

Préservation de la fertilité dans les syndromes de Klinefelter et de Turner

Fertility preservation in Klinefelter and Turner syndromes

Nathalie Rives¹
Clémence Jacqueline¹
Mireille Castanet²
Ariane Cuny²
Maria Letailleur¹
Louis Sibert³
Christine Rondanino¹
Aurélie Rives¹
Agnès Liard-Zmuda⁴

¹ Laboratoire de biologie de la reproduction, Cecos, centre d'AMP, EA 4308 Gamétogenèse et qualité du gamète, Irib, CHU-Hôpitaux de Rouen Normandie, université de Rouen Normandie, Rouen, France <nathalie.rives@chu-rouen.fr>

² Département de pédiatrie, CHU-Hôpitaux de Rouen Normandie, université de Rouen Normandie, Rouen, France

³ Service d'urologie, EA 4308 Gamétogenèse et qualité du gamète, IRIB, CHU-Hôpitaux de Rouen Normandie, université de Rouen Normandie, Rouen, France

⁴ Chirurgie infantile, CHU-Hôpitaux de Rouen Normandie, université de Rouen Normandie, Rouen, France

Médecine
de la **Reproduction**

Tirés à part : N. Rives

Résumé. Les syndromes de Klinefelter et de Turner sont généralement associés à des anomalies du nombre des chromosomes sexuels ; ce sont les anomalies chromosomiques les plus fréquentes chez les nouveau-nés. Ils sont responsables d'une insuffisance gonadique prématurée, responsable, dans la majorité des cas, d'une azoospermie non obstructive chez l'homme et d'une insuffisance ovarienne prématurée chez la femme. En effet, les altérations de leur fonction exocrine gonadique se mettent en place dès la vie *in utero* et sont caractérisées par une déplétion en spermatogonies souches ou en follicules primordiaux. Par conséquent, ces patients sont le plus souvent infertiles à l'âge adulte. Des procédures de préservation de la fertilité sont de plus en plus souvent proposées à ces patients, en essayant d'intervenir dès l'initiation de la puberté lorsque cela est envisageable. Il s'agit préférentiellement de la congélation de spermatozoïdes éjaculés ou testiculaires, dans le syndrome de Klinefelter, et de la conservation d'ovocytes matures dans le syndrome de Turner.

Mots clés : préservation de la fertilité, syndrome de Klinefelter, syndrome de Turner

Abstract. Klinefelter and Turner syndromes are generally associated with numerical sex chromosome abnormalities, the most common chromosomal abnormalities in newborns. They are both responsible for premature gonadal deficiency in most of cases, with non obstructive azoospermia in males and premature ovarian failure in females. Indeed, alterations in their exocrine gonadal function are put in place from the in utero life characterized by a depletion in spermatogonia stem cells or in primordial follicles. As a result, these patients are most often infertile in adulthood. Fertility preservation procedures are more and more often proposed with a precocious intervention just after the onset of puberty when possible. Ejaculated or testicular sperm freezing has been proposed in Klinefelter syndrome and mature oocytes freezing in Turner syndrome.

Key words: Fertility preservation, Klinefelter syndrome, Turner syndrome

La prévalence des anomalies chromosomiques constitutionnelles chez les nouveau-nés peut être estimée à 6,9 ‰ [1]. Les anomalies chromosomiques constitutionnelles peuvent être à l'origine de fausses couches spontanées, précoces ou tardives, de syndromes polymalformatifs, de retards psychomoteurs et d'altérations de la gamétogenèse responsables d'une infertilité chez la femme comme chez l'homme [2]. L'existence d'une relation étroite entre anomalie chromosomique constitutionnelle et altération de la gamétogenèse a été mise en évidence pour la spermatogenèse [3] comme pour l'ovogenèse [4].

