CH et al. Eur J Endocrinol. 2017</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Guidelines concernant la recherche de comorbidités.</p>

<p><i>Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting.</i></p> <p>PMID: 28705803</p>		
<p>Cintron D et al. Endocrine 2017</p> <p><i>Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis</i></p> <p>PMID: 27473099</p>	<p>Revue systématique de la littérature et méta-analyse. 25 études (12 randomisées et 13 études de cohorte) 771 patientes (Grade B-2)</p>	<p>Augmentation de la DMO avec le THS (+ 0,09 g/m²), dépendante du type d'œstrogènes mais pas de la voie d'administration.</p>
<p>Torres-Santiago L et al. J Clin Endocrinol 2013</p> <p><i>Metabolic effects of oral versus transdermal 17β-estradiol (E₂): a randomized clinical trial in girls with Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 23678038</p>	<p>Étude randomisée contrôlée Objectif : évaluer l'effet de la voie d'administration et de la titration d'œstrogènes sur la DMO. 40 Turner, âge 16,7 ± 1,7 ans. Œstrogènes par voie orale (2 mg) ou par voie transdermique (0,1 mg), titration sur les dosages sanguins (Grade B-2)</p>	<p>La titration et non pas la voie d'administration influencent le résultat.</p>
<p>Kodama M et al. Endocr J 2012</p> <p><i>Estrogen therapy initiated at an early age increases bone mineral density in Turner syndrome patients</i></p> <p>PMID: 22139404</p>	<p>Étude observationnelle. Évaluation de l'impact du traitement par œstrogènes sur la DMO 67 Turner 27 traitées à dose adulte 30 traitées à basse dose 10 non traitées (Grade C-4)</p>	<p>Amélioration de la DMO quand le traitement par œstrogènes est mis en place avant l'âge de 18 ans.</p>
<p>Cameron-Pimblett et al. J Clin Endocrinol Metab. 2019</p>	<p>Étude de cohorte (Grade B-2)</p>	<p>N = 799 patientes. L'âge du début du traitement hormonal substitutif était négativement corrélé à la densité minérale osseuse à l'âge adulte.</p>

<p><i>Effects of Estrogen Therapies on Outcomes in Turner Syndrome: Assessment of Induction of Puberty and Adult Estrogen Use</i></p> <p>PMID: 30726925</p>		
<p>Nour MA et al. Calcif Tissue Int 2016</p> <p><i>Impact of Growth Hormone on Adult Bone Quality in Turner Syndrome: A HR-pQCT Study</i></p> <p>PMID: 26439721</p>	<p>Étude de cohorte rétrospective. Influence du traitement par GH sur les paramètres de densité osseuse 28 patientes, 17-45 ans, 12 traitées par GH. (Grade C-4)</p>	<p>Pas de différence en termes de BMD ou de microarchitecture. Augmentation du pMOI et de la taille des os. Possible effet protecteur sur le risque de fracture.</p>
<p>Souceck O et al. J Clin Endocrinol Metab 2018</p> <p><i>A 6-Year Follow-Up of Fracture Incidence and Volumetric Bone Mineral Density Development in Girls With Turner Syndrome</i></p> <p>PMID: 29300907</p>	<p>Étude de cohorte prospective. Incidence de fractures, Z-score du radius. 32 patientes, 6-16 ans pQCT (Grade B-2)</p>	<p>Pas d'augmentation du nombre de fractures chez les patientes traitées par GH et œstrogènes.</p>
<p>Hasegawa Y et al. Endocr J 2017</p> <p><i>Gradually increasing ethinyl estradiol for Turner syndrome may produce good final height but not ideal BMD</i></p> <p>PMID: 27916781</p>	<p>Étude prospective (Grade B-2)</p>	<p>N = 17 patientes Traitement induction pubertaire à faibles doses d'augmentation progressive. Bon résultat de taille adulte. DMO plus faible que dans le groupe avec puberté spontanée</p>

3.13 Peau, phanères, pieds, lymphatiques

Le lymphoedème et un nombre élevé de naevi mélanocytaires sont les 2 seules dermatoses dont la fréquence est formellement démontrée au cours du ST.

Concernant le lymphoedème :

Les patientes avec ST ont une atteinte du système lymphatique avec une hypoplasie des vaisseaux lymphatiques et un retard de développement des connexions entre les vaisseaux lymphatiques et veineux. Cette atteinte se manifeste par un lymphodème anté et post natal, un pterigium colli, des cheveux bas implantés. Les lymphodèmes des extrémités sont responsables de l'hypoplasie unguéale et de l'aspect concave des ongles. Le lymphoedème serait plus fréquent chez les patientes 45,X (177, 178).

Le lymphodème se résorbe durant les 4 premières années de vie dans un tiers des cas mais persiste souvent sur l'une des extrémités. Même après complète résolution, il peut récidiver au cours des années sur un des membres. Une contention et des drainages lymphatiques peuvent être préconisés dans certains cas.

Concernant les tumeurs cutanées :

La prévalence d'un nombre élevé de naevi naevocellulaires (NNC) dans le ST est plus importante que dans la population générale. Ces tumeurs mélanocytaires bénignes apparaissent dans l'enfance. Leur nombre augmente avec l'âge et la peau claire comme dans la population générale. Ils sont en général de petite taille et d'aspect non dysplasique. Le traitement par hormone de croissance comme la substitution par œstrogènes ne semblent pas jouer un rôle dans l'augmentation du nombre de NNC. Bien qu'un nombre élevé de NNC soit un facteur de risque connu de mélanome malin, il ne semble pas exister de surrisque de mélanome au cours du ST. Un apprentissage à l'autosurveillance (règle ABCDE), des conseils de photoprotection adaptés au phototype et un examen cutané complet au cours d'une première consultation dermatologique à l'adolescence doivent être systématiques puis un suivi adapté aux facteurs de risque du patient sera proposé. La prévalence du halo naevus (ou naevus de Sutton) est également supérieure à celle de la population générale (18% vs 1% dans l'étude de Brazelli et al) (179) mais n'a pas de signification péjorative chez l'enfant et l'adolescent.

Une étude récente a montré une prévalence de pilomatricome (tumeur annexielle bénigne) augmentée au cours du ST (2.6% chez 311 patientes avec syndrome de Turner (180).

Au total, le sur risque de tumeurs cutanées au cours du ST, ne concerne que des tumeurs bénignes dont l'exérèse ne sera justifiée que pour des raisons esthétiques chez un patient averti du risque de rançon cicatricielle post opératoire non négligeable. Le risque de carcinome cutané semble faible (181, 182).

Concernant les autres dermatoses

La prévalence élevée d'une autoimmunité au cours du ST se traduit au niveau cutané par une fréquence possiblement plus élevée de certaines dermatoses autoimmunes dont le lichen scléroatrophique vulvaire (risque par ailleurs nettement majorée par la carence en œstrogènes), la pelade et le vitiligo (qui peut être localisé autour des naevi naevo cellulaires = halo naevus ou naevus de Sutton).

Concernant le psoriasis, une plus grande fréquence pourrait s'expliquer par le biais de la surcharge pondérale et l'obésité qui sont des facteurs de risque démontrés de cette dermatose.

Concernant les pieds et les ongles de pieds

Des anomalies du pied peuvent se voir surtout chez la femme adulte avec une fréquence plus élevée d'hallux valgus, de pieds plats à l'origine de douleurs et qui peuvent nécessiter une correction chirurgicale si la douleur persiste. Une brachymétatarsie du 4^{ème} peut aussi être source d'une gêne à la marche (8).

Source Reference article	Méthodologie Gradation du niveau de preuve	Commentaires et résultats consensus
Brazzelli V et al. J Am Acad Dermatol 2004 <i>Halo nevus, rather than vitiligo, is a typical dermatologic finding of turner's syndrome: clinical, genetic, and immunogenetic study in 72 patients</i> PMID: 15337976	Étude observationnelle Monocentrique (Grade C-4)	N=72 age median 22 ans Halo nevi 18% (pop gen 1%) Vitiligo 2.7%
Atton G et al. Eur J Hum genet. 2015	Étude observationnelle monocentrique (Grade C-4)	N= 19 âge moyen 16 ans lymphœdème à la naissance 79% lymphœdème persistant

<p><i>The lymphatic phenotype in Turner syndrome: an evaluation of nineteen patients and literature review</i></p> <p>PMID: 25804399</p>		<p>33% lymphœdème résolutif mais avec récurrence sur 1 extrémité</p>
<p>Handler MZ et al. JAMA Dermatol 2013</p> <p><i>Prevalence of pilomatricoma in Turner syndrome: findings from a multicenter study</i></p> <p>PMID: 23426075</p>	<p>Étude de cohorte observationnelle multicentrique (Grade B-2)</p>	<p>N=311 ST âge moyen 14 ans 2.6% pilomatricome</p>
<p>Larizza D et al. Eur J Med Genet 2016</p> <p><i>Neoplasia in Turner syndrome. The importance of clinical and screening practices during follow-up</i></p> <p>PMID: 27058262</p>	<p>Étude observationnelle Monocentrique (Grade C-4)</p>	<p>N=87 ST (46 patientes 45X) diagnostiquées entre 1980 et 2014 âgées de 30.1+/- 11.5 ans à l'évaluation 6 cancers cutanés (3 carcinomes basocellulaires, 1 mélanome et 2 mélanomes in situ)</p>
<p>Viuff MH et al. Eur J Endocrinol 2021</p> <p><i>Cancer occurrence in Turner syndrome and the effect of sex hormone substitution therapy</i></p> <p>PMID: 33112259</p>	<p>Étude épidémiologique nationale cas-témoins (Grade C-3)</p>	<p>N = 1156 patientes diagnostiquées entre 1960 et 2014, au Danemark et 115 578 contrôles. Le risque de cancer de la peau et de néoplasies bénignes de la peau était 2 fois plus important.</p>
<p>Gravholt CH et al. Eur J Endocrinol. 2017</p> <p><i>Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting.</i></p> <p>PMID: 28705803</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Nævi mélanocytiques : 15 à 64%. -Risque de mélanome : études controversées. - Pilomatricomes (2.6%), vitiligo (2.7-6%), halo nævi (18%), cicatrices chéloïdes après procédures chirurgicales (3%) - Traitement par GH : pourrait favoriser la croissance des mélanocytes mais pas augmenter leur nombre ni favoriser une transformation maligne. Pas d'influence du traitement GH sur les autres lésions cutanées.
<p>Morfoisse M et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018</p> <p><i>Lymphatic Vasculature Requires Estrogen Receptor-α Signaling to Protect From Lymphedema</i></p> <p>PMID: 29650694</p>	<p>Étude fondamentale.</p>	<p>La protection du lymphœdème par l'estradiol via l'activation de son récepteur alpha.</p>

3.14 Surveillance santé, tumeurs non cutanées

Certaines tumeurs ont un risque de survenue plus fréquent chez les patientes ST. Le risque de méningiome est de 12 à 14 fois plus élevé dans le ST. En l'absence d'étude de coût/efficacité du dépistage systématique, son dépistage est recommandé seulement sur point d'appel clinique (8).

Le ratio d'incidence standardisé de cancer dans la littérature actuelle, qui comprend plus de 5400 patientes ST publiées, est compris entre 0.9 et 1.34 (8). Une seule étude depuis 2008, en Suède (183), chez 1409 patientes ST a retrouvé un SIR >1 (de 1.34) et a concerné les tumeurs solides. Une étude contrôlée danoise chez 1156 patientes (1960-2014) (182) n'a pas retrouvé de risque de cancer plus élevé (HR=1.04; IC95% 0.8-1.3). Certains risques spécifiques étaient élevés : risque de tumeurs cutanées 2 fois plus important (bénignes ou malignes), risque de tumeurs du SNC (méningiome) et colo-rectales entre 3 et 5 fois (182). A noter un risque de cancer oro-pharyngé retrouvé plus fréquent en cas de caryotype 45,X/46,XX à confirmer par d'autres études. Il n'a pas été retrouvé d'impact significatif du THS sur le risque de survenue de ces tumeurs.

Le registre de cytogénétique anglais a confirmé un taux de mortalité par cancer proche de celui attendu pour la population générale, plus bas pour le risque de cancer du sein dans un contexte d'exposition estrogénique plus bas (24).

En pratique, le dépistage des cancers gynécologiques chez les patientes avec ST est le même qu'en population générale : surveillance mammaire clinique annuelle dès l'âge de 25 ans, mammographie tous les 2 ans à partir de 50 ans et jusqu'à 74 ans.

Le dépistage des dysplasies cervicales par test HPV et frottis est à réaliser selon les mêmes recommandations qu'en population générale (à partir de l'âge de 25 ans chez les femmes sexuellement actives et jusqu'à l'âge de 65 ans). Concernant la vaccination HPV, le schéma vaccinal est le même que celui recommandé en population générale par la HAS.

Dans l'extension européenne de l'étude SAGhE, le risque de cancer chez 23 984 patients traités par GH (96) n'a pas retrouvé de rôle de la GH sur la carcinogénèse, en l'absence de prédisposition tumorale primitive. En cas d'antécédent de premier cancer avant mise sous GH, alors seulement les risques de tumeur osseuse, de vessie, de Hodgkin étaient majorés sous traitement.

Lors du caryotype, la recherche de matériel Y est essentielle. En effet, la présence de matériel chromosomique Y est associée à un risque de gonadoblastome : RR 2.4 (7.9 à 60%, soit une moyenne à 10%) dans une méta-analyse de 14 études (24, 184). Ainsi, le risque admis de gonadoblastome chez les patientes ST tout caryotype confondu est bas à 1% (24). Celui-ci n'est pas systématiquement malin, mais une gonadectomie bilatérale reste recommandée, d'autant plus s'il existe une insuffisance ovarienne. Le suivi de 10 ans d'une cohorte d'un centre de référence belge comprenant 105 patientes dont 9 (8.6%) avec présence de matériel Y, âgées de 29 ans, n'a rapporté aucun cas de gonadoblastome après ovariectomie bilatérale prophylactique (185).

Ce risque de gonadoblastome est associé à la présence du locus péri-centromérique GBY et du gène TSPY sur le chromosome Y. Ces locus ne colocalisent pas avec la position télomérique du gène SRY et une demande complémentaire de cytogénétique moléculaire (FISH ou PCR) doit être réalisée. En présence de GBY, une gonadectomie sera proposée, mais pourrait être précédée d'une préservation ovocytaire en cas de persistance d'une réserve ovarienne chez l'adolescente ou une jeune adulte. Une amplification des séquences du chromosome Y par PCR est actuellement indiquée en présence de signes cliniques de virilisation, mais avec négativité de GBY et SRY en FISH, car cette technique permet de détecter des séquences d'ADN de façon beaucoup plus sensible. La prédiction du risque individuel de gonadoblastome reste difficile et une gonadectomie est donc le plus souvent indiquée en présence de matériel Y, en particulier du bras court de l'Y.

Le risque de mortalité toute cause confondue est 5 fois supérieur à la population générale lorsque le caryotype est 45,X et deux fois supérieur lorsqu'il existe un mosaïcisme (24), cinquante pour cent de l'excès de mortalité est en relation avec un accident cardio-vasculaire. Un traitement approprié par les oestroprogestatifs pourrait réduire le risque de morbidité et de mortalité chez les femmes avec syndrome de Turner (95).

Source	Méthodologie	Commentaires et résultats
--------	--------------	---------------------------

Reference article	Gradation du niveau de preuve	consensus
<p>Schoemaker MJ et al. Lancet Oncol. 2008</p> <p><i>Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study.</i></p> <p>PMID: 18282803</p>	<p>Cohorte (Grade B-2)</p>	<p>N=3425 patientes ST (1959-2002), sur registre national (UK) de cytogénétique suivi moyen de 17 ans.</p> <p>Taux d'incidence standardisé SIR tout cancer= 0.9[0.7-1.2] SIR SNC=4.3[2.3-7.4] SIR méningiome=12[4-24] SIR mélanome=2.2[1-4.4] SIR vessie=4 [1.3-9.2] SIR sein=0.3 [0.2-0.6] SIR utérus=8[1.6-23.2] 5 gonadoblastomes, soit cumul risque 7.9%[3.1-19] à 25 ans.</p>
<p>Carel JC et al. Endocr Dev.2010</p> <p><i>Safety of recombinant human growth hormone.</i></p> <p>PMID: 20523016</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Méthodologie de recherche non précisée</p>
<p>Swerdlow AJ et al. Horm Res Paediatr. 2015</p> <p><i>Description of the SAGhE Cohort: A Large European Study of Mortality and Cancer Incidence Risks after Childhood Treatment with Recombinant Growth Hormone.</i></p> <p>PMID: 26227295</p>	<p>Cohorte (Grade B-2)</p>	<p>N=1984 patients sous GH dont 258 (13%) patientes ST, description de l'extension Européenne de l'étude SAGhE dans 8 pays depuis 1984.</p>
<p>Haidopoulos D et al. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2016</p> <p><i>Turner syndrome: don't forget the vulva.</i></p> <p>PMID: 27252865</p>	<p>Case report (C-4)</p>	<p>Patiente de 44 ans avec antécédent de lichen scléreux de la vulve, dont la cause peut être auto-immune et la prévalence de 17%. Le cas publié est une complication de la lésion par un carcinome épidermoïde.</p>
<p>Larizza D et al. Eur J Med Genet. 2016</p> <p><i>Neoplasia in Turner syndrome. The importance of clinical and screening practices during follow-up.</i></p> <p>PMID: 27058262</p>	<p>Rétrospectif (Grade C-4)</p>	<p>N=87 patientes ST (Italie) 46 avec 45,X 63 avec GH 65 THS 29 avec auto-immunité 17/87 cancers= 6 cutanés, 3 du SNC, 3 gonadoblastome, 2 sein, 1 hépatocarcinome, 1 pancréas, 1 thyroïdien. A noter, 15.3% d'adénome vésiculaire. Corrélations si cancer : -Age avancé si 45,X -Aucune avec THS, GH, immunité.</p>

<p>Ji J et al. Int J Cancer. 2016</p> <p><i>Risk of solid tumors and hematological malignancy in persons with Turner and Klinefelter syndromes: A national cohort study.</i></p> <p>PMID: 27061708</p>	<p>Cohorte (Grade B-2)</p>	<p>N=1409 patientes ST d'un registre Suédois. SIR cancer=1.34, que pour tumeurs solides, comme le SNC et le mélanome.</p>
<p>Kwon A et al. Horm Cancer. 2017</p> <p><i>Risk of Gonadoblastoma Development in Patients with Turner Syndrome with Cryptic Y Chromosome Material.</i></p> <p>PMID: 28349385</p>	<p>Rétrospectif (Grade C-4)</p>	<p>N=10/118 (8.5%) patientes ST avec recherche positive de chromosome Y (corée), dont 6 déjà dépistées et 4 cryptique après relecture +histologie ovarienne : prévalence du gonadoblastome 2.4%, soit 1/6 déjà dépisté vs 2/4 après relecture. Ce risque de gonadoblastome est donc similaire en cas de matériel Y cryptique</p>
<p>Swerdlow AJ et al. J Clin Endocrinol Metab. 2017</p> <p><i>Cancer Risks in Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: The SAGhE European Cohort Study.</i></p> <p>PMID: 28187225</p>	<p>Cohorte (Grade B-2)</p>	<p>N=23984 sous GH depuis 1984, extension européenne de l'étude SAGhE chez 23 984 patients traités par GH (PMID 28187225) n'a pas retrouvé de rôle promoteur de la GH sur la carcinogénèse sans prédisposition tumorale primitive. En cas d'antécédent de premier cancer avant mise sous GH, alors seulement les risques de tumeur osseuse, de vessie, de Hodgkin étaient majorés sous traitement.</p>
<p>Ciriacks K et al. Pediatr Dermatol. 2020</p> <p><i>Syndromes associated with multiple pilomatricomas: When should clinicians be concerned?</i></p> <p>PMID: 31618803</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Association rare de tumeur cutanée rare (pilomatricome) et syndrome de Turner.</p>
<p>Dejonckheere C et al. Acta Clin Belg. 2020</p> <p><i>Neoplasia in Turner syndrome: a retrospective cohort study in a tertiary referral centre in Belgium.</i></p> <p>PMID: 32780684</p>	<p>Rétrospectif (Grade C-4)</p>	<p>N=105 patientes belges (29 ans) suivies 10 ans en centre de référence. Risque de cancer non significatif : SIR=0.6[0.2-1.0] 2 méningiomes BENINS SIR SNC=19.9[4-35.8] Pas de cancer du sein 21% de cutanées bénignes Taux d'Y+ 8.6%(n=9) mais pas 0/9 gonadoblastome. A noter, association auto-immunité et cancer (p 0.02)</p>

<p>Viuff MH et al. Eur J Endocrinol. 2021</p> <p><i>Cancer occurrence in Turner syndrome and the effect of sex hormone substitution therapy.</i></p> <p>PMID: 33112259</p>	<p>Cohorte (Grade B-2)</p>	<p>N=1156 patientes ST (1960-2014) sur registre Danois vs n=115 578 contrôles. Pas de risque de cancer trouvé : SiR cancer=1.04 [0.8-1.3]</p> <p>Risques spécifiques : .Cutané (bénin et malin)= x2 .Mammaire : HR 0.4 . SNC et 45,X : HR x2 à x5 pour risque composite peau, SNC bénin, cancer colorectal. .Mosaïque 46XX : risque de cancer épidermoïde oral. .Pas de lien avec le THS.</p>
<p>Viuff MH et al. J Clin Endocrinol Metab 2020.</p> <p><i>Sex Hormone Replacement Therapy in Turner Syndrome: Impact on Morbidity and Mortality</i></p> <p>PMID: 31545360</p>	<p>Étude de cohorte nationale cas-témoins (Grade C-3)</p>	<p>La morbidité et la mortalité étaient significativement plus élevées chez les patientes ayant un syndrome de Turner par rapport aux contrôles. Le THS semble avoir un effet bénéfique sur le système endocrinien (diabète, dysthyroïdie, ostéoporose), l'HTA et les AVC chez les patientes 45,X.</p>

3.15 Neurocognition, comportement

Les patientes avec syndrome de Turner ont des fonctions cognitives en général normales. Un déficit intellectuel est décrit chez 5 à 10% d'entre elles, avec une prévalence accrue (30%) chez celles porteuses de certains chromosomes X en anneau (8, 186, 187).

Leur développement cognitif est caractérisé par des difficultés visio-spatiales responsables de leurs difficultés dans les gestes de la vie quotidienne (s'orienter dans l'espace, conduire...) et dans l'apprentissage des mathématiques. Cinquante pour cent d'entre elles ont une dyscalculie contre 6 à 10% dans la population générale. Elles ont un risque de développer des troubles de l'attention, de planification, d'organisation et de mémorisation de travail. Elles peuvent également avoir une lenteur d'exécution et des traitements de l'information. Ces particularités peuvent s'intégrer dans un tableau de trouble d'attention et hyperactivité (TDHA) décrit chez 25% des patientes (population générale 1.3%) (188). Le tableau de TDHA est marqué par une hyperactivité et impulsivité en comparaison aux patients avec un TDHA idiopathique (189). Elles n'ont pas de trouble du langage ; leur quotient intellectuel verbal est en rapport avec celui de la population générale ; elles peuvent avoir cependant une faiblesse dans le processus exécutif du langage (190). Il semble que les patientes avec ST aient plus de troubles anxieux /dépressifs que la population générale (50% ont ou ont expérimenté des désordres thymiques) mais il est difficile de faire la part entre des réels troubles psychiatriques et les conséquences des difficultés de sociabilisation (inhibition dans les interactions sociales, difficultés émotionnelles), de la diminution de l'estime de soi et de la pathologie chronique nécessitant un suivi médical régulier (191, 192). Elles ont une estime d'elle-même parfois inférieure à la population générale en lien avec leurs atteintes auditives, leur état de santé globale et la survenue d'une puberté tardive (69, 193).

Ces particularités cognitives nécessitent de les dépister à un âge précoce. Il est recommandé de le faire à la rentrée à l'école puis à chaque étape scolaire importante (rentrée à l'école élémentaire, au collège et lycée). En cas de difficultés scolaires, il est recommandé une prise en charge spécialisée (orthophonie, psychomotricité, psychologue...), voire une adaptation scolaire (assistance de vie scolaire, adaptation des apprentissages, tiers temps pour les évaluations...).

Les patientes avec syndrome de Turner peuvent avoir un fonctionnement psychosocial particulier responsable de difficultés relationnelles avec leurs pairs, d'une perte d'indépendance et d'un épanouissement socio professionnel moindre que celui attendu pour leur niveau éducatif. Il a été décrit un déficit de cognition sociale se manifestant par un défaut d'analyse et de déduction des émotions et des actions d'autrui rendant leur sociabilisation difficile (194-196).

Source Reference article	Méthodologie Gradation du niveau de preuve	Commentaires et résultats consensus
Anaki D et al. Front Endocrinol. 2018 <i>Normal Performance in Non-Visual Social Cognition Tasks in Women with Turner Syndrome</i> PMID: 29780353	Étude comparative cas témoins (Grade C-3)	26 ST 26 contrôles appariées Évaluation de cognition sociale sans implication de l'aspect visuo spatial Pas de différence significative.
Hong DS et al. Soc Cogn Affect Neurosci. 2014 <i>Aberrant neurocognitive processing of fear in young girls with Turner syndrome</i> PMID: 23171616	Étude comparative cas témoins (Grade C-3)	14 ST 16 contrôles appariées (6-13 ans) défaut d'identification des visages effrayés et diminution de l'activation de plusieurs régions cérébrales de contrôle
Hong DS et al. J Dev Behav Pediatr. 2011 <i>Psychosocial functioning and social cognitive processing in girls with Turner syndrome</i> PMID: 21743350	Étude comparative cas témoins (Grade C-3)	39 ST 29 contrôles âgées de 3 à 12 ans, 45 X0. QI total plus bas mais plus en performance qu'en verbal. Score de fonction sociale plus bas mais motivation de sociabilisation normale Score de mémorisation des visages plus bas Pas de différence dans les scores d'anxiété ou de dépression
Brown ME et al. Dev Med Child Neurol. 2004 <i>A volumetric study of parietal lobe subregions in Turner syndrome</i> PMID: 15344520	Étude comparative cas témoins (Grade C-3)	14 ST 14 contrôle sz 13 ans IRM cérébrale Pas de différence de QI Verbal QI Performance diminué chez ST Diminution du volume du lobe pariétal supérieur Dt et G chez ST, rôle dans le déficit visuospatial
Russel HF et al. J Pediatr Psychol 2006 <i>Increased prevalence of ADHD in Turner syndrome with no evidence of imprinting effects</i> PMID: 16524959	Étude transversale cas-témoins (Grade C-3)	50 ST 7 à 16 ans 50% 45 X0 QI verbal NI Baisse du QI de performance TDAH 24% (population générale fille 0.3-3.5%). Forme prédominante hyperactivité/impulsivité (population générale prédominance de forme combinée)

<p>Green T et al. J. Psychiatr Res. 2015</p> <p><i>Elucidating X chromosome influences on Attention Deficit Hyperactivity Disorder and executive function</i></p> <p>PMID: 26228422</p>	<p>Etude comparative multicentrique cas-témoins (Grade C-3)</p>	<p>49 ST 37 contrôles 5 à 12 ans et données de patients TDAH appariées à l'âge 51% ST à risque de TDAH, 24% TDAH Profil ST/TDHA+ plus hyperactivité, déficit attentionnel et de la fonction exécutive</p>
<p>Hutaff-Lee et al Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2019</p> <p><i>Clinical developmental, neuropsychological, and social-emotional features of Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 30767374</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Difficulté dans le domaine visuo spatial, l'attention, les fonctions exécutives, la motricité, les mathématiques. Présence de difficultés d'ordre social. Un accompagnement individuel peut être mis en place.</p>
<p>Schmidt PJ et al. JAMA. 2006</p> <p><i>Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure</i></p> <p>PMID: 16551707</p>	<p>Étude comparative cas-témoins (Grade C-3)</p>	<p>100 TS (avec IO) 100 IOP 35 contrôle 35 ans (tt arrêté 15 j avant) Score d'anxiété, de timidité plus élevé et score d'estime de soi plus bas chez TS et IOP que contrôle. Pas de différence entre TS et IOP.</p>
<p>Lesniak Karniak J et al. J Autism Dev Disord 2003</p> <p><i>Behavioral assessment of social anxiety in females with Turner or fragile X syndrome</i></p> <p>PMID: 12708580</p>	<p>Étude comparative cas-témoins (Grade C-3)</p>	<p>29 TS 21 X Fra et groupe contrôle 6-22 ans Pas de troubles anxieux chez TS mais difficulté de sociabilisation</p>
<p>Carel JC et al. J Clin Endocrinol Metab. 2006</p> <p>Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome— influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study</p> <p>PMID: 16720662</p>	<p>Étude prospective nationale (Grade B-2)</p>	<p>566 TS cohorte StaTur Questionnaires Diminution de l'estime de soi Facteurs diminuant l'estime de soi : atteinte ORL et activité sexuelle limitée ou retardée, mauvais état de santé, surpoids</p>
<p>Carel JC et al. J Clin Endocrinol Metab. 2005</p>	<p>Étude prospective nationale (Grade B-2)</p>	<p>566 patientes de la cohorte StaTur Questionnaires âge 22 ans Qualité de vie influencée par la surdité, la puberté tardive après 15 ans, le niveau socio</p>

<p><i>Quality of life determinants in young women with turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the StaTur population-based cohort study</i></p> <p>PMID: 15644402</p>		<p>éducatif, pas par la taille adulte mais par l'expectative d'un gain de taille</p>
<p>Temple CM et al. Brain Lang. 2012</p> <p><i>Exceptional lexical skills but executive language deficits in school starters and young adults with Turners syndrome: implications for X chromosome effects on brain function</i></p> <p>PMID: 22240237</p>	<p>Étude comparative cas-témoins (Grade C-3)</p>	<p>10 ST et 15 contrôles âgés 12 adultes ST 12 adultes contrôles de 19 à 24 ans Avantage semantico lexical mais faiblesse dans la fonction exécutive du langage</p>
<p>Bispo A V et al Genet Mol Res 2013</p> <p><i>Effect of chromosome constitution variations on the expression of Turner phenotype</i></p> <p>PMID: 23546984</p>	<p>Etude retrospective (Grade C-4)</p>	<p>N = 65 Expression Clinique différente en fonction du caryotype. Retard mental non commun.</p>

3.16 Scolaire et socioprofessionnel

Les patientes avec syndromes de Turner ont le même niveau d'étude que celui de la population générale (<https://doi.org/10.1016/j.cpne.2021.100030>). Elles ont également le même niveau d'activité professionnelle mais elles arrêtent leur profession plus tôt (197, 198). Elles ont plus volontiers des carrières dans le domaine social, médical et de l'éducation (69).

Source Reference article	Méthodologie Gradation du niveau de preuve	Commentaires et résultats consensus
<p>Stochholm K. et al. Eur J Endocrinol. 2012</p> <p><i>Socioeconomic parameters and mortality in Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 22436401</p>	<p>Étude nationale cas-témoins (Grade C-3)</p>	<p>Registre national 917 patientes, 94850 contrôles. Même niveau d'étude et d'emploi. Retraite plus tôt.</p>
<p>Gould HN et al. J Women Health. 2013</p>	<p>Étude de cohorte transversale rétrospective</p>	<p>Registre NIH 247 ST 25 à 67 ans /comparé aux données de population US</p>

<p><i>High levels of education and employment among women with Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 23421579</p>	(Grade B-2)	<p>70% ont bac ou plus/ 30% pop gene US</p> <p>80% travaillent/ 70% pop gene US</p> <p>50% mariées / 78% pop gen US</p>
<p>Carel JC et al. J Clin Endocrinol Metab. 2006</p> <p><i>Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome—influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study</i></p> <p>PMID: 16720662</p>	<p>Étude prospective nationale (Grade B-2)</p>	<p>566 patientes de la cohorte StaTur Questionnaires.</p> <p>Le niveau social des patientes était associé au niveau socio-économique parental et à l'absence d'expérience sexuelle.</p>
<p>Noordman ID et al. Comprehensive Psychoneuroendocrinology. 2021</p> <p><i>Socioeconomic status in patients with Turner syndrome</i></p> <p>https://doi.org/10.1016/j.cpneec.2021.100030</p>	<p>Étude de cohorte (Grade B-2)</p>	<p>N=328</p> <p>Haut niveau d'éducation, d'emploi, et de revenus.</p> <p>Peu d'activités sociales. Vivent plus souvent seules.</p>

3.17 Fonction sexuelle, fertilité, procréation médicalement assistée, technologies reproductives

En raison de l'insuffisance ovarienne précoce, la plupart des femmes atteintes de syndrome de Turner (ST) sont infertiles. Les femmes atteintes de ST rapportent que l'infertilité est l'un des plus grands problèmes affectant leur qualité de vie.