Chez l'homme, toutes les anomalies chromosomiques sont potentiellement délétères sur la spermatogenèse [5]. Cependant, les anomalies intéressant les chromosomes sexuels sont

les plus fréquemment observées et l'incidence de ces anomalies sera d'autant plus élevée que le déficit quantitatif de la spermatogenèse sera important [6]. Parmi celles-ci, les anomalies chromosomiques responsables du syndrome de Klinefelter (SK) arrivent en tête de liste, avec le plus souvent des altérations sévères de la spermatogenèse responsables d'une azoospermie non obstructive [5].

Chez la femme, il s'agit principalement d'anomalies du nombre ou de la structure du chromosome X, avec une atteinte précoce de l'ovogenèse responsable d'une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) [6]. L'anomalie chromosomique la plus fréquemment observée chez les femmes infertiles présentant une IOP est la monosomie X associée au syndrome de Turner (ST) [5, 7].

Le développement des techniques de préservation de la fertilité masculine – congélation des spermatozoïdes et, surtout, du tissu testiculaire – ou féminine – congélation de tissu ovarien et, surtout, d’ovocytes matures – a très rapidement fait envisager l’utilisation de ces techniques chez les jeunes patients présentant un syndrome de Klinefelter ou de Turner, pour lesquels il est parfaitement démontré que les altérations de la gamétogenèse s’amplifient avec l’âge.

Syndrome de Klinefelter et préservation de la fertilité

Le SK est observé dans environ 1/300 fausses couches spontanées et correspond à la plus fréquente des anomalies chromosomiques observée chez les garçons à la naissance (~1/500 à 1/1 000) [8-10]. Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1942 par Harry Klinefelter dans une population de neuf hommes adultes présentant une gynécomastie, de petits testicules, une azoospermie non obstructive et des taux élevés de gonadotrophines hypophysaires [11]. En 1956, l’examen de frottis jugaux d’hommes XXY révèle la présence d’un corpuscule de Barr [12]. Jacobs et Strong [13] ont établi que ce corpuscule de Barr observé dans le SK correspondait à un chromosome X surnuméraire inactivé. Chez les patients XXY, le chromosome X surnuméraire est généralement acquis après une non-disjonction survenant au cours de la méiose parentale avec un risque égal pour la première division méiotique paternelle et la première ou la deuxième division méiotique maternelle [10, 14]. Le père ou la mère d’un homme XXY ont, au moment de sa conception, un âge significativement plus élevé que la moyenne [8, 15]. Le SK présentant un caryotype en mosaïque provient d’un accident mitotique postzygotique survenant lors des premières divisions des cellules embryonnaires [15]. Environ 80 % des hommes SK présentent un caryotype homogène 47,XXY ; les 20 % restants ont une forme en mosaïque de type 46,XY/47,XXY, voire d’autres types d’aneuploïdie des chromosomes sexuels (48,XXX; 48,XXYY; 49,XXXXY) ou un remaniement de structure des chromosomes sexuels [8].

Phénotype clinique du syndrome de Klinefelter

Une grande variabilité d’expression phénotypique est observée chez les hommes présentant un SK, en fonction du déficit androgénique observé. Le diagnostic du SK est le plus souvent réalisé après la puberté et surtout à l’âge adulte, dans le contexte d’une infertilité masculine. Le SK est rapporté chez 3 % des hommes infertiles