Les patientes atteintes d'un ST doivent être informées qu'une grossesse est à risque pour le fœtus et pour elle-même, avec un risque de mortalité maternelle plus élevé que dans la population générale. En effet, ces grossesses aboutissent dans 30 à 40 % des cas à une fausse couche liée à une anomalie chromosomique, à un trouble de réceptivité endométriale, à une malformation utérine ou à une pathologie auto-immune. Pour la patiente, les risques sont la dissection aortique mais aussi l'hypertension artérielle, la pré-éclampsie et l'éclampsie.

Il est donc important que la grossesse soit programmée avec une évaluation préconceptionnelle l'autorisant ou pas.

Fertilité spontanée

Certaines femmes atteintes de ST ont une ménarche spontanée et en fonction de leur réserve ovarienne peuvent avoir une fertilité spontanée. Néanmoins, la fertilité spontanée de ces patientes avec ST est réduite. Les patientes avec ST fertiles ont par ailleurs une ménopause plus précoce que les femmes sans ST. Des grossesses spontanées surviennent chez environ 5% des femmes atteintes de ST (66). Des chances de grossesse spontanée sont plus élevées en cas de ménarche spontanée et de caryotype mosaïque (45,X/46,XX). La fréquence des fausses couches après une grossesse spontanée reste élevée : 30 à 45%. Le taux de risque de fausse couche précoce dans la population générale est de 8 à 20%.

Aide médicale à la procréation (hors don d'ovocyte)

Dans la seule étude publiée à ce jour sur la stimulation ovarienne contrôlée en vue d'une fécondation *in vitro* (FIV) chez les femmes atteintes de ST, Doger et al. ont rapporté les résultats de FIV sur un total de 35 cycles chez 22 femmes atteintes de ST en mosaïque (199). Le taux de grossesses cliniques était de 8,6% et le taux de naissances vivantes de 5,7%. Il est bien établi qu'une diminution de la réserve ovarienne entraîne une baisse des taux de grossesses par FIV. Étant donné que les femmes ayant un ST ont une réserve ovarienne rapidement décroissante à partir d'un très jeune âge, il est essentiel de les informer que leur chance de grossesse avec leurs propres ovocytes diminue rapidement avec l'âge.

Qu'elle conçoive avec des ovocytes autologues ou dons d'ovocytes, la patiente doit être pleinement informée de l'augmentation de la morbidité et de la mortalité maternelle au cours de la grossesse et de l'accouchement.

Aide médicale à la procréation (don d'ovocyte)

Pour la plupart des patientes atteintes de ST, le don d'ovocyte (DO) (1) est le seul moyen de parvenir à une grossesse. Il y a eu des études sur les grossesses avec DO chez des patientes avec ST depuis 1990, mais le nombre de patientes décrites reste faible (200). Dans le consensus européen, 11 études publiées entre 1990 et 2011 ont été incluses. La taille de l'échantillon de femmes avec ST par étude variait de 3 à 30 sujets, totalisant 179 patientes ST avec une monosomie (45,X) ou un caryotype en mosaïque. Le taux de grossesses cliniques variait entre 16 et 40%, identiques à celui des autres receveuses de DO. La proportion de grossesse clinique par transfert d'embryon était de 28% (IC à 95% 23–34%). Il est noté plus de complications dans le déroulement et l'issue de grossesse. Les études initiales ont révélé des taux élevés de fausses couches précoces de 16 à 80% chez les femmes ST. Un utérus structurellement anormal, des mécanismes auto-immuns et/ou une diminution de la réceptivité de l'endomètre liée à une hypoestrogénie chronique pourraient participer à l'augmentation du taux de fausses couches spontanées chez les femmes atteintes de ST.

Préservation de la fertilité

La préservation de la fertilité est une évolution majeure dans la prise en charge des patientes ST. Elle peut être proposée chez les adolescentes/femmes atteintes de ST, car de nombreuses filles atteintes de ST ont des follicules ovariens jusqu'à la fin de leur adolescence, et certaines femmes atteintes de ST en mosaïque ont des follicules pendant de nombreuses années par la suite, même si elles ont tendance à avoir une ménopause plus précoce. La cryoconservation des ovocytes après une hyperstimulation ovarienne contrôlée est une option possible de préservation de la fertilité chez les jeunes femmes ST mosaïques post-pubères ayant une fonction ovarienne persistante. Quelques cas rapportés dans la littérature décrivent la cryoconservation de 8 à 13 ovocytes matures après une hyperstimulation ovarienne contrôlée chez des femmes ST âgées de 14 à 28 ans. Jusqu'à présent, aucune grossesse n'a été signalée après la congélation et la décongélation des ovocytes dans le ST, mais les femmes concernées sont encore jeunes.

La biopsie du tissu cortical ovarien ou une cryoconservation de la totalité d'un ovaire est possible à un âge plus jeune, chez l'enfant prépubère, mais elle nécessite une coelioscopie sous anesthésie générale. Dans une étude sur la densité folliculaire chez les filles ST, la plus jeune fille étudiée avait 8 ans, mais elle avait de très petits ovaires sans follicules. L'existence d'une puberté spontanée, d'un mosaïcisme au caryotype et de concentrations normales de FSH et d'AMH pour l'âge et le stade pubertaire étaient des facteurs pronostiques significativement associés positivement à la présence de follicules. Le défi actuel est donc d'identifier ces femmes le plus tôt possible dans la vie, pour leur permettre de bénéficier d'une variété d'options existantes de préservation de la fertilité. Pour maximiser les avantages de la préservation de la fertilité, toutes les femmes atteintes du ST doivent être évaluées par un expert dès que possible dans l'enfance car la grande majorité verra sa réserve ovarienne épuisée avant l'âge adulte. La cryoconservation d'ovocytes matures par vitrification et la cryoconservation du tissu ovarien sont des approches reconnues de préservation de la fertilité, mais leur efficacité à long terme reste à établir. Pour les patientes en IOP, le don d'ovocytes ou l'accueil d'embryons et l'adoption sont des stratégies qui permettent souvent de réaliser le projet parental.

Sexualité

Il existe peu d'études évaluant la sexualité des patientes avec ST. Plusieurs études ont rapporté une probabilité réduite d'avoir un partenaire sexuel et une fonction sexuelle altérée chez les femmes atteintes du ST. Il a été démontré que l'âge de l'entrée dans la vie sexuelle était retardé chez les femmes atteintes de ST, en particulier si l'exposition à l'oestrogénothérapie était tardive. Une étude a comparé les relations et les expériences sexuelles et les facteurs affectant l'âge des premières expériences chez des patientes avec ST et IOP. Dans cette étude, le ST et l'induction de la puberté étaient associés à une probabilité réduite et à un retard dans les relations et les expériences sexuelles.

Source Reference article	Méthodologie Gradation du niveau de preuve	Commentaires et résultats ST consensus

<p>Burt E et al. Clin Endocrinol.2019</p> <p><i>Reduced uterine volume after induction of puberty in women with hypogonadism</i></p> <p>PMID: 31487390</p>	<p>Etude rétrospective transversale comparant le développement utérin chez des patientes ayant eu une induction de puberté vs population contrôle 48 patientes ST vs 32 IOP, 15 hypo hypo 35 contrôles (Grade C-4)</p>	<p>Diminution du volume utérin dans l'hypogonadisme quelque soit la cause (ST, IOP, HH). Pas de différence avec le groupe contrôle du sous groupe ST Pas d'effet type THS</p>
<p>Cardona Attard C et al. Clin endocrinol. 2020</p> <p><i>Relationship and sexual experiences in women with early-onset oestrogen deficiency: Comparison between women with Turner syndrome and premature ovarian insufficiency</i></p> <p>PMID: 32579712</p>	<p>Etude cas contrôle 302 ST 53 IOP (Grade C-3)</p>	<p>Réduction existence expérience sexuelle. Age plus tardif de la première relation et première expérience sexuelle.</p>
<p>Carel JC et al. J Clin Endocrinol Metab. 2006</p> <p><i>Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome--influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study</i></p> <p>PMID: 16720662</p>	<p>Etude prospective nationale (Grade B-2)</p>	<p>L'âge à la première relation sexuelle était liée à l'âge de la puberté et à la classe socio-économique parentale.</p>
<p>Bernard V et al. Hum Reprod 2016</p> <p><i>Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 26874361</p>	<p>Etude de cohorte rétrospective sur CEMARA (Grade B-2)</p>	<p>5.6 % grossesse spontanées 30.8% FCS</p>
<p>Schleedoorn MJ et al. Hum reprod. 2020</p>	<p>Consensus international d'expert (panel delphi)</p>	<p>96% en faveur de l'offre de cryopreservation ovarienne aux jeunes femmes atteintes de ST, mais dans un cadre de recherche, avec des conseils appropriés et des procédures de consentement éclairé</p>

<p><i>International consensus: ovarian tissue cryopreservation in young Turner syndrome patients: outcomes of an ethical Delphi study including 55 experts from 16 different countries</i></p> <p>PMID: 32348471</p>		
<p>Morgan TL et al. Fertil Steril 2019</p> <p><i>Fertility counseling and preservation discussions for females with Turner syndrome in pediatric centers: practice patterns and predictors</i></p> <p>PMID: 31272723</p>	<p>Etude de cohorte rétrospective 469 patientes ST (Grade B-2)</p>	<p>67% des familles avaient une information sur la fertilité. Seules 10% des patientes référées à un spécialiste de la préservation de la fertilité. 59% des patientes avec ménarche spontanée n'avaient pas de consultation dédiée. Cs sur risque grossesse 38%</p>
<p>Sutton EJ et al. AJ Med Genet A. 2005.</p> <p><i>Turner syndrome: four challenges across the lifespan.</i></p> <p>PMID: 16252273</p>	<p>Étude transversale 97 patientes 21 parenST (Grade C-4)</p>	<p>Considérations pratiques : transdermique versus oral Plus en faveur d'un traitement transdermique (début ¼ patch 25 µg que la nuit ou encore un patch 25 µg une semaine par mois) TD serait plus favorable pour la coagulabilité, la BMD, la croissance, TD élèvent plus les taux IGFI que les traitements oraux</p>
<p>Bryman I et al. Fertil Steril 2011.</p> <p><i>Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 21256486</p>	<p>Étude transversale (Grade C-4)</p>	<p>5.6% grossesses avec ovocytes autologues, 88% spontanées 45% FCS</p>
<p>Birkebaek N et al. Clin Genet. 2002.</p> <p><i>Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 11903353</p>	<p>Registre (Grade C-4)</p>	<p>7.6% grossesse</p>
<p>Gravholt CH et al. Eur J Endocrinol. 2017</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Le taux de grossesse clinique variait entre 16 et 40%.</p>

<p><i>Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting.</i></p> <p>PMID: 28705803</p>		
<p>Doger E et al. Reprod Biol Endocrinol 2015.</p> <p><i>Reproductive and obstetric outcomes in mosaic Turner's syndrome: a cross-sectional study and review of the literature.</i></p> <p>PMID: 26060131</p>	<p>Rétrospective FIV (Grade C-4)</p>	<p>Le taux de grossesse clinique était de 8,6% et le taux de naissances vivantes de 5,7% 67.3% FCS</p>
<p>Rogers PA et al. Hum Reprod. 1992.</p> <p><i>Turner's syndrome patients lack tight junctions between uterine epithelial cells.</i></p> <p>PMID: 1500490</p>	<p>6 patientes ST, 11 biopsies endométriales, avant transfert embryon (DO) (Grade C-4)</p>	<p>Mise en évidence de jonctions cellulaires serrées de la barrière endométriales</p>
<p>Nakamura T et al. Endocr J 2015.</p> <p><i>Efficacy of estrogen replacement therapy (ERT) on uterine growth and acquisition of bone mass in patientST with Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 26289838</p>	<p>Etude transversale 100 patientes (Grade C-4)</p>	<p>N=100 TS, 88 aménorrhées primaires, 12 avec cycles spontanés. Après traitement substitutif pas de différence de longueur utérine entre les deux groupes.</p>
<p>Snajderova M et al. Horm Res 2003.</p> <p><i>The uterine length in women with Turner syndrome reflect the postmenarcheal daily estrogen dose.</i></p> <p>PMID: 14530609</p>	<p>57 patientes Longueur utérine Étude rétrospective (Grade C-4)</p>	<p>N = 57 patientes. Utérus adulte dans seulement 50% dans cas. Corrélée à l'âge de début des œstrogènes et de leur dose</p>
<p>Bakalov VK et al. J Pediatr 2007.</p> <p><i>Uterine development in Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 17961700</p>	<p>86 patientes 18-45 ans Étude transversale (Grade C-4)</p>	<p>Pas de corrélation avec l'âge de début des œstrogènes. Développement normal si THS Mieux si 17betaE2 (oral ou transdermique), vs EE.</p>

<p>Borgstrom B. J Clin Endocrinol Metab. 2009</p> <p><i>Fertility preservation in girls with Turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles.</i></p> <p>PMID: 18957497</p>	<p>57 patientes 8-19.8 ans Biopsies ovariennes Étude transversale (Grade C-4)</p>	<p>Biopsie chez 47 / 57 filles 12-16 ans Facteurs meilleur pronostic pour la présence de follicules : mosaïcisme, puberté spontanée, FSH et AMH normales. Présence de follicules dans 26% des cas.</p>
<p>Hovatta O. Pediatr Endocrinol Rev. 2012.</p> <p><i>Ovarian function and in vitro fertilization (IVF) in Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 22946282</p>	<p>Revue facteur pronostic foll+</p>	
<p>Kavoussi SK et al. J Reprod Med. 2008</p> <p><i>Oocyte cryopreservation in a woman with mosaic Turner syndrome: a case report.</i></p> <p>PMID: 18441731</p>	<p>Case report 28 ans CAF 40 FSh N (Grade C-4)</p>	<p>13 ovo vitrifiés</p>
<p>El-Shawarby SA et al. BJOG 2010.</p> <p><i>Oocyte cryopreservation after controlled ovarian hyperstimulation in mosaic Turner syndrome: another fertility preservation option in a dedicated UK clinic.</i></p> <p>PMID: 20002398</p>	<p>Case report (Grade C-4)</p>	<p>Succès d'une stimulation ovarienne chez une patiente adolescente ST mosaïque.</p>
<p>Oktay K et al. Fertil Steril 2010.</p> <p><i>Fertility preservation by ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in a 14-year-old adolescent with Turner syndrome mosaicism and impending premature ovarian failure.</i></p> <p>PMID: 20188362</p>	<p>14 ans 2 cycles stim (Grade C-4)</p>	<p>8 et 4 ovo matures</p>
<p>LeviSTky LL et al. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2015.</p>	<p>Revue</p>	

<p><i>Turner syndrome: update on biology and management across the life span.</i></p> <p>PMID: 25517026</p>		
<p>Naess EE et al. Clin Endocrinol 2010.</p> <p><i>Health status in women with Turner syndrome: a questionnaire study on health status, education, work participation and aspects of sexual functioning.</i></p> <p>PMID: 19769615</p>	<p>168 ST > 18 ans 214 contrôles (Grade C-3)</p>	<p>Age premier RS plus tardif</p>
<p>Sheaffer AT et al. J Womens Health 2008.</p> <p><i>Sexual function in women with Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 18240979</p>	<p>98 femmes Vs « normes » par âge (Grade C-3)</p>	<p>Fonction sexuelle normale si engagée dans relation Abaissée pour célibataires.</p>
<p>Ros C et al. Am J Obstet Gynecol. 2013</p> <p><i>Turner's syndrome and other forms of congenital hypogonadism impair quality of life and sexual function.</i></p> <p>PMID: 23313313</p>	<p>26 ST 21 hypohypo 41 femmes contrôles matchées âge (Grade C-3)</p>	<p>Activité sexuelle satisfaisante.</p>
<p>Oktay K et al. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016</p> <p><i>Fertility Preservation in Women with Turner Syndrome: A Comprehensive Review and Practical Guidelines.</i></p> <p>PMID: 26485320</p>	<p>Revue et reco</p>	
<p>Vergier J et al. Clin Endocrinol (Oxf). 2019</p> <p><i>Fertility preservation in Turner syndrome: Karyotype does not predict ovarian response to stimulation.</i></p> <p>PMID: 31420888</p>	<p>ST 13.7 ans (9-20) 1 monosomie Données rétrospectives. (Grade C-4)</p>	<p>15.3 ovo /femme 9.2 ovo/cycle</p>

<p>Talaulikar VS et al. Fertil Steril. 2019</p> <p><i>Outcome of ovarian stimulation for oocyte cryopreservation in women with Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 30598170</p>	<p>7 patientes mosaïques Étude rétrospective (Grade C-4)</p>	<p>- 9+/- 3 ovo Pas corrélation CFA AMH et nb ovo</p>
<p>Grynberg M et al. Fertil Steril. 2016</p> <p><i>Fertility preservation in Turnersyndrome</i></p> <p>PMID : 26677790</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Discussion des différentes techniques de préservation de la fertilité dans le ST (cryoconservation ovocytaires après ou sans stimulation, maturation des ovocytes in vitro, cryopréservation d'embryons, cryopréservation de tissu ovarien), ainsi que sur la grossesse (naturelle, don d'ovocyte) et sur les autres possibilités de parentalité (gestation pour autrui, adoption).</p>
<p>Cadoret F et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018</p> <p><i>Pregnancy outcome in Turner syndrome: A French multi-center study after the 2009 guidelines</i></p> <p>PMID : 30096465</p>	<p>Etude rétrospective multicentrique (Grade B2)</p>	<p>170 grossesses chez 103 patientes. Guidelines partiellement suivies.</p>

3.18 Suivi cardiologique de la grossesse

Toute grossesse, par don d'ovocytes ou plus rarement spontanée (66), doit être programmée car un haut risque vasculaire de dissection aortique existe (201-206). Une imagerie cardio-aortique est donc obligatoire dans l'année qui précède la grossesse.

Les contre-indications à une future grossesse sont actuellement : un antécédent de dissection aortique, un antécédent chirurgical de prothèse aortique (qui a pu être posée à titre prophylactique) ; un index aortique > 25 mm/m² ou >20 mm/m² en présence de facteurs de risque de dilatation (VAB, COA ou élongation de l'arche transverse, HTA non contrôlée) ; la présence d'une hépatopathie non contrôlée avec risque de cholestase gravidique. La découverte en cours de grossesse sans bilan préalable d'une aorte dilatée est une urgence vasculaire qui devra être adressée en centre cardiologique médico-chirurgical spécialisé. Une épreuve d'effort avant la grossesse, en particulier chez les patientes avec COA, pour dépister une HTA d'effort semble raisonnable (8, 207).

Le suivi pendant la grossesse est recommandé en centre cardiologique spécialisé médico-chirurgical, avec une ETT et/ou une IRM non injectée en cas de mauvaise visualisation de l'ensemble de l'aorte. L'imagerie aortique gravidique est recommandée pendant le 1^{er} et 2^e trimestre, puis mensuellement au 3^e trimestre, à 8 jours du post-partum puis 2 mois après (208).

Dans le cadre d'un don d'ovocytes, la prise en charge en AMP comprend des particularités (209), même si les recommandations sont surtout des consensus d'experts et que des études sont nécessaires (210, 211). Le bilan thyroïdien avec objectif de TSH < 4 mUI/l au premier trimestre de la grossesse fait partie des examens nécessaires (212) (213). Le transfert d'un seul embryon est indiqué (201) afin d'éviter le

stress hémodynamique aortique d'une grossesse multiple. Le risque de pré-éclampsie plus élevé peut justifier une prescription de 75 mg d'aspirine dès 12 SA (201), et une surveillance tensionnelle attentive. La dilatation aortique et/ou l'hypertension gravidique pourront être traitées médicalement par des bêtabloquants. L'accouchement est à programmer dans un centre spécialisé avec possibilité de chirurgie cardio-thoracique maternelle urgente, indépendamment de la présence d'une réanimation néonatale.

En cas de dissection aortique gravidique avant que le fœtus soit viable, une aortoplastie maternelle en urgence est indiquée, avec un risque de perte du fœtus. Si la dissection survient à un terme fœtal viable, il semble raisonnable de procéder à une césarienne en priorité, avant l'aortoplastie maternelle en urgence (8).

L'accouchement peut être programmé par voie basse si index aortique < 20 mm/m². En cas d'index aortique de 20 à 25 mm/m², un accouchement par voie basse avec anesthésie épidurale peut s'envisager, en informant la patiente de la possibilité de césarienne. La césarienne sera indiquée en cas de dilatation aortique > 25 mm/m² (8).

Source Reference article	Méthodologie Gradation du niveau de preuve	Commentaires et résultats consensus
Bondy CA et al. Curr Opin Cardiol. 2008 <i>Aortic dissection in Turner syndrome.</i> PMID: 18839441	Case report (C-4)	n=4 ST(âge 44 à 57 ans) avec dissection au NIH .3/4 dcd, 9/158(6%)ASI>25(=99e p), Aorte ascendante=37 à 48 mm. 3/9 >25 mm/m ² ont eu dissection (33%)à 3ans, soit une incidence de dissection=620/100 000, si BAV+=1600/100 000
Chevalier N et al. J Clin Endocrinol Metab. 2011 <i>Materno-fetal cardiovascular complications in Turner syndrome after oocyte donation: insufficient prepregnancy screening and pregnancy follow-up are associated with poor outcome.</i> PMID: 21147890	Cohorte (Grade B-2)	n=93.2 DC DISS SUR DAo+ . 35/93 (37.6%) ETT+ pre-AMP ; HTA+ 37.8% dont preeclampsie 54.8% (severe n=4). Prematurité 38.3% (correlée HTA: P = 0.01).RCIU 27.5%. Grossesse sans complication M/F=que 40%.
Chalas Boissonnas C et al. Hum Reprod. 2011. <i>Cardiovascular findings in women suffering from Turner syndrome requesting oocyte donation.</i> PMID: 21835831	Cohorte (Grade B-2)	n=25 dont 18 CCH en cs cardio spé.20 cs cardio non spé faites: en fait 7 cas BAV+ exclus don (!) vs aucun événement si cas référé par cs cardio spé.
Hagman A et al. J Clin Endocrinol Metab. 2011.	Cohorte (Grade B-2)	n=115/56000 (1973-2007) à 30.n=1 DISS à 36 ans sur 2e gross spontanée à 32SA; 205 Nnés (dont 3 jumeaux); Dic ST inconnu

<p><i>Obstetric outcomes in women with Turner karyotype.</i></p> <p>PMID: 21865365</p>		<p>T0=52%; Pre-eclampsie 6,3%(p .07); césarienne 35,6% (p .001).</p>
<p>Carlson M et al. Circulation. 2012.</p> <p><i>Moderate aortic enlargement and bicuspid aortic valve are associated with aortic dissection in Turner syndrome: report of the international turner syndrome aortic dissection registry.</i></p> <p>PMID: 23032325</p>	<p>Cohorte (Grade B-2)</p>	<p>n=20.ASI Moy 27 mm/m²; 85% type A; 95% CHD+ (BAV+).1 diss sans FDR; 68% cs>24h</p>
<p>Hagman A et al. Hum Reprod. 2013.</p> <p><i>Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study.</i></p> <p>PMID: 23539610</p>	<p>Rétrospectif (Grade C-4)</p>	<p>n=110; 44% 45X.1 DISS non dcd; 9,4% CHD+ avant grossesse. Transfert monoembryonnaire 70%. HTA 35%; pre-eclampsie 20.5%.8% premat; 8.8% live born rate; 2.3% mortalité périnatale (2 jumeaux 31 SA)</p>
<p>Hagman A et al. Hum Reprod. 2013</p> <p><i>Morbidity and mortality after childbirth in women with Turner karyotype.</i></p> <p>PMID: 23578947</p>	<p>Cohorte (Grade B-2)</p>	<p>n=124 (1957-87), naiss 1973-2010 vs ST sans gross (n=378) vs témoins 1230 pour l'â. Dilat 11/502 (2,2%) dont 2,4% pendant grossesse.</p>
<p>Power T et al. J Forensic Sci. 2014.</p> <p><i>The forensic implications of Turner's syndrome.</i></p> <p>PMID: 24313855</p>	<p>Case report (C-4)</p>	<p>n=4.Description 4 autopsies/Review. AUTOPSIES</p>
<p>Mortensen KH et al. Obstet Gynecol. 2010</p> <p><i>Repeated spontaneous pregnancies in 45,X Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 20093875</p>	<p>Case report (C-4)</p>	<p>N=2 patientes ST et 4 grossesses Pas de caryotype ovarien. 2 grossesses spontanées N à terme voie basse malgré mosaïque 45,X(99%) sans progression aorte (ETT)</p>
<p>Bernard V et al. Hum Reprod. 2016.</p>	<p>Cohorte (Grade B-2)</p>	<p>n=420.Spontanées= 5,6% (27 TS); FDR: mosaïque, puberté spontanée.</p>

<p><i>Spontaneous fertility and pregnancy outcomes among 480 women with Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 26874361</p>		
<p>Grewal J et al. Heart 2020.</p> <p><i>Cardiovascular outcomes of pregnancy in Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 32669396</p>	<p>Rétrospectif (Grade C-4)</p>	<p>N=60 ST (68 grossesses) à 33 ans ; 2005-2017 ; 25% 45,X(= biais de sélection gynécologique),Multicentrique (Canada) ; ST grossesses(+)/vs(-) 48% G1 ;80% à ménarche+ ; 63% FCS 33/68 (49%) AMP : FIV 19(58%) ; don 14(42%) 21% ont anomalie cardiaque congénitale n=10 grossesses (15%) à haut risque dont 7(10%)BAV ; 4(6%)CoA ; 7(10%)Dao dont 6 atcd CHIR : 3 COA ; 1 mitrale ; 1 f.ovale ; 1 AORTOPLASTIE 2 ans avant /\ (ras) Diam Ao pre=29 mm/Diam post=30 mm (p=0.1) 1^e complication : HTA (9/12). RCIU 18%. Prématurité 15%. MFIU 3% PAS DE DISSECTION. Présence d'associations à : Grossesse+/ mosaïque 46,XX/45,X (p .009) Grossesse-/BAV(p .02) ; CoA(p.03) ; Dao(p.01)</p>
<p>Calanchini et al. Fertil Steril. 2020</p> <p><i>Fertility issues and pregnancy outcomes in Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 32622407</p>	<p>Rétrospectif (Grade C-4)</p>	<p>N=156 ST (18 grossesses, 37 NNés) ; à 32 ans ; 44%45,X si grossesse(G-) ; 61%mosaïque si (G+) 1975-2019. Taux grossesse 25/156(16%), 47.6% FCS ; 18/25 spontanées, 7/25 don (+7échecs don) HTA 28% ; dont 2(11%) COA et 3 DAO et 1 AORTOPLASTIE 6 ans avant /\(ras) 4 DISS MAIS dans groupe grossesse(-) Evaluation cardiaque QUE chez 12/25 don /\ dont seulement 2 parmi les dons (!) *Diamètre Ao valsalva pré=27.58mm/post=29.17 mm (p.025). Diamètre Ao ascendante pré=25.17 mm/post=27.58 mm(p.007) *Cinétique Ao valsalva 0.51 mm/an à 3.4 ans Cinétique Ao ascendante 0.67 mm/an [G(+)] vs Cinétique Ao valsalva 0.13 mm/an à 3.4 ans Cinétique Ao ascendante 0.22 mm/an [G(-)] donc P=0.048 à l'Ao valsalva.</p>
<p>Cabanes L et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010.</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>[1/ 2/ 3/ non renseignés]</p>

<p><i>Turner syndrome and pregnancy: clinical practice. Recommendations for the management of patients with Turner syndrome before and during pregnancy</i></p> <p>PMID: 20594638</p>		
<p>Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertil Steril. 2012.</p> <p><i>Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome.</i></p> <p>PMID: 22192347</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>[1/ 2/ 3/ non renseignés]</p>
<p>Coulon C. Presse Med. 2015</p> <p><i>Thoracic aortic aneurysms and pregnancy.</i></p> <p>PMID: 26454306</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>[1/ 2/ 3/ non renseignés]</p>
<p>Silberbach M. Circ Genom Precis Med. 2018</p> <p><i>Cardiovascular Health in Turner Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association.</i></p> <p>PMID: 30354301</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>[1/ 2/ 3/ non renseignés]</p>
<p>Donadille B. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2019</p> <p><i>How can we make pregnancy safe for women with Turner syndrome?</i></p> <p>PMID: 30767364</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>[1/ 2/ 3/ non renseignés]</p>
<p>Alexander EK et al. Thyroid. 2017</p> <p><i>2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the</i></p>	<p>Guidelines</p>	<p>Recommandations sur la prise en charge des pathologies thyroïdiennes pendant la grossesse, la période pré-conceptionnelle et le post-partum.</p>

<p><i>Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum.</i></p> <p>PMID: 28056690</p>		
<p>Lindley KJ et al. J Am Coll Cardiol. 2021</p> <p><i>Management of Women With Congenital or Inherited Cardiovascular Disease From Pre-Conception Through Pregnancy and Postpartum: JACC Focus Seminar 2/5</i></p> <p>PMID: 33832605</p>	<p>Guidelines de l'American College of Cardiology Foundation</p>	<p>Guide de la prise en charge cardiovasculaire, de la période pré-conceptionnelle au post partum.</p>

3.19 Qualité de vie

La qualité de vie est globalement peu affectée mais peut être influencée par de nombreuses variables comprenant l'âge au moment de l'évaluation de la qualité de vie, l'âge au diagnostic, la baisse d'audition, le retard au développement pubertaire, l'infertilité, la sexualité, l'aspect physique, et les comorbidités éventuellement associées. Les attentes concernant le traitement par l'hormone de croissance plus que la taille adulte atteinte semble aussi contribuer à la qualité de vie (193, 214-221). Une méta analyse récente montre que les adolescentes et jeunes adultes seraient plus à risque des symptômes dépressifs (222). Une prise en charge plus optimisée sur le plan médical et de l'accompagnement psychologique et de la vie sexuelle pourrait améliorer l'estime de soi et la qualité de vie (7).