et 10 % des hommes avec une azoospermie non obstructive [8-10]. Cependant, le diagnostic est plus difficile, lorsque les hommes XXY présentent peu de signes cliniques. Moins de 10 % des hommes présentant un SK sont identifiés dans le cadre d’un diagnostic prénatal [8, 16]. De plus, le garçon présentant un SK est la plupart du temps cliniquement asymptomatique à la naissance et durant la période infantile [17]. Cependant, des anomalies génitales peuvent conduire au diagnostic comme le micropénis [18] ou la cryptorchidie bilatérale [18, 19]. Un très faible nombre d’hommes XXY sont diagnostiqués durant l’enfance pour déficit cognitif ou linguistique [20]. La plupart des patients SK débutent spontanément leur puberté, et à un âge normal [17]. Par conséquent, l’hypogonadisme hypergonadotrope observé chez ces patients à l’âge adulte est rarement suspecté chez les garçons prépubères, mais s’installe dès l’initiation de la puberté de manière contemporaine à l’apoptose des cellules germinales, la sclérose et la hyalinisation des tubules séminifères qui affectent sévèrement le développement et les fonctions testiculaires [16, 21]. Le phénotype clinique classique du SK associe une absence de dysmorphie faciale, une taille normale durant la petite enfance. À l’âge adulte, on observe généralement une grande taille, une gynécomastie, une pilosité clairsemée, des testicules de consistance ferme et hypotrophiques (moins de 1 mL), et une augmentation des gonadotrophines hypophysaires [15, 22].

Par conséquent, moins de 10 % des hommes XXY sont diagnostiqués avant le début de la puberté (moins de 14 ans) et la gynécomastie est un signe clinique qui peut conduire à la consultation pédiatrique [8, 16, 17]. Plus de 60 % des hommes SK ne seront jamais diagnostiqués [8-10].

Fertilité chez les hommes présentant un syndrome de Klinefelter

Le processus dégénératif affectant les testicules peut commencer durant la vie fœtale avec un nombre de cellules germinales réduit et une proportion élevée de tubes séminifères dépourvus de cellules germinales [23, 24]. La biopsie testiculaire effectuée chez les nouveaux nés ou les garçons prépubères peut aussi révéler un nombre réduit de spermatogonies, mais avec la conservation de l’architecture des tubules séminifères [25]. L’activation pubertaire de l’axe hypothalamohypophysogonadique accélère considérablement la déplétion en cellules germinales et amorce la dégénérescence des tubes séminifères [25, 26]. Chez les hommes adultes XXY, les altérations caractéristiques testiculaires – sclérohyalinisation, atrophie des tubes séminifères, déplétion en cellules germinales, hyperplasie des cellules Leydig – sont responsables de l’azoospermie non obstructive,

généralement décrite chez les hommes XXY [27]. Les spermatozoïdes ont été identifiés occasionnellement dans l'éjaculat [15, 28-30]. L'azoospermie non obstructive est présente chez 90-96 % des patients à caryotype homogène XXY et de 50 à 74,4 % des formes en mosaïque [31]. L'oligozoospermie sévère est plus exceptionnelle [32]. Des grossesses spontanées [33] et des paternités prouvées [34] ont été exceptionnellement rapportées chez des patients présentant un SK. Cependant, des foyers de spermatogenèse active sont détectables chez les hommes XXY présentant une azoospermie non obstructive après extraction chirurgicale testiculaire (Tese, pour *testicular sperm extraction*) et la paternité est maintenant possible chez ces hommes infertiles en utilisant l'injection de spermatozoïdes dans le cytoplasme ovocytaire (ICSI) à l'aide de spermatozoïdes testiculaires [35]. De plus, les données publiées révèlent que même si les spermatozoïdes des hommes SK présentent une augmentation du taux d'aneuploïdie des chromosomes sexuels, le risque d'aneuploïdie pour leur descendance est non différent du risque observé chez les hommes infertiles à caryotype normal et présentant une altération des paramètres spermatiques [36]. La Tese peut détecter des foyers résiduels de spermatogenèse active dans environ 22 % à 81 % des hommes adultes XXY présentant une azoospermie non obstructive [35, 37-43]. Des taux de fécondation, de développement embryonnaire, de grossesse et de naissance normaux ont été observés chez ces hommes après ICSI à l'aide de spermatozoïdes testiculaires [35]. Les paramètres cliniques ou biologiques conventionnels, tels que le volume testiculaire, les taux plasmatiques d'hormone folliculostimulante (FSH), d'hormone lutéinisante (LH) et d'inhibine B, ne sont pas des facteurs prédictifs de chance de succès de la Tese chez ces patients. Cependant, l'âge réduit les chances de récupération des spermatozoïdes à la Tese chez ces patients (~ 30,5-35 ans) [38, 39, 42, 43]. Cette observation peut être corrélée aux données obtenues après évaluation histologique du tissu testiculaire de ces patients révélant que la dégénérescence de l'épithélium séminifère (appauvrissement en cellules germinales, dysfonctionnement des cellules de Leydig et de Sertoli), la fibrose et la hyalinisation des tubes séminifères progressent avec l'âge après la puberté [27]. Considérant que la déplétion en cellules germinales est nettement affectée au début de la puberté [27] et se poursuit tout au long de la vie chez les hommes présentant un SK [39], la préservation de la fertilité devrait être envisagée chez ces patients après le début de la puberté afin d'augmenter les chances d'obtenir des spermatozoïdes dans l'éjaculat, avant le déclin de la spermatogenèse et avant l'introduction d'une androgénothérapie substitutive. L'androgénothérapie substitutive réduirait les chances de retrouver des spermatozoïdes dans l'éjaculat ou après biopsie testiculaire par inhibition de l'axe hypothalamohypophysogonadique et diminution de la production de testostérone intratesticulaire.

Préservation de la fertilité dans le syndrome de Klinefelter

Une procédure de préservation de la fertilité adaptée qui serait proposée aux jeunes patients présentant un SK devrait pouvoir être proposée à tous les patients, réalisable et acceptable avec peu d'effets indésirables et plus efficaces chez les jeunes patients que chez les adultes. Cependant, moins de 10 % des patients SK sont diagnostiqués avant l'âge de 14 ans et plus de 60 % ne seront jamais diagnostiqués. Le SK étant peu diagnostiqué durant l'enfance et l'adolescence, la préservation de la fertilité pourrait être inaccessible pour la plupart des garçons et des adolescents avec SK. En outre, la meilleure procédure de préservation de la fertilité et ayant le moins d'effets indésirables est la congélation de spermatozoïdes éjaculés. Cependant, les spermatozoïdes éjaculés sont rarement présents chez les jeunes adultes avec SK – entre 4,3 % et 8,4 % des patients – [29, 30] et sont encore plus exceptionnels chez les adolescents – entre 0 et 5 % – [29, 30, 44-49]. Ces résultats remettent en question la faisabilité de la conservation de spermatozoïdes éjaculés chez l'adolescent avec SK. Le patient et ses parents – s'il est mineur –, doivent être informés de cela avant la réalisation du recueil de sperme.

Comme cela a été mentionné ci-dessus, la Tese a été proposée chez les patients adultes infertiles avec SK et présentant une azoospermie non obstructive. Les données de la littérature publiée entre 1996 et 2015, et représentant un nombre total de 987 patients adultes avec SK, rapporte que le taux moyen de récupération des spermatozoïdes testiculaires est d'environ 44 %, valeur non différente de celle observée chez les hommes infertiles 46,XY avec une azoospermie non obstructive [38, 42, 43, 48, 50-55]. Chez les adolescents de moins de 20 ans avec SK ayant subi une Tese pour la préservation de la fertilité, les données publiées concernent une population de 102 patients, et permettent de conclure à un taux moyen de récupération des spermatozoïdes testiculaires d'environ 42 %, non différent de celui rapporté chez les patients adultes avec SK [44, 46, 48, 49, 53-55]. Les valeurs similaires ainsi observées chez les adolescents et chez les jeunes adultes avec SK sont potentiellement en faveur d'une proposition non précoce de la préservation de la fertilité dans cette population de patients. Certains auteurs ont suggéré qu'une faible dose d'androgénothérapie ou un traitement par hormone gonadotrope chorionique humaine (hCG)/inhibiteur de l'aromatase pourrait augmenter les chances de retrouver des spermatozoïdes lors de la Tese. Cependant, aucune étude randomisée chez les adolescents ou adultes présentant un SK n'a démontré un effet, bénéfique ou délétère, de l'androgénothérapie à faible ou à forte dose sur la fertilité ou les chances de succès de la Tese dans cette population, à court ou à long terme [47, 56, 57]. Nous recommandons d'éviter l'androgénothérapie, si celle-ci n'est pas