Source Reference article	Méthodologie Gradation du niveau de preuve	Commentaires et résultats consensus
<p>Krantz E et al. J Clin Endocrinol Metab. 2019</p> <p><i>Health-Related Quality of Life in Turner Syndrome and the Influence of Growth Hormone Therapy: A 20-Year Follow-Up</i></p> <p>PMID: 31009056</p>	<p>Étude de cohorte longitudinale (20 ans). (Grade B-2)</p>	<p>N=200 patientes avec un ST, âgée de 16 à 78 ans. La qualité de vie n'était pas associée au traitement par hormone de croissance, malgré une taille en moyenne 5.7 cm plus grande après traitement. La qualité de vie n'était associée à la taille en soi que dans une des 13 sous échelles (P < 0.01). La qualité de vie était négativement affectée par un âge plus âgé, un âge plus âgé au diagnostic, et une hypoacousie. Les femmes avec un syndrome de Turner rapportaient une qualité de vie similaire à la population générale.</p>
<p>Van den Oven AT et al. Clin Endocrinol 2020</p>	<p>Étude transversale (Grade C-4)</p>	<p>N = 177 patientes avec un ST âgées de 34 +/- 12 ans. Les patientes rapportaient une moindre qualité de vie rapportée à la santé (EQ-</p>

<p><i>A value-based healthcare approach: Health-related quality of life and psychosocial functioning in women with Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 32003479</p>		<p>5D : 0.857 vs. 0.892, p=0.003), se sentaient plus stressées (PSS-10 : 14.7 vs. 13.3 ; p=0.012) et exprimaient une plus grande fatigue (CIS-20 : p<0.001), par rapport à la population générale Allemande.</p> <p>Une relation entre les comorbidités non cardiaques (par exemple le diabète, les complications orthopédiques) et la qualité de vie a été retrouvée (r = 0.508).</p>
<p>Morris LA et al. Arch Sex Behav 2019</p> <p><i>Depression in Turner Syndrome: A Systematic Review</i></p> <p>PMID: 31598804</p>	<p>Méta analyse (Grade B-2)</p>	<p>Les adolescents et adultes ayant un ST sont plus à risque de dépression. L'âge adulte apparaît comme être la période de vie la plus à risque. Les études dans les 12 dernières années retrouvent régulièrement plus de symptômes dépressifs sévère chez les patientes avec syndrome de Turner que dans les précédentes années.</p>
<p>Carel JC et al. J Clin Endocrinol Metab. 2005</p> <p><i>Quality of life determinants in young women with turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the StaTur population-based cohort study</i></p> <p>PMID: 15644402</p>	<p>Étude de cohorte observationnelle. (Grade B-2)</p>	<p>N = 568 patientes ayant participé sur les 891 patientes éligibles (69%) Patientes âgées en moyenne de 22.6 +/- 2.6 ans, mesurant en moyenne 150.9 +/- 5.6 cm après un traitement par GH pendant une durée moyenne de 4.8 +/- 2.2 ans. Le score du questionnaire de santé SF36 était similaire entre les participantes et les femmes de la population générale. Des problèmes cardiaques (12% des participantes), ORL (26% des participantes) et une induction pubertaire après l'âge de 15 ans étaient associés à un score plus bas. La taille n'était pas associée aux scores de qualité de vie. Cependant, une plus grande attente du traitement était associée à une moins bonne qualité de vie.</p>
<p>Freriks K et al. Horm Behav 2015</p> <p><i>Long-term effects of oxandrolone treatment in childhood on neurocognition, quality of life and social-emotional functioning in young adults with Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 25562712</p>	<p>Étude prospective en double aveugle. (Grade B-2)</p>	<p>N = 66 patientes, âgées en moyenne de 24 ans. Étude princeps avec 3 groupes (GH+placebo / GH+Oxandrolone 0.03 mg/kg/j / GH+Oxandrolone 0.06 mg/kg/j). Pas de différence sur la neurocognition. Patientes avec Oxandrolone : -score d'anxiété et de dépression significativement plus élevés. -perception des émotions de frayeur plus faible -> possibles effets à long terme sur la qualité de vie et sur le fonctionnement socio-émotionnel. Implications cliniques cependant limitées.</p>
<p>Taback SP et al. BMC Pediatr. 2011</p>	<p>Étude randomisée GH versus pas de GH. (Grade B-2)</p>	<p>154 patientes Canadiennes âgées de 7-13 ans, dans 13 centres. 2 groupes : GH à la dose de 0.3 mg/kg/semaine ou pas de GH. Patientes éligibles à l'étude de suivi : âge d'au moins 16 ans : n=34 sur les 48 patientes éligibles (71%).</p>

<p><i>Health-related quality of life of young adults with Turner syndrome following a long-term randomized controlled trial of recombinant human growth hormone</i></p> <p>PMID: 21619701</p>		<p>Les deux groupes ont des scores de qualité de vie normaux. Aucune relation n'a été retrouvée entre la taille et la qualité de vie.</p>
<p>Boman UW et al. J Psychosom Obstet and Gynaecol 2004</p> <p><i>Psychological well-being in women with Turner syndrome: somatic and social correlates</i></p> <p>PMID: 15715020</p>	<p>Étude de cohorte longitudinale. (Grade C-4)</p>	<p>N = 63 patientes âgées en moyenne de 31.5 ans. Un défaut d'hormones sexuelles à l'âge adulte et la présence d'une déficience auditive, étaient corrélés à un sentiment de bien être plus faible ; ainsi qu'un âge plus élevé au diagnostic et à l'apparition de la ménarche, un âge plus élevé et des difficultés rapportées à l'école avec les pairs. L'âge au diagnostic et les difficultés à l'école avec les pairs expliquaient 25% des variations du sentiment de bien-être.</p>
<p>Fjermestad KW et al. Clin Endocrinol 2016</p> <p><i>A 6-year Follow-up survey of health status in middle-aged women with Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 27004718</p>	<p>Étude de suivi à 6 ans, d'une cohorte cas témoin. (Grade C-3)</p>	<p>57 patientes âgées en moyenne de 40.6 ± 11.1 ans et 101 contrôles âgées en moyenne de 38.8 ± 10.6 ans.</p> <p>Les patientes avaient plus tendance à vivre seules, à avoir moins d'enfant biologique et plus d'enfant adoptif, moins de partenaires sexuels, et moins de confiance sexuelle.</p> <p>Les contrôles avaient un niveau d'éducation plus élevée. Pas de différence dans le taux d'emploi. Plus de patientes avaient des pensions d'invalidité. Les patientes rapportaient leur travail comme plus difficile physiquement, moins stimulant et nécessitant moins de connaissances.</p> <p>Les patientes rapportaient une plus faible estime de soi.</p> <p>Pour les patientes uniquement, l'état de santé physique au départ prédisait la durée des études et la santé mentale au départ prédisait l'estime de soi.</p>
<p>Lin AE Am J Med Genet 2019</p> <p><i>Recognition and management of adults with Turner syndrome: From the transition of adolescence through the senior years</i></p> <p>PMID: 31418527</p>	<p>Revue de la littérature.</p>	<p>Certaines études rapportent une qualité de vie normale par rapport à la population générale, alors que d'autres altérée.</p> <p>Il est nécessaire de réaliser de nouvelles études avec des outils adaptés.</p> <p>La qualité de vie dépend de multiples facteurs incluant l'âge, la taille, le développement pubertaire, la fertilité, la sexualité, le traitement par GH, l'âge au diagnostic, l'aspect physique, les facteurs socio-économiques, l'éducation, l'audition et la morbidité.</p>
<p>Reis CT et al. Qual Life Res. 2018</p>	<p>Revue de la littérature. Métanalyse.</p>	<p>13 études ont été sélectionnées.</p>

<p><i>Systematic review of quality of life in Turner syndrome</i></p> <p>PMID: 29427215</p>	<p>(Grade B-2)</p>	<p>La taille, la puberté et le traitement par GH pourraient être liés à la qualité de vie. Cependant, ces données sont encore controversées et d'autres études sont nécessaires, avec des outils plus spécifiques impliquant ces aspects importants liés au ST.</p>
<p>Naess EE et al. Clin Endocrinol 2010</p> <p><i>Health status in women with Turner syndrome: a questionnaire study on health status, education, work participation and aspects of sexual functioning</i></p> <p>PMID: 19769615</p>	<p>Étude de cohorte cas témoin observationnelle. (Grade C-3)</p>	<p>Questionnaire envoyé à 168 patientes > 18 ans. 80 patientes (34.0 +/- 11.7 ans) et 214 contrôles (32.9 +/- 10.6 ans) ont répondu. Les patientes rapportaient significativement plus de problèmes de santé et un état de santé altéré dans les deux catégories « fonctionnement physique » et « état général de santé » (P < 0.001). Le niveau d'éducation et le taux d'emploi étaient similaires entre les patientes et les contrôles. Les patientes quittaient le domicile familial plus tard que les contrôles.</p>
<p>Nadeem M et al. J Pediatr Endocrinol Metab 2014</p> <p><i>Health-related quality of life in Turner syndrome and the influence of key features</i></p> <p>PMID: 24127531</p>	<p>Etude de cohort observationnelle. (Grade C-4)</p>	<p>N = 32 patientes Irlandaises, âgées de 16,7 ans. Scores de fonctionnement physique plus faible comparé à la population générale, mais mêmes scores de qualité de vie que leurs pairs dans les autres domaines. L'âge à l'initiation du traitement GH avait un impact négatif dans le domaine de la santé générale. L'âge à l'initiation du traitement GH, la densité minérale osseuse apparente et la prévalence des anomalies squelettiques influent de manière négative sur le domaine vitalité.</p>
<p>Rovet JF et al. Front endocrinol. 2019</p> <p><i>Growth Hormone Supplementation and Psychosocial Functioning to Adult Height in Turner Syndrome: A Questionnaire Study of Participants in the Canadian Randomized Trial</i></p> <p>PMID: 30930850</p>	<p>Etude prospective. (Grade B-2)</p>	<p>131, 70 GH, 61 non GH 147 cm/136.5 cm Effet sur qualité de vie/questionnaire : pas de différence significative</p>

4 Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique fait partie intégrante de la prise en charge des patientes ayant un syndrome de Turner. Elle se fait de manière progressive au cours du suivi, aussi bien lors des consultations

individuelles, que lors de séances en groupe, avec des outils adaptés à l'âge et à la compréhension de chaque patiente et de sa famille. L'objectif est d'aider les patientes et leurs familles à comprendre la maladie, les différents traitements institués, et l'intérêt et de la nécessité d'une surveillance au long cours. Les patientes auront ainsi un rôle plus actif dans leur prise en charge, permettant une meilleure adhésion aux soins et une meilleure qualité de vie. Cette prise d'autonomie dans les soins doit être encouragée dès l'âge pédiatrique, et une attention toute particulière doit être portée à l'adolescence et à la période de transition en secteur adulte.

La mise en place de programmes d'Éducation Thérapeutique des Patientes (ETP), incluant des professionnels de santé pluridisciplinaire, et pouvant se faire avec l'aide des associations d'usagers, est un maillon important dans l'accompagnement des patientes. Ces différents programmes pourront porter sur : la connaissance du syndrome de Turner ; la compréhension de la nécessité d'un suivi au long cours avec dépistages réguliers des comorbidités acquises ; la connaissance des différents traitements mis en place, de leurs effets bénéfiques attendus, et de l'importance d'une bonne observance (hormone de croissance, traitement hormonal substitutif, traitement des comorbidités..) (68).

5 Transition

Plusieurs études rapportent un taux de pertues de vue important au moment de la transition, chez des jeunes femmes ayant un syndrome de Turner, conduisant à des retards de dépistage et de prise en charge des comorbidités, une mauvaise adhésion au THS et une augmentation des complications. L'adolescence est en effet une période de vulnérabilité, où les jeunes femmes peuvent être plus soucieuses de leurs études, de leur emploi, des relations sociales et amoureuses, de préoccupations financières que des soins relatifs à leur santé.

La transition devrait être préparée progressivement avec les patientes dès le début de l'adolescence par l'équipe pédiatrique et réalisée selon un parcours de soin identifié avec l'équipe adulte. Un courrier de transition remis à la patiente et au médecin traitant, complété par l'équipe pédiatrique et rappelant les principaux points clés de la prise en charge, pourra être une aide au transfert d'informations d'une équipe à l'autre (cf Annexe 9 du PNDIS). Des outils spécifiques permettant d'évaluer les connaissances et les compétences des patientes en matière de soin pourront être utilisés au cours de ce processus de transition (68).

Annexe 1. Liste des participants

Groupe de rédaction

- Endocrinologues pédiatres

Pr Juliane Léger, Pr Jean-Claude Carel, Dr Gianpaolo De Filippo, Dr Elodie Fiot (Hôpital Robert-Debré)
Pr Michel Polak, Dr Dinane Samara-Boustani (Hôpital Necker)
Pr Irène Netchine, Dr Muriel Houang (Hôpital Trousseau)

- Endocrinologues adultes

Pr Sophie Christin-Maitre, Dr Bruno Donadille, Dr Nathalie Bourcigaux (Hôpital Saint-Antoine)
Pr Philippe Touraine, Pr Anne Bachelot (Hôpital Pitié-Salpêtrière)

- Gynécologues

Dr Clémence Delcour (Hôpital Robert-Debré)
Dr Sabrina Da Costa (Hôpital Necker)

- Assistante de rédaction

Mme Bertille Alauze, chargée de mission (Hôpital Robert-Debré)

Groupe de travail multidisciplinaire

- Cardiologue pédiatre

Dr Constance Beyler (Hôpital Robert Debré)

- Cardiologues adultes

Dr Laurence Iserin (Hôpital HEGP),
Pr Ariel Cohen, Dr Stéphane Ederhy (Hôpital Saint-Antoine)

- Néphrologue pédiatre

Dr Claire Dossier (Hôpital Robert-Debré)

- Gastro-entérologue pédiatre

Pr Jérôme Viala (Hôpital Robert-Debré)
Dr Hélène Lengliné (Hôpital Robert Debré)

- Hépatologues

Pr Dominique Roulot (Hôpital Avicenne)
Dr Armelle Poujol-Robert (Hôpital Saint Antoine)

- ORL

Dr Emilie Bois (Hôpital Robert-Debré)

- Ophtalmologiste

Dr Emmanuel Bui Quoc (Hôpital Robert-Debré)

- Dermatologue

Dr Emmanuelle Bourrat (Hôpital Saint-Louis, Hôpital Robert-Debré)

- Chirurgien Dentiste

Pr Catherine Chaussain (Hôpital Bretonneau)

- Radiologue

Dr Monique Elmaleh (Hôpital Robert-Debré)

- Rhumatologue

Pr Martine Cohen-Solal (Hôpital Lariboisière)

Groupe de Relecture

Dr Elise Bismuth, diabétologue pédiatre,
Paris

Dr Lise Duranteau, endocrinologue-
gynécologue, Paris

Dr Claire Bouvattier, endocrinologue
pédiatre, Paris

Pr Régis Coutant, endocrinologue pédiatre,
Angers

Pr Michael Grynberg, gynécologue
obstétricien, Clamart

Pr Florence Eustache, biologiste de la
reproduction, Jean-Verdier

Pr Nathalie Chabbert Buffet,
Endocrinologue Médecin de la
Reproduction, Tenon

Pr Rachel Reynaud, endocrinologue
pédiatre, Marseille

Dr Vanessa Vautier, endocrinologue,
pédiatre, Bordeaux

Dr Valérie Bernard, endocrinologue,
Bordeaux

Dr Aude Brac, endocrinologue, Lyon

Pr Igor Tauveron, endocrinologue, Clermont
Ferrand

Pr Yves Reznik, endocrinologue, Caen

Dr Claire Gourbesville, endocrinologue,
Caen

Dr Patricia Bretones, endocrinologue pédiatre,
Lyon

Dr Christine Lefevre, endocrinologue pédiatre,
Lille

Pr Véronique Kerlan, endocrinologue, Brest

Pr Nathalie Jeandidier, endocrinologue,
Strasbourg

Dr Françoise Lorenzini, endocrinologue,
Toulouse

Pr Sylvie Manouvrier, généticien, Lille

Dr Catherine Pienkowski, gynécologue pédiatre,
Toulouse

Pr Maïthé Tauber, endocrinologue pédiatre,
Toulouse

Pr Jean-Pierre Siffroi, cytogénéticien, Paris

Pr Anne-Claude Tabet, cytogénéticienne, Paris

Dr Frederique Albarel, endocrinologue,
Marseille

Pr Philippe Chanson, endocrinologue, Paris

Dr Georges Gelwane, pédiatre, Paris

Mme Lydie Gautheret, infirmière d'éducation,
Paris

Mme Charlotte Lebrun, psychologue, Paris

Mme Karinne Gueniche, psychologue
clinicienne, Paris

Mme Carina Jorgensen, psychologue, Paris

M^{me} Marguerite de Warren, présidente de l'Association des Groupes Amitiés Turner (AGAT).

Mr Sébastien Wambre, président de l'association Turner et vous.

M^{me} Béatrice Demaret, présidente de l'Association Grandir.

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur le syndrome de Turner ont rempli une déclaration d'intérêt.