absolument nécessaire. Si elle l'est, de faibles doses devront être utilisées et l'androgénothérapie devra être arrêtée au moins six mois avant d'effectuer le recueil de sperme ou la Tese.

Certains auteurs ont cherché à montrer la présence de spermatogonies dans les tissus testiculaires d'adolescents SK ; la Tese a été associée à la congélation d'une partie du tissu testiculaire en vue d'une maturation ultérieure *in vivo* ou *in vitro*. Le taux de récupération de spermatogonies varie de 18 à 86 % selon les études, et diminue avec l'âge des patients [26, 43-46, 58, 59]. Cependant, nul ne peut garantir que les spermatogonies conservées, qui pourraient être uniquement XXY, pourront entrer et achever la méiose et permettre d'élaborer des spermatozoïdes, et que l'on pourra, après décongélation et utilisation du tissu testiculaire, empêcher le processus dégénératif des tubes séminifères, des cellules de Leydig et de Sertoli. Par conséquent, la préservation de la fertilité devrait être préférentiellement proposée après le début de la puberté chez le garçon présentant un SK, en vue de récupérer, éventuellement, un plus grand nombre de spermatozoïdes ou de spermatogonies XY, que chez le patient devenu adulte.

Aucune donnée n'est actuellement disponible démontrant le caractère bénéfique pour le patient d'une proposition précoce de la procédure de préservation de la fertilité. La mère, le père et l'adolescent doivent être interrogés séparément sur leur propre opinion quant aux différentes procédures proposées (congélation de spermatozoïdes éjaculés ou issus d'une Tese, congélation du tissu testiculaire). L'adolescent doit également rencontrer le psychologue pour confirmer l'acceptabilité de la procédure de préservation de la fertilité. Gies *et al.* [60] ont rapporté que 72 % des parents d'adolescents SK sont favorables à la congélation de spermatozoïdes obtenus après masturbation, et 83 % sur la congélation de spermatozoïdes après Tese associée, si nécessaire, à une congélation de tissu testiculaire. Informer le patient sur l'impact du SK sur la fertilité future et la possibilité de rechercher des spermatozoïdes dans l'éjaculat ou après Tese n'implique pas systématiquement la réalisation de ces procédures. Il est préférable de proposer aux adolescents SK qui acceptent ces procédures, de réaliser un recueil de sperme ou d'effectuer une Tese en cas d'azoospermie non obstructive à partir de l'âge de 15 ans, au moment où théoriquement la spermatogenèse est efficiente chez le garçon, afin d'augmenter les chances de récupérer des spermatozoïdes. Si l'adolescent refuse ces procédures [46], il doit être informé de la possibilité de les réaliser à l'âge adulte ou au moment de son projet parental. Cependant, des informations sur les autres options pour concevoir une famille, comme l'adoption ou le don de spermatozoïdes, seront également fournies.