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

6 réunions avec les rédacteurs (3 réunions physiques et 3 visio-conférences)

Annexe 2. Coordonnées

1. Filières de Santé

Filière FIRENDO (France)

Filière Maladies Rares Endocriniennes : <http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo/>

La Filière de Santé Européenne

European Reference Network on Rare Endocrine Condition (EndoERN): <https://endo-ern.eu/>

2. Centre de référence (CRMR) et de compétence (CCMR)

Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement (Coordonnateur Pr Juliane Léger)

- CRMR coordonnateur

Pr Juliane Léger, Pr Jean-Claude Carel, Service d'Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique, AP-HP Nord, Université de Paris, Hôpital Universitaire Robert Debré, 49 Bd Sérurier, 75019 Paris, Tél : 01 40 03 53 03

- CRMR constitutifs pédiatriques

Pr Michel Polak, Service d'Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique, AP-HP, Université de Paris, Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades, 147 rue de Sevres, 75015. Paris, Tel : 01 44 49 48 02

Pr Irène Netchine, Endocrinologie Pédiatrique-Explorations fonctionnelles, AP-HP Sorbonne Université, Hôpital Trousseau, Rue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris, Tel : 01 44 73 66 31

- CRMR constitutifs adultes

Pr Sophie Christin-Maitre, Service d'Endocrinologie, diabétologie et médecine de la reproduction, AP-HP. Sorbonne Université, Hôpital Saint Antoine, Rue du Fg Saint Antoine, 75012. Paris, Tel : 01 49 28 24 10

Pr Philippe Touraine, Service d'Endocrinologie et médecine de la reproduction, AP-HP. Sorbonne Université, Hôpital Pitié Salpêtrière, 83 Bd de l'Hôpital, 75013 Paris, Tel : 01 42 16 02 12

- CCMR

- AP-HP, site Cochin, Jérôme Bertherat (endocrinologue adulte)
- CHU Amiens, Karine Braun (endocrinologue pédiatre), Rachel Dessailoud (endocrinologue adulte)
- CHU Angers, Régis Coutant (endocrinologue pédiatre), Patrice Rodien (endocrinologue adulte),
- CHU Besançon, Brigitte Mignot (endocrinologue pédiatre), Franck Schillo (endocrinologue adulte)
- CHU Brest, Karine Bourdet (endocrinologue pédiatre), Véronique Kerlan (endocrinologue adulte),
- CHU Caen, Virginie Ribault (endocrinologue pédiatre), Yves Reznik (endocrinologue adulte),
- CHU Clermont-Ferrand, Helene Malpuech-Rouffet (endocrinologue pédiatre), Igor Tauveron (endocrinologue adulte)

- CHU Dijon, Candace Bensignor (endocrinologue pédiatre), Bruno Vergès (endocrinologue adulte),
- CHU Grenoble, Clementine Dupuis (endocrinologue pédiatre), Olivier Chabre (endocrinologue adulte),
- CHU Limoges, Anne Lienhardt (endocrinologue pédiatre), Marie-Pierre Teissier (endocrinologue adulte)
- CHU Marseille, Rachel Reynaud (endocrinologue pédiatre), Thierry Brue (endocrinologue adulte)
- CHU Montpellier, Françoise Paris (endocrinologue pédiatre), Eric Renard (endocrinologue adulte),
- CHU Nancy, Emeline Renard (endocrinologue pédiatre), Eva Feigerlova (endocrinologue adulte)
- CHU Nantes, Sabine Baron (endocrinologue pédiatre), Delphine Drui (endocrinologue adulte)
- CHU Nice, Marie Hoflack (endocrinologue pédiatre), Nicolas Chevalier (endocrinologue adulte)
- CHU Reims, Pierre François Souchon (endocrinologue pédiatre), Brigitte Delemer (endocrinologue adulte),
- CHU Rennes, Sylvie Nivot-Adamiak (endocrinologue pédiatre), Isabelle Guilhem (endocrinologue adulte)
- CHU Réunion (Saint Pierre), Laure Houdon (endocrinologue pédiatre)
- CHU Rouen, Mireille Castanet (endocrinologue pédiatre), Hervé Lefebvre (endocrinologue adulte)
- CHU Saint-Etienne, Odile Richard (endocrinologue pédiatre), Natacha Germain (endocrinologue adulte)
- CHU Strasbourg, Sylvie Soskin (endocrinologue pédiatre), Nathalie Jeandidier (endocrinologue adulte),
- CHU Toulouse, Tauber (endocrinologue pédiatre), Philippe Caron, Marie-Thérèse (endocrinologue adulte)
- CHU Tours, Myriam Bouillo (endocrinologue pédiatre), Peggy renoult-Pierre (endocrinologue adulte)

Autres CRMR de la filière FIRENDO, pour le syndrome de Turner

- Centre de référence des pathologies gynécologiques rares (PGR)

Centre de référence des pathologies gynécologiques rares :

<http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/pgr/#1550156126339-60b4f0f6-0e8f>

- Centre de référence du développement génital du fœtus à l'adulte (DEVGEN)

Centre de référence du développement génital du fœtus à l'adulte : <https://www.developpement-genital.org/centres-de-competences/>

3. Association de patients

Association AGAT

Crée à l'initiative d'un groupe de parents, A.G.A.T (Association des Groupes Amitié Turner) poursuit plusieurs buts : regrouper les personnes ayant un syndrome de Turner, développer l'information, soutenir les jeunes filles, accompagner, aider dans la mesure du possible la recherche médicale, agir collectivement.

Site web : www.agat-turner.org

Mail de l'association : association_agatts@yahoo.fr

Association Turner et vous

En favorisant la rencontre, le partage d'activités communes entre membres de l'association, en agissant au quotidien autour des turnerien(ne)s mais aussi en produisant des supports ludiques et compréhensifs pour tous, l'association Turner et vous a pour but de permettre une meilleure compréhension du syndrome par les personnes atteintes par le syndrome et ceux qui en partagent le quotidien.

Site web : www.turneretvous.org

Mail de l'association : contact@turneretvous.org

4. Autres ressources

- Orphanet abstract : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=881
- Alliance Maladies Rares Alliance maladies rares : <https://www.alliance-maladiesrares.org>
- Maladies Rares Info Service : <https://www.maladiesraresinfo.org/>
- Tous à l'Ecole : <https://www.tousalecole.fr/>
- Association Grandir : <https://www.grandir.asso.fr/>

REFERENCES

1. Massa G, Verlinde F, De Schepper J, Thomas M, Bourguignon JP, Craen M, et al. Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Arch Dis Child*. 2005;90(3):267-8.
2. Ranke MB, Lindberg A. The basis for optimising growth with growth hormone usage in children with idiopathic short stature: analysis of data from KIGS (Pfizer International Growth Study Database). *Horm Res Paediatr*. 2011;76 Suppl 3:48-50.
3. Fiot E, Zenaty D, Boizeau P, Haignere J, Santos SD, Leger J, et al. X-chromosome gene dosage as a determinant of impaired pre and postnatal growth and adult height in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(3):X1.
4. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):3897-902.
5. Child CJ, Zimmermann AG, Chrousos GP, Cummings E, Deal CL, Hasegawa T, et al. Safety Outcomes During Pediatric GH Therapy: Final Results From the Prospective GeNeSIS Observational Program. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(2):379-89.
6. Woelfle J, Lindberg A, Aydin F, Ong KK, Camacho-Hubner C, Gohlke B. Secular Trends on Birth Parameters, Growth, and Pubertal Timing in Girls with Turner Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:54.
7. Lin AE, Prakash SK, Andersen NH, Viuff MH, Levitsky LL, Rivera-Davila M, et al. Recognition and management of adults with Turner syndrome: From the transition of adolescence through the senior years. *Am J Med Genet A*. 2019;179(10):1987-2033.
8. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(3):G1-G70.
9. Cabrol S. [Turner syndrome]. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2007;68(1):2-9.
10. Graff A, Donadille B, Morel H, Villy MC, Bourcigaux N, Vazier C, et al. Added value of buccal cell FISH analysis in the diagnosis and management of Turner syndrome. *Hum Reprod*. 2020;35(10):2391-8.
11. Fiot E, Zenaty D, Boizeau P, Haignere J, Dos Santos S, Leger J, et al. X chromosome gene dosage as a determinant of congenital malformations and of age-related comorbidity risk in patients with Turner syndrome, from childhood to early adulthood. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(6):397-406.
12. Matsuo M, Muroya K, Adachi M, Tachibana K, Asakura Y, Nakagomi Y, et al. Clinical and molecular studies in 15 females with ring X chromosomes: implications for r(X) formation and mental development. *Hum Genet*. 2000;107(5):433-9.
13. Alvarez-Nava F, Lanes R. Epigenetics in Turner syndrome. *Clin Epigenetics*. 2018;10:45.
14. Corbitt H, Gutierrez J, Silberbach M, Maslen CL. The genetic basis of Turner syndrome aortopathy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019;181(1):117-25.
15. Corbitt H, Morris SA, Gravholt CH, Mortensen KH, Tippner-Hedges R, Silberbach M, et al. TIMP3 and TIMP1 are risk genes for bicuspid aortic valve and aortopathy in Turner syndrome. *PLoS Genet*. 2018;14(10):e1007692.
16. Viuff M, Skakkebaek A, Nielsen MM, Chang S, Gravholt CH. Epigenetics and genomics in Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019;181(1):68-75.
17. Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome--integrating cardiology, genetics, and endocrinology. *Endocr Rev*. 2012;33(5):677-714.
18. Mortensen KH, Hjerrild BE, Andersen NH, Sorensen KE, Horlyck A, Pedersen EM, et al. Abnormalities of the major intrathoracic arteries in Turner syndrome as revealed by magnetic resonance imaging. *Cardiol Young*. 2010;20(2):191-200.
19. Subramaniam DR, Stoddard WA, Mortensen KH, Ringgaard S, Trolle C, Gravholt CH, et al. Continuous measurement of aortic dimensions in Turner syndrome: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):20.
20. Bons LR, Duijnhouwer AL, Boccalini S, van den Hoven AT, van der Vlugt MJ, Chelu RG, et al. Intermodality variation of aortic dimensions: How, where and when to measure the ascending aorta. *Int J Cardiol*. 2019;276:230-5.
21. Quezada E, Lapidus J, Shaughnessy R, Chen Z, Silberbach M. Aortic dimensions in Turner syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(11):2527-32.
22. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*. 1989;64(8):507-12.

23. Pater CM, Gutmark-Little I, Tretter JT, Martin LJ, Backeljauw P, Brown NM. Clinical characteristics and rate of dilatation in Turner syndrome patients treated for aortic dilatation. *Am J Med Genet A*. 2021;185(1):141-9.
24. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA, United Kingdom Clinical Cytogenetics G. Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4735-42.
25. Fuchs MM, Attenhofer Jost C, Babovic-Vuksanovic D, Connolly HM, Egbe A. Long-Term Outcomes in Patients With Turner Syndrome: A 68-Year Follow-Up. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(11):e011501.
26. Thunstrom S, Krantz E, Thunstrom E, Hanson C, Bryman I, Landin-Wilhelmsen K. Incidence of Aortic Dissection in Turner Syndrome. *Circulation*. 2019;139(24):2802-4.
27. Duijnhouwer AL, Bons LR, Timmers H, van Kimmenade RRL, Snoeren M, Timmermans J, et al. Aortic dilatation and outcome in women with Turner syndrome. *Heart*. 2019;105(9):693-700.
28. Donadille B, Tuffet S, Cholet C, Nedelcu M, Bourcigaux N, Iserin L, et al. Prevalence and progression of aortic dilatation in adult patients with Turner syndrome: a cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):463-70.
29. Hjerrild BE, Mortensen KH, Sorensen KE, Pedersen EM, Andersen NH, Lundorf E, et al. Thoracic aortopathy in Turner syndrome and the influence of bicuspid aortic valves and blood pressure: a CMR study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:12.
30. Mortensen KH, Wen J, Erlandsen M, Trolle C, Ringgaard S, Gutmark EJ, et al. Aortic growth rates are not increased in Turner syndrome—a prospective CMR study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(10):1164-70.
31. Silberbach M, Roos-Hesselink JW, Andersen NH, Braverman AC, Brown N, Collins RT, et al. Cardiovascular Health in Turner Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(10):e000048.
32. Kim HK, Gottliebson W, Hor K, Backeljauw P, Gutmark-Little I, Salisbury SR, et al. Cardiovascular anomalies in Turner syndrome: spectrum, prevalence, and cardiac MRI findings in a pediatric and young adult population. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(2):454-60.
33. Polkampally PR, Matta JR, McAreavey D, Bakalov V, Bondy CA, Gharib AM. Aneurysmal dilatation of medium caliber arteries in Turner syndrome. *Congenit Heart Dis*. 2011;6(4):382-3.
34. Viuff MH, Trolle C, Wen J, Jensen JM, Norgaard BL, Gutmark EJ, et al. Coronary artery anomalies in Turner Syndrome. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10(6):480-4.
35. Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CC, 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;96(9):E1517-26.
36. Bolar K, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(2):344-51.
37. van den Berg J, Bannink EM, Wielopolski PA, Hop WC, van Osch-Gevers L, Pattynama PM, et al. Cardiac status after childhood growth hormone treatment of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2553-8.
38. Alami Laroussi N, Dahdah N, Dallaire F, Therien J, Fournier A. Aortic dilatation in patients with Turner's syndrome without structural cardiac anomaly. *Cardiol Young*. 2016;26(3):539-46.
39. Bondy C, Bakalov VK, Cheng C, Olivieri L, Rosing DR, Arai AE. Bicuspid aortic valve and aortic coarctation are linked to deletion of the X chromosome short arm in Turner syndrome. *J Med Genet*. 2013;50(10):662-5.
40. Noordman I, Duijnhouwer A, Kapusta L, Kempers M, Roeleveld N, Schokking M, et al. Phenotype in girls and women with Turner syndrome: Association between dysmorphic features, karyotype and cardio-aortic malformations. *Eur J Med Genet*. 2018;61(6):301-6.
41. Arnold R, Neu M, Hirtler D, Gimpel C, Markl M, Geiger J. Magnetic resonance imaging 4-D flow-based analysis of aortic hemodynamics in Turner syndrome. *Pediatr Radiol*. 2017;47(4):382-90.
42. Schafer M, Browne LP, Truong U, Jaggars JJ, Mitchell MB, Malone L, et al. Aortic stiffness in adolescent Turner and Marfan syndrome patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;54(5):926-32.
43. Wen J, Trolle C, Viuff MH, Ringgaard S, Laugesen E, Gutmark EJ, et al. Impaired aortic distensibility and elevated central blood pressure in Turner Syndrome: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):80.
44. Lippe B, Geffner ME, Dietrich RB, Boechat MI, Kangarloo H. Renal malformations in patients with Turner syndrome: imaging in 141 patients. *Pediatrics*. 1988;82(6):852-6.
45. Carvalho AB, Guerra Junior G, Baptista MT, de Faria AP, Marini SH, Guerra AT. Cardiovascular and renal anomalies in Turner syndrome. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2010;56(6):655-9.