Syndrome de Turner et préservation de la fertilité

Le syndrome de Turner a été décrit pour la première fois en 1938 par Henry Hubert Turner, chez une jeune femme présentant une petite taille associée à une absence de caractères sexuels secondaires. La monosomie X a été identifiée secondairement en 1960 [61]. Le ST est observé chez 1/2 500 à 1/3 000 nouveau-nés de sexe féminin [62]. Il est dû à une monosomie partielle ou totale du chromosome X [63]. Le diagnostic cytogénétique du ST s'effectue habituellement à l'aide du caryotype sanguin conventionnel complété par la recherche d'une mosaïque des chromosomes X ou Y par hybridation *in situ* en fluorescence sur cellules sanguines ou obtenues par frottis jugal [64]. Environ 50 % des cas de ST présentent une monosomie du chromosome X homogène (45,X), 40 % une monosomie en mosaïque et, dans les 10 % restants, il s'agit d'un remaniement de structure intéressant l'un des deux chromosomes X, de type délétion, isochromosome ou chromosome en anneau [65]. La prévalence de la présence du matériel du chromosome Y varie entre 6,6 et 7,6 % [66]. La région proche du centromère du chromosome Y semble être la plus à risque de développer un gonadoblastome [66]. Ainsi, la présence de matériel du chromosome Y au niveau du caryotype sanguin de patientes atteintes d'un ST oriente vers la gonadectomie bilatérale devant le risque de gonadoblastome (7 à 30 % de risque) [66].

Le chromosome X présent chez les patientes ayant un caryotype homogène 45,X est d'origine maternelle dans environ deux tiers des cas [64]. Il a été suggéré qu'une erreur mitotique et non méiotique survenant après la fécondation serait responsable de la perte de ce chromosome X, qui serait sous la dépendance de facteurs d'origine maternelle [64]. Une transmission du ST de la mère à la fille a également été rapportée [67].

Phénotype clinique du syndrome de Turner

Le diagnostic de ST est le plus souvent réalisé durant la période anténatale ou dans l'enfance, plus exceptionnellement à l'âge adulte [68]. L'âge moyen au diagnostic est d'environ 12 ans, avec 50 % des patientes diagnostiquées entre 1 et 11 ans en présence d'un retard de croissance associé à une petite taille [66]. Le diagnostic du ST est toutefois réalisé moins fréquemment qu'il ne pourrait l'être chez la petite fille et l'adolescente [62, 68]. Une grande variabilité d'expression phénotypique est observée, associant notamment des malformations cardiovasculaires et rénales, des troubles endocriniens ou plusieurs autres anomalies physiques (atteintes de la sphère ORL, digestives, cutanées, hépatiques, métaboliques ou auto-immunes, voire une ostéoporose) [62, 68].

Le phénotype des patientes ST dépend non seulement de l'anomalie chromosomique [69, 70], incluant le niveau de mosaïque [64], mais aussi probablement d'autres déterminants tels que des polymorphismes génétiques spécifiques [66], dont le rôle dans le phénotype a été démontré. Les polymorphismes du gène *MTHFR* (pour 5,10-méthylénététrahydrofolate réductase) impliqué dans le métabolisme des folates sont associés à une augmentation du risque d'aneuploïdie. Les malformations cardiaques sont plutôt expliquées par une possible carence en folates ou un taux élevé d'homocystéine – dont les valeurs sont augmentées en cas d'insuffisance ovarienne [66]. Enfin, les patientes ST peuvent présenter un phénotype normal, identique à celui de la population générale féminine [68].

Une corrélation entre le phénotype et les anomalies du caryotype a été démontrée. Ainsi, les patientes 45,X sont plus à risque de malformations cardiaques [69]. De plus, certaines études montrent un risque de malformations rénales plus important pour cette population [69]. Le retard de croissance fœtal et postnatal est plus fréquent pour les patientes présentant des anomalies de structures du chromosome X par comparaison aux autres atteintes [70]. L'association d'un traitement par hormone de croissance permettant d'atteindre une taille raisonnable à l'âge adulte et d'un traitement induisant la puberté a permis d'améliorer nettement la vie quotidienne et l'insertion de ces jeunes patientes [61].

Fertilité et grossesse chez les femmes présentant un syndrome de Turner

La dysgénésie gonadique associée au ST entraîne un retard pubertaire, voire un impubérisme et une infertilité chez la plupart des patients. De 40 à 50 % des filles avec ST, presque exclusivement de forme mosaïque, présenteront une initiation de leur puberté [71]. Environ 10 % auront une ménarche avec des cycles menstruels réguliers avant l'installation de l'IOP [71, 72]. Certains caryotypes, y compris la formule 45,X/46,XX et les délétions très distales du bras court du chromosome X qui conservent les régions critiques Xp11.1, Xp21.1 et Xp22.1, sont associés à une ménarche spontanée [73]. En outre, d'autres types d'anomalies chromosomiques, notamment les délétions du bras long du chromosome X (Xq13.2, Xq26 et Xq27), le chromosome X en anneau, la formule homogène 45,X, et la présence d'une lignée 46,XY, ont un faible potentiel de fertilité [73, 74].

Seuls 1,8 à 7,6 % des patients ST obtiennent une grossesse spontanée avec un taux de naissances vivantes variant de 3 à 40 %, laquelle se produit surtout à un âge jeune (23-24 ans) [71, 72]. La fertilité spontanée demeure exceptionnelle chez les patients atteints d'un ST, l'IOP se produisant généralement avant que se forme un projet parental, en raison d'une perte accélérée des follicules

primordiaux commençant *in utero* dès la dix-huitième semaine de vie fœtale [75]. Par conséquent, la plupart des patientes présentant un ST auront recours à une assistance médicale à la procréation (AMP) pour concevoir. La fécondation *in vitro* avec leurs propres ovocytes est possible pour les rares patientes qui ont maintenu une fonction ovarienne à l'âge adulte et qui n'ont pas pu concevoir spontanément [76]. Le don d'ovocytes est une option pour les patients ST avec IOP. Toutefois, le recours au don d'ovocytes peut ne pas être acceptable pour diverses raisons personnelles, religieuses ou juridiques.

Les patientes porteuses d'un ST doivent être informées qu'une grossesse spontanée est à risque pour le fœtus et pour elle-même, avec un risque de mortalité maternelle 150 fois plus élevé que dans la population générale [77]. La grossesse doit donc être programmée et peut être contre-indiquée. Ces grossesses spontanées 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 origine auto-immune. Les anomalies chromosomiques les plus fréquemment observées dans leur descendance sont la trisomie 21 et le ST. Un diagnostic prénatal ou pré-implantatoire est donc conseillé [67]. Pour la patiente, le risque principal est la dissection aortique mais aussi l'hypertension artérielle, la pré-éclampsie et l'éclampsie. Le risque de dissection aortique est d'autant plus important que les patientes ont une malformation cardiaque congénitale, une hypertension artérielle, une obésité ou une grossesse multiple [77]. Au vu de tous ces risques, une évaluation préconceptionnelle avant d'autoriser une grossesse est donc obligatoire. Elle comportera une exploration cardiaque, endocrinienne, une échographie pelvienne et rénale et une exploration biologique des fonctions hépatique et rénale [77]. Les complications obstétricales maternelles sont également présentes si la grossesse est obtenue dans le cadre du don d'ovocytes. Lorsqu'une fécondation *in vitro* est envisagée, avec utilisation des ovocytes de la patiente ou issus de don, et que la grossesse est autorisée, il est impératif de ne transférer qu'un seul embryon sachant que le risque de dissection aortique est cinq fois plus important en cas de grossesse multiple [77]. La gestation pour autrui, non autorisée en France, est une autre possibilité pour ces patientes, notamment si la grossesse est contre-indiquée sur le plan médical. L'adoption reste la seule possibilité, en France, pour les patientes pour lesquelles une grossesse est contre-indiquée.