46. Flynn MT, Ekstrom L, De Arce M, Costigan C, Hoey HM. Prevalence of renal malformation in Turner syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1996;10(4):498-500.
47. Bilge I, Kayserili H, Emre S, Nayir A, Sirin A, Tukul T, et al. Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children. *Pediatr Nephrol.* 2000;14(12):1111-4.
48. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351(12):1227-38.
49. Al Alwan I, M K, Amir s, G N, A O, L B, et al. Turner Syndrome Genotype and phenotype and their effect on presenting features and timing of Diagnosis. *Int J Health Sci (Qassim).* 2014;8(2):195-202.
50. Je BK, Kim HK, Horn PS. Incidence and Spectrum of Renal Complications and Extrarenal Diseases and Syndromes in 380 Children and Young Adults With Horseshoe Kidney. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205(6):1306-14.
51. Ogawa T, Takizawa F, Mukoyama Y, Ogawa A, Ito J. Renal morphology and function from childhood to adulthood in Turner syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2021;25(6):633-40.
52. Quigley CA, Fechner PY, Geffner ME, Eugster EA, Ross JL, Habiby RL, et al. Prevention of Growth Failure in Turner Syndrome: Long-Term Results of Early Growth Hormone Treatment in the "Toddler Turner" Cohort. *Horm Res Paediatr.* 2021;94(1-2):18-35.
53. Linglart A, Cabrol S, Berlier P, Stuckens C, Wagner K, de Kerdanet M, et al. Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(6):891-7.
54. Li P, Cheng F, Xiu L. Height outcome of the recombinant human growth hormone treatment in Turner syndrome: a meta-analysis. *Endocr Connect.* 2018;7(4):573-83.
55. Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, Leger J, Tauber M, Cabrol S, et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5197-204.
56. Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Price L. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):1936-41.
57. Ranke MB, Lindberg A, Ferrandez Longas A, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Dunger D, et al. Major determinants of height development in Turner syndrome (TS) patients treated with GH: analysis of 987 patients from KIGS. *Pediatr Res.* 2007;61(1):105-10.
58. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):167-77.
59. Carel JC, Butler G. Safety of recombinant human growth hormone. *Endocr Dev.* 2010;18:40-54.
60. Davenport ML, Roush J, Liu C, Zagar AJ, Eugster E, Travers S, et al. Growth hormone treatment does not affect incidences of middle ear disease or hearing loss in infants and toddlers with Turner syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(1):23-32.
61. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Butler G, Carel JC, Cianfarani S, et al. Risk of Meningioma in European Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: Results From the SAGhE Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(3):658-64.
62. Zeger MP, Shah K, Kowal K, Cutler GB, Jr., Kushner H, Ross JL. Prospective study confirms oxandrolone-associated improvement in height in growth hormone-treated adolescent girls with Turner syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(1):38-46.
63. Gault EJ, Cole TJ, Casey S, Hindmarsh PC, Betts P, Dunger DB, et al. Effect of oxandrolone and timing of pubertal induction on final height in Turner syndrome: final analysis of the UK randomised placebo-controlled trial. *Arch Dis Child.* 2021;106(1):74-6.
64. Dabrowski E, Jensen R, Johnson EK, Habiby RL, Brickman WJ, Finlayson C. Turner Syndrome Systematic Review: Spontaneous Thelarche and Menarche Stratified by Karyotype. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(3):143-9.
65. Modi DN, Sane S, Bhartiya D. Accelerated germ cell apoptosis in sex chromosome aneuploid fetal human gonads. *Mol Hum Reprod.* 2003;9(4):219-25.
66. Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtilot C, Salenave S, Brac de la Perriere A, et al. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod.* 2016;31(4):782-8.
67. Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Womens Health (Lond).* 2015;11(2):169-82.
68. Bernard V, Donadille B, Le Poulennec T, Nedelcu M, Martinerie L, Christin-Maitre S. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Transition of care for young adult patients with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(1):R1-R7.

69. Carel JC, Elie C, Ecosse E, Tauber M, Leger J, Cabrol S, et al. Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome--influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2972-9.
70. Chernausek SD, Attie KM, Cara JF, Rosenfeld RG, Frane J. Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. Genentech, Inc., Collaborative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2439-45.
71. Donaldson M, Kristrom 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.
72. Matthews D, Bath L, Hogler W, Mason A, Smyth A, Skae M. Hormone supplementation for pubertal induction in girls. *Arch Dis Child.* 2017;102(10):975-80.
73. Lanes R, Lindberg A, Carlsson M, Chrysis D, Aydin F, Camacho-Hubner C, et al. Near Adult Height in Girls with Turner Syndrome Treated with Growth Hormone Following Either Induced or Spontaneous Puberty. *J Pediatr.* 2019;212:172-9 e1.
74. Bondy CA, Turner Syndrome Study G. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):10-25.
75. Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, Gawlik AM, Backeljauw PF, Gravholt CH, et al. Estrogen Replacement in Turner Syndrome: Literature Review and Practical Considerations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1790-803.
76. Rosenfield RL, DiMeglio LA, Mauras N, Ross J, Shaw ND, Greeley SA, et al. Commentary: Launch of a quality improvement network for evidence-based management of uncommon pediatric endocrine disorders: Turner syndrome as a prototype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1234-6.
77. Zaiem F, Alahdab F, Al Nofal A, Murad MH, Javed A. Oral Versus Transdermal Estrogen in Turner Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Pract.* 2017;23(4):408-21.
78. Mauras N, Shulman D, Hsiang HY, Balagopal P, Welch S. Metabolic effects of oral versus transdermal estrogen in growth hormone-treated girls with turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4154-60.
79. Torres-Santiago L, Mericq V, Taboada M, Unanue N, Klein KO, Singh R, et al. Metabolic effects of oral versus transdermal 17beta-estradiol (E(2)): a randomized clinical trial in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):2716-24.
80. Guttman H, Weiner Z, Nikolski E, Ish-Shalom S, Itskovitz-Eldor J, Aviram M, et al. Choosing an oestrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;54(2):159-64.
81. Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B, Gerdes LU, Christiansen E, Schmitz O, et al. Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome. The impact of sex hormone replacement. *Diabetes Care.* 1998;21(7):1062-70.
82. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, Warner P, Webb DJ, Kelnar CJ, et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension.* 2009;53(5):805-11.
83. Cameron-Pimblett A, Davies MC, Burt E, Talaulikar VS, La Rosa C, King TFJ, et al. Effects of Estrogen Therapies on Outcomes in Turner Syndrome: Assessment of Induction of Puberty and Adult Estrogen Use. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2820-6.
84. Bannink EM, van Sassen C, van Buuren S, de Jong FH, Lequin M, Mulder PG, et al. Puberty induction in Turner syndrome: results of oestrogen treatment on development of secondary sexual characteristics, uterine dimensions and serum hormone levels. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(2):265-73.
85. Roulot D, Degott C, Chazouilleres O, Oberti F, Cales P, Carbonell N, et al. Vascular involvement of the liver in Turner's syndrome. *Hepatology.* 2004;39(1):239-47.
86. Larizza D, Locatelli M, Vitali L, Viganò C, Calcaterra V, Tinelli C, et al. Serum liver enzymes in Turner syndrome. *Eur J Pediatr.* 2000;159(3):143-8.
87. Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Wikland KA, Norjavaara E. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3039-44.
88. Ankarberg-Lindgren C, Gawlik A, Kristrom B, Mazzanti L, Ruijgrok EJ, Sas TCJ. Estradiol matrix patches for pubertal induction: stability of cut pieces at different temperatures. *Endocr Connect.* 2019;8(4):360-6.
89. Ankarberg-Lindgren C, Kristrom B, Norjavaara E. Physiological estrogen replacement therapy for puberty induction in girls: a clinical observational study. *Horm Res Paediatr.* 2014;81(4):239-44.
90. Norjavaara E, Ankarberg-Lindgren C, Kristrom B. Sex Steroid Replacement Therapy in Female Hypogonadism from Childhood to Young Adulthood. *Endocr Dev.* 2016;29:198-213.

91. Folsom LJ, Slaven JE, Nabhan ZM, Eugster EA. Characterization of Spontaneous and Induced Puberty in Girls with Turner Syndrome. *Endocr Pract.* 2017;23(7):768-74.
92. Shea AK, Buwembo A, Mayhew A, Sohel N, Griffith LE, Raina P. The association between primary ovarian insufficiency and osteoporosis in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause.* 2021.
93. Christ JP, Gunning MN, Palla G, Eijkemans MJC, Lambalk CB, Laven JSE, et al. Estrogen deprivation and cardiovascular disease risk in primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2018;109(4):594-600 e1.
94. Orshan SA, Ventura JL, Covington SN, Vanderhoof VH, Troendle JF, Nelson LM. Women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency (hypergonadotropic hypogonadism) have lower perceived social support than control women. *Fertil Steril.* 2009;92(2):688-93.
95. Viuff MH, Berglund A, Juul S, Andersen NH, Stochholm K, Gravholt CH. Sex Hormone Replacement Therapy in Turner Syndrome: Impact on Morbidity and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(2).
96. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgstrom B, Butler G, Carel JC, et al. Cancer Risks in Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: The SAGhE European Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1661-72.
97. King KA, Makishima T, Zalewski CK, Bakalov VK, Griffith AJ, Bondy CA, et al. Analysis of auditory phenotype and karyotype in 200 females with Turner syndrome. *Ear Hear.* 2007;28(6):831-41.
98. Bonnard A, Hederstierna C, Bark R, Hultcrantz M. Audiometric features in young adults with Turner syndrome. *Int J Audiol.* 2017;56(9):650-6.
99. Alvarez-Nava F, Racines-Orbe M, Witt J, Guarderas J, Vicuna Y, Estevez M, et al. Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Sensorineural Hearing Loss in Adult Patients with Turner Syndrome. *Appl Clin Genet.* 2020;13:25-35.
100. Bonnard A, Bark R, Hederstierna C. Clinical update on sensorineural hearing loss in Turner syndrome and the X-chromosome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019;181(1):18-24.
101. Cameron-Pimblett A, La Rosa C, King TFJ, Davies MC, Conway GS. The Turner syndrome life course project: Karyotype-phenotype analyses across the lifespan. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(5):532-8.
102. Ros C, Tercero A, Alobid I, Balasch J, Santamaria J, Mullol J, et al. Hearing loss in adult women with Turner's syndrome and other congenital hypogonadisms. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(2):111-6.
103. Thrasher BJ, Hong LK, Whitmire JK, Su MA. Epigenetic Dysfunction in Turner Syndrome Immune Cells. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(5):36.
104. Hamberis AO, Mehta CH, Dornhoffer JR, Meyer TA. Characteristics and progression of hearing loss in children with turner's syndrome. *Laryngoscope.* 2020;130(6):1540-6.
105. Hederstierna C, Hultcrantz M, Rosenhall U. A longitudinal study of hearing decline in women with Turner syndrome. *Acta Otolaryngol.* 2009;129(12):1434-41.
106. Denniston AK, Butler L. Ophthalmic features of Turner's syndrome. *Eye (Lond).* 2004;18(7):680-4.
107. Wikiera B, Mulak M, Koltowska-Haggstrom M, Noczynska A. The presence of eye defects in patients with Turner syndrome is irrespective of their karyotype. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(6):842-8.
108. Lequeux L, Thouvenin D, Couret C, Audren F, Costet C, Dureau P, et al. [Vision screening for children: Recommended practices from AFSOP]. *J Fr Ophtalmol.* 2021;44(2):244-51.
109. Mortensen KH, Gravholt CH, Hjerrild BE, Stochholm K, Andersen NH. Left ventricular hypertrophy in Turner syndrome: a prospective echocardiographic study. *Echocardiography.* 2012;29(9):1022-30.
110. De Groote K, Demulier L, De Backer J, De Wolf D, De Schepper J, T'Sjoen G, et al. Arterial hypertension in Turner syndrome: a review of the literature and a practical approach for diagnosis and treatment. *J Hypertens.* 2015;33(7):1342-51.
111. Sandahl K, Wen J, Erlandsen M, Andersen NH, Gravholt CH. Natural History of Hypertension in Turner Syndrome During a 12-Year Pragmatic Interventional Study. *Hypertension.* 2020;76(5):1608-15.
112. Los E, Quezada E, Chen Z, Lapidus J, Silberbach M. Pilot Study of Blood Pressure in Girls With Turner Syndrome: An Awareness Gap, Clinical Associations, and New Hypotheses. *Hypertension.* 2016;68(1):133-6.
113. Sozen AB, Cefle K, Kudat H, Ozturk S, Oflaz H, Akkaya V, et al. Left ventricular thickness is increased in nonhypertensive Turner's syndrome. *Echocardiography.* 2009;26(8):943-9.
114. Mebus S, Meierhofer C, Pringsheim M, Schoen P, Kaemmerer H, Hess J, et al. How late is too late? Giant balloon-like aneurysm of the ascending aorta. *Am J Med.* 2011;124(12):e3-4.

115. Fudge EB, Constantacos C, Fudge JC, Davenport M. Improving detection of hypertension in girls with turner syndrome using ambulatory blood pressure monitoring. *Horm Res Paediatr*. 2014;81(1):25-31.
116. Akyurek N, Atabek ME, Ekioglu BS, Alp H. Ambulatory blood pressure and subclinical cardiovascular disease in children with turner syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2014;35(1):57-62.
117. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3).
118. Funck KL, Budde RPJ, Viuff MH, Wen J, Jensen JM, Norgaard BL, et al. Coronary plaque burden in Turner syndrome a coronary computed tomography angiography study. *Heart Vessels*. 2021;36(1):14-23.
119. Bondy CA, Cenicerros I, Van PL, Bakalov VK, Rosing DR. Prolonged rate-corrected QT interval and other electrocardiogram abnormalities in girls with Turner syndrome. *Pediatrics*. 2006;118(4):e1220-5.
120. Bondy CA, Van PL, Bakalov VK, Sachdev V, Malone CA, Ho VB, et al. Prolongation of the cardiac QTc interval in Turner syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(2):75-81.
121. Trolle C, Mortensen KH, Pedersen LN, Berglund A, Jensen HK, Andersen NH, et al. Long QT interval in Turner syndrome--a high prevalence of LQTS gene mutations. *PLoS One*. 2013;8(7):e69614.
122. Atici A, Panc C, Karaayvaz EB, Demirkiran A, Kutlu O, Kasali K, et al. Evaluation of the Tp-Te interval, Tp-Te/QTc ratio, and QT dispersion in patients with Turner syndrome. *Anatol J Cardiol*. 2018;20(2):93-9.
123. Noordman ID, Duijnhouwer AL, Coert M, Bos M, Kempers M, Timmers H, et al. No QTc Prolongation in Girls and Women with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(11).
124. Nielsen DG, Nielsen JC, Trolle C, Gravholt CH, Andersen NH. Prolonged QT interval and cardiac arrest after a single dose of amiodarone in a woman with Turner's syndrome. *Clin Case Rep*. 2017;5(2):154-8.
125. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(10):601-14.
126. Van PL, Bakalov VK, Zinn AR, Bondy CA. Maternal X chromosome, visceral adiposity, and lipid profile. *JAMA*. 2006;295(12):1373-4.
127. Abd-Elmoniem KZ, Bakalov VK, Matta JR, Muldoon N, Hanover JA, Bondy CA, et al. X chromosome parental origin and aortic stiffness in turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(3):467-70.
128. Giordano R, Forno D, Lanfranco F, Manieri C, Ghizzoni L, Ghigo E. Metabolic and cardiovascular outcomes in a group of adult patients with Turner's syndrome under hormonal replacement therapy. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(5):819-26.
129. Calcaterra V, Brambilla P, Maffe GC, Klersy C, Albertini R, Introzzi F, et al. Metabolic syndrome in Turner syndrome and relation between body composition and clinical, genetic, and ultrasonographic characteristics. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;12(3):159-64.
130. O'Gorman CS, Syme C, Lang J, Bradley TJ, Wells GD, Hamilton JK. An evaluation of early cardiometabolic risk factors in children and adolescents with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(6):907-13.
131. Davis SM, Geffner ME. Cardiometabolic health in Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019;181(1):52-8.
132. Sun L, Wang Y, Zhou T, Zhao X, Wang Y, Wang G, et al. Glucose Metabolism in Turner Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:49.
133. Ostberg JE, Thomas EL, Hamilton G, Attar MJ, Bell JD, Conway GS. Excess visceral and hepatic adipose tissue in Turner syndrome determined by magnetic resonance imaging: estrogen deficiency associated with hepatic adipose content. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2631-5.
134. Thompson T, Zieba B, Howell S, Karakash W, Davis S. A mixed methods study of physical activity and quality of life in adolescents with Turner syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020;182(2):386-96.
135. Tancredi G, Versacci P, Pasquino AM, Vittucci AC, Pucarelli I, Cappa M, et al. Cardiopulmonary response to exercise and cardiac assessment in patients with turner syndrome. *Am J Cardiol*. 2011;107(7):1076-82.
136. Wells GD, O'Gorman CS, Rayner T, Caterini J, Thompson S, Bradley T, et al. Skeletal muscle abnormalities in girls and adolescents with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2521-7.