D'autres possibilités ont été avancées pour obtenir une grossesse. Chez une patiente de 37 ans présentant un ST avec un caryotype en mosaïque et une IOP, il a été réalisé une greffe de tissu ovarien venant de sa sœur jumelle homozygote présentant elle-même un ST en mosaïque avec des cycles menstruels réguliers et ayant déjà obtenu deux enfants spontanément. La fonction ovarienne a été restaurée trois mois après la transplantation, la grossesse

est survenue spontanément sept mois après le retour des cycles menstruels et la patiente a accouché d'une petite fille de 2 850 g à trente-huit semaines de grossesse [78]. Une autre option a été décrite : le don d'ovocytes d'une mère pour sa fille. Une mère de 33 ans ayant trois enfants dont une fille ayant un ST a réalisé trois stimulations ovariennes pour une conservation d'ovocytes. Au total, trente ovocytes matures ont été vitrifiés pour sa fille pour une éventuelle utilisation future [79].

Préservation de la fertilité dans le syndrome de Turner

Le développement de procédures de préservation de la fertilité pour les patientes exposées à un traitement gonadotoxique permet d'envisager, chez les jeunes patientes avec ST, la possibilité de bénéficier d'une congélation de tissu ovarien [73] ou d'ovocytes matures [80]. Considérant que la déplétion en follicules primordiaux se produit tout au long de la vie chez ces patientes, celles-ci pourraient bénéficier d'une préservation de leur fertilité avant la puberté (congélation de tissu ovarien) ou dès l'apparition des premières règles (congélation d'ovocytes matures). Les femmes tendant à concevoir de plus en plus tardivement, il est vraisemblable que le nombre de patientes présentant un ST avec une IOP augmentera. En effet, l'âge moyen de survenue de la ménopause a été rapporté à 29,3 ans chez les patientes présentant un ST en mosaïque [72].

La congélation de tissu ovarien a été réalisée chez quarante-neuf patientes, prépubères et pubères, présentant un ST [81, 82] avec la présence de follicules primordiaux pour 86 % des patientes ayant un caryotype en mosaïque, 11 % de celles ayant un caryotype homogène et 26 % de celles ayant un remaniement de structure du chromosome X [82]. La congélation du tissu ovarien a pu être associée à la conservation d'ovocytes matures obtenus après maturation *in vivo* [81] ou après stimulation de l'ovulation [82]. Cependant, comme pour le SK, nul ne peut garantir qu'après décongélation du tissu ovarien et maturation *in vitro* ou *in vivo* de celui-ci, les ovocytes I contenus dans les follicules ovariens primordiaux pourront achever la méiose I et produire des ovocytes matures, et que l'on puisse empêcher la perte folliculaire qui serait survenue spontanément, si l'ovaire avait été maintenu en place.

Peu de données de la littérature rapportent la conservation d'ovocytes matures chez les adolescentes ou les jeunes adultes avec ST. Chez des femmes de moins de 35 ans à caryotype constitutionnel *a priori* normal, il a été montré qu'il fallait environ dix ovocytes matures congelés pour obtenir un taux de naissance vivante cumulative de 60,5 % et quinze ovocytes matures pour obtenir un taux de naissance vivante cumulatif de 85,2 % [83]. Cependant, cette étude a été réalisée dans la population générale et ne prend pas en compte l'augmentation du risque de fausses

couches lié aux anomalies du nombre des chromosomes ovocytaires chez les patientes présentant un ST [67]. Les patientes avec ST ayant une FSH et une hormone antimüllérienne (AMH) normales, ayant eu une puberté spontanée et un caryotype en mosaïque ont plus de chance d'obtenir un nombre satisfaisant de follicules [84]. De plus, l'AMH est détectable chez 77 % des patientes présentant un ST avec un caryotype en mosaïque 45,X/46,XX, chez 25 % de celles ayant des anomalies de structure du chromosome X et chez seulement 10 % des femmes ayant une monosomie homogène 45,X [85]. Le traitement par hormone de croissance augmenterait les chances d'avoir un taux mesurable d'AMH. De plus, ce traitement introduit précocement aurait montré son intérêt sur l'induction de la puberté et, peut-être, sur la réserve en follicules