137. Brun S, Berglund A, Mortensen KH, Hjerrild BE, Hansen KW, Andersen NH, et al. Blood pressure, sympathovagal tone, exercise capacity and metabolic status are linked in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(1):148-55.
138. Leberthal Y, Levy S, Sofrin-Drucker E, Nagelberg N, Weintrob N, Shalitin S, et al. The Natural History of Metabolic Comorbidities in Turner Syndrome from Childhood to Early Adulthood: Comparison between 45,X Monosomy and Other Karyotypes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:27.
139. Hjerrild BE, Holst JJ, Juhl CB, Christiansen JS, Schmitz O, Gravholt CH. Delayed beta-cell response and glucose intolerance in young women with Turner syndrome. *BMC Endocr Disord*. 2011;11:6.
140. Bakalov VK, Cheng C, Zhou J, Bondy CA. X-chromosome gene dosage and the risk of diabetes in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3289-96.
141. Mortensen KH, Andersen NH, Hjerrild BE, Horlyck A, Stochholm K, Hojbjerg Gravholt C. Carotid intima-media thickness is increased in Turner syndrome: multifactorial pathogenesis depending on age, blood pressure, cholesterol and oestrogen treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(6):844-51.
142. Wooten N, Bakalov VK, Hill S, Bondy CA. Reduced abdominal adiposity and improved glucose tolerance in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2109-14.
143. 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;38(4):315-21.
144. Wegiel M, Antosz A, Gieburowska J, Szeliga K, Hankus M, Grzybowska-Chlebowczyk U, et al. Autoimmunity Predisposition in Girls With Turner Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:511.
145. Grossi A, Crino A, Luciano R, Lombardo A, Cappa M, Fierabracci A. Endocrine autoimmunity in Turner syndrome. *Ital J Pediatr*. 2013;39:79.
146. Wasniewska M, Salerno M, Corrias A, Mazzanti L, Matarazzo P, Corica D, et al. The Evolution of Thyroid Function after Presenting with Hashimoto Thyroiditis Is Different between Initially Euthyroid Girls with and Those without Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(6):403-9.
147. Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, Nexø E, Locht H, Jeppesen EM, et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome--influence of age. *Clin Exp Immunol*. 2009;156(2):205-10.
148. Frost AR, Band MM, Conway GS. Serological screening for coeliac disease in adults with Turner's syndrome: prevalence and clinical significance of endomysium antibody positivity. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(4):675-9.
149. Marild K, Stordal K, Hagman A, Ludvigsson JF. Turner Syndrome and Celiac Disease: A Case-Control Study. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20152232.
150. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136-60.
151. Ibarra-Gasparini D, Altieri P, Scarano E, Perri A, Morselli-Labate AM, Pagotto U, et al. New insights on diabetes in Turner syndrome: results from an observational study in adulthood. *Endocrine*. 2018;59(3):651-60.
152. Jafri RZ, McNamara EA, Snyder EA, Shah U, Singh I, Hayes FJ, et al. Further Delineation of Liver Involvement in Girls and Women with Turner Syndrome: Case Report of a 2-Year-Old with Liver Dysfunction and Review of Patients Followed in the MassGeneral Hospital Turner Syndrome Clinic. *Horm Res Paediatr*. 2019;92(5):328-34.
153. Viuff MH, Stochholm K, Gronbaek H, Berglund A, Juul S, Gravholt CH. Increased occurrence of liver and gastrointestinal diseases and anaemia in women with Turner syndrome - a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(7):821-9.
154. Roulot D. Liver involvement in Turner syndrome. *Liver Int*. 2013;33(1):24-30.
155. Lee MC, Conway GS. Liver dysfunction in Turner syndrome and its relationship to exogenous oestrogen. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(10):1141-5.
156. Valentini P, Angelone DF, Rossodivita A, Francalanci P, Buonsenso D, Ceccarelli M, et al. Ductopenia and fetal liver-like architecture as unique and evocative sign of Turner syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(8):1132-8.
157. El-Mansoury M, Berntorp K, Bryman I, Hanson C, Innala E, Karlsson A, et al. Elevated liver enzymes in Turner syndrome during a 5-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(3):485-90.
158. Calanchini M, Moolla A, Tomlinson JW, Cobbold JF, Grossman A, Fabbri A, et al. Liver biochemical abnormalities in Turner syndrome: A comprehensive characterization of an adult population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(5):667-76.

159. Messina MF, Squadrito G, Valenzise M, Maimone S, Iannelli S, Arrigo T, et al. Fibroscan: a new noninvasive method for evaluation of liver dysfunction in Turner syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(2):183-8.
160. Elsheikh M, Hodgson HJ, Wass JA, Conway GS. Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(2):227-31.
161. Goldacre MJ, Seminog OO. Turner syndrome and autoimmune diseases: record-linkage study. *Arch Dis Child.* 2014;99(1):71-3.
162. Svanberg C, Norevall LI, Ekman B, Wahlberg J, Bagesund M. Cephalometric analysis of adults with Turner syndrome. *Swed Dent J.* 2016;40(1):33-41.
163. Juloski J, Dumancic J, Scepan I, Lauc T, Milasin J, Kaic Z, et al. Growth hormone positive effects on craniofacial complex in Turner syndrome. *Arch Oral Biol.* 2016;71:10-5.
164. Cazzolla AP, Lo Muzio L, Di Fede O, Lacarbonara V, Colaprico A, Testa NF, et al. Orthopedic-orthodontic treatment of the patient with Turner's syndrome: Review of the literature and case report. *Spec Care Dentist.* 2018;38(4):239-48.
165. Ahiko N, Baba Y, Tsuji M, Horikawa R, Moriyama K. Investigation of maxillofacial morphology and oral characteristics with Turner syndrome and early mixed dentition. *Congenit Anom (Kyoto).* 2019;59(1):11-7.
166. Gravholt CH, Vestergaard P, Hermann AP, Mosekilde L, Brixen K, Christiansen JS. Increased fracture rates in Turner's syndrome: a nationwide questionnaire survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(1):89-96.
167. Zuckerman-Levin N, Yaniv I, Schwartz T, Guttman H, Hochberg Z. Normal DXA bone mineral density but frail cortical bone in Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(1):60-4.
168. Nakamura T, Tsuburai T, Tokinaga A, Nakajima I, Kitayama R, Imai Y, et al. Efficacy of estrogen replacement therapy (ERT) on uterine growth and acquisition of bone mass in patients with Turner syndrome. *Endocr J.* 2015;62(11):965-70.
169. Shi K, Liu L, He YJ, Li D, Yuan LX, Lash GE, et al. Body composition and bone mineral status in patients with Turner syndrome. *Sci Rep.* 2016;6:38026.
170. Holroyd CR, Davies JH, Taylor P, Jameson K, Rivett C, Cooper C, et al. Reduced cortical bone density with normal trabecular bone density in girls with Turner syndrome. *Osteoporos Int.* 2010;21(12):2093-9.
171. Gravholt CH, Svenstrup B, Bennett P, Sandahl Christiansen J. Reduced androgen levels in adult turner syndrome: influence of female sex steroids and growth hormone status. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50(6):791-800.
172. Nour MA, Burt LA, Perry RJ, Stephure DK, Hanley DA, Boyd SK. Impact of Growth Hormone on Adult Bone Quality in Turner Syndrome: A HR-pQCT Study. *Calcif Tissue Int.* 2016;98(1):49-59.
173. Soucek O, Schonau E, Lebl J, Willnecker J, Hlavka Z, Sumnik Z. A 6-Year Follow-Up of Fracture Incidence and Volumetric Bone Mineral Density Development in Girls With Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(3):1188-97.
174. Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, Latortue-Albino P, Erwin PJ, Murad MH. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2017;55(2):366-75.
175. Kodama M, Komura H, Kodama T, Nishio Y, Kimura T. Estrogen therapy initiated at an early age increases bone mineral density in Turner syndrome patients. *Endocr J.* 2012;59(2):153-9.
176. Hasegawa Y, Ariyasu D, Izawa M, Igaki-Miyamoto J, Fukuma M, Hatano M, et al. Gradually increasing ethinyl estradiol for Turner syndrome may produce good final height but not ideal BMD. *Endocr J.* 2017;64(2):221-7.
177. Atton G, Gordon K, Brice G, Keeley V, Riches K, Ostergaard P, et al. The lymphatic phenotype in Turner syndrome: an evaluation of nineteen patients and literature review. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(12):1634-9.
178. Morfousse F, Tatin F, Chaput B, Therville N, Vaysse C, Metivier R, et al. Lymphatic Vasculature Requires Estrogen Receptor-alpha Signaling to Protect From Lymphedema. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(6):1346-57.
179. Brazzelli V, Larizza D, Martinetti M, Martinoli S, Calcaterra V, De Silvestri A, et al. Halo nevus, rather than vitiligo, is a typical dermatologic finding of turner's syndrome: clinical, genetic, and immunogenetic study in 72 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(3):354-8.
180. Handler MZ, Derrick KM, Lutz RE, Morrell DS, Davenport ML, Armstrong AW. Prevalence of pilomatricoma in Turner syndrome: findings from a multicenter study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(5):559-64.

181. Larizza D, Albanesi M, De Silvestri A, Accordino G, Brazzelli V, Maffe GC, et al. Neoplasia in Turner syndrome. The importance of clinical and screening practices during follow-up. *Eur J Med Genet.* 2016;59(5):269-73.
182. Viuff MH, Stochholm K, Lin A, Berglund A, Juul S, Gravholt CH. Cancer occurrence in Turner syndrome and the effect of sex hormone substitution therapy. *Eur J Endocrinol.* 2021;184(1):79-88.
183. Ji J, Zoller B, Sundquist J, Sundquist K. Risk of solid tumors and hematological malignancy in persons with Turner and Klinefelter syndromes: A national cohort study. *Int J Cancer.* 2016;139(4):754-8.
184. Kwon A, Hyun SE, Jung MK, Chae HW, Lee WJ, Kim TH, et al. Risk of Gonadoblastoma Development in Patients with Turner Syndrome with Cryptic Y Chromosome Material. *Horm Cancer.* 2017;8(3):166-73.
185. Dejonckheere C, Moyson C, de Zegher F, Antonio L, Van Buggenhout G, Decallonne B. Neoplasia in Turner syndrome: a retrospective cohort study in a tertiary referral centre in Belgium. *Acta Clin Belg.* 2020:1-7.
186. Hutaff-Lee C, Bennett E, Howell S, Tartaglia N. Clinical developmental, neuropsychological, and social-emotional features of Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019;181(1):126-34.
187. Bispo AV, Dos Santos LO, Buregio-Frota P, Galdino MB, Duarte AR, Leal GF, et al. Effect of chromosome constitution variations on the expression of Turner phenotype. *Genet Mol Res.* 2013;12(4):4243-50.
188. Russell HF, Wallis D, Mazzocco MM, Moshang T, Zackai E, Zinn AR, et al. Increased prevalence of ADHD in Turner syndrome with no evidence of imprinting effects. *J Pediatr Psychol.* 2006;31(9):945-55.
189. Green T, Bade Shrestha S, Chromik LC, Rutledge K, Pennington BF, Hong DS, et al. Elucidating X chromosome influences on Attention Deficit Hyperactivity Disorder and executive function. *J Psychiatr Res.* 2015;68:217-25.
190. Temple CM, Shephard EE. Exceptional lexical skills but executive language deficits in school starters and young adults with Turners syndrome: implications for X chromosome effects on brain function. *Brain Lang.* 2012;120(3):345-59.
191. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, Haq N, Rubinow DR, Bondy CA. Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *JAMA.* 2006;295(12):1374-6.
192. Lesniak-Karpiak K, Mazzocco MM, Ross JL. Behavioral assessment of social anxiety in females with Turner or fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2003;33(1):55-67.
193. Carel JC, Ecosse E, Bastie-Sigeac I, Cabrol S, Tauber M, Leger J, et al. Quality of life determinants in young women with turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the StaTur population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):1992-7.
194. Anaki D, Zadikov-Mor T, Gepstein V, Hochberg Z. Normal Performance in Non-Visual Social Cognition Tasks in Women with Turner Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:171.
195. Hong DS, Bray S, Haas BW, Hoeft F, Reiss AL. Aberrant neurocognitive processing of fear in young girls with Turner syndrome. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2014;9(3):255-64.
196. Hong DS, Dunkin B, Reiss AL. Psychosocial functioning and social cognitive processing in girls with Turner syndrome. *J Dev Behav Pediatr.* 2011;32(7):512-20.
197. Stochholm K, Hjerrild B, Mortensen KH, Juul S, Frydenberg M, Gravholt CH. Socioeconomic parameters and mortality in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(6):1013-9.
198. Gould HN, Bakalov VK, Tankersley C, Bondy CA. High levels of education and employment among women with Turner syndrome. *J Womens Health (Larchmt).* 2013;22(3):230-5.
199. Doger E, Cakiroglu Y, Ceylan Y, Ulak E, Ozdamar O, Caliskan E. Reproductive and obstetric outcomes in mosaic Turner's Syndrome: a cross-sectional study and review of the literature. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13:59.
200. Cadoret F, Parinaud J, Bettiol C, Pienkowski C, Letur H, Ohl J, et al. Pregnancy outcome in Turner syndrome: A French multi-center study after the 2009 guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;229:20-5.
201. Hagman A, Kallen K, Bryman I, Landin-Wilhelmsen K, Barrenas ML, Wennerholm UB. Morbidity and mortality after childbirth in women with Turner karyotype. *Hum Reprod.* 2013;28(7):1961-73.
202. Bondy CA. Aortic dissection in Turner syndrome. *Curr Opin Cardiol.* 2008;23(6):519-26.
203. 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;96(2):E260-7.

204. Chalas Boissonnas C, Davy C, Marszalek A, Duranteau L, de Ziegler D, Wolf JP, et al. Cardiovascular findings in women suffering from Turner syndrome requesting oocyte donation. *Hum Reprod.* 2011;26(10):2754-62.
205. Carlson M, Airhart N, Lopez L, Silberbach M. Moderate aortic enlargement and bicuspid aortic valve are associated with aortic dissection in Turner syndrome: report of the international turner syndrome aortic dissection registry. *Circulation.* 2012;126(18):2220-6.
206. Lindley KJ, Bairey Merz CN, Asgar AW, Bello NA, Chandra S, Davis MB, et al. Management of Women With Congenital or Inherited Cardiovascular Disease From Pre-Conception Through Pregnancy and Postpartum: JACC Focus Seminar 2/5. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(14):1778-98.
207. Beauchesne LM, Connolly HM, Ammash NM, Warnes CA. Coarctation of the aorta: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(6):1728-33.
208. 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;152(1):18-24.
209. Practice Committee of American Society For Reproductive M. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril.* 2012;97(2):282-4.
210. Grewal J, Valente AM, Egbe AC, Wu FM, Krieger EV, Sybert VP, et al. Cardiovascular outcomes of pregnancy in Turner syndrome. *Heart.* 2021;107(1):61-6.
211. Calanchini M, Aye CYL, Orchard E, Baker K, Child T, Fabbri A, et al. Fertility issues and pregnancy outcomes in Turner syndrome. *Fertil Steril.* 2020;114(1):144-54.
212. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315-89.
213. Donadille B, Bernard V, Christin-Maitre S. How can we make pregnancy safe for women with Turner syndrome? *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019;181(1):100-7.
214. Krantz E, Landin-Wilhelmsen K, Trimpou P, Bryman I, Wide U. Health-Related Quality of Life in Turner Syndrome and the Influence of Growth Hormone Therapy: A 20-Year Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(11):5073-83.
215. van den Hoven AT, Bons LR, Dykgraaf RHM, Dessens AB, Pastoor H, de Graaff LCG, et al. A value-based healthcare approach: Health-related quality of life and psychosocial functioning in women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;92(5):434-42.
216. Freriks K, Verhaak CM, Sas TC, Menke LA, Wit JM, Otten BJ, et al. Long-term effects of oxandrolone treatment in childhood on neurocognition, quality of life and social-emotional functioning in young adults with Turner syndrome. *Horm Behav.* 2015;69:59-67.
217. Taback SP, Van Vliet G. Health-related quality of life of young adults with Turner syndrome following a long-term randomized controlled trial of recombinant human growth hormone. *BMC Pediatr.* 2011;11:49.
218. Boman UW, Bryman I, Moller A. Psychological well-being in women with Turner syndrome: somatic and social correlates. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2004;25(3-4):211-9.
219. Fjermestad KW, Naess EE, Bahr D, Gravholt CH. A 6-year Follow-up survey of health status in middle-aged women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(3):423-9.
220. Reis CT, de Assumpcao MS, Guerra-Junior G, de Lemos-Marini SHV. Systematic review of quality of life in Turner syndrome. *Qual Life Res.* 2018;27(8):1985-2006.
221. Rovet JF, Van Vliet G. Growth Hormone Supplementation and Psychosocial Functioning to Adult Height in Turner Syndrome: A Questionnaire Study of Participants in the Canadian Randomized Trial. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:125.
222. Morris LA, Tishelman AC, Kremen J, Ross RA. Depression in Turner Syndrome: A Systematic Review. *Arch Sex Behav.* 2020;49(2):769-86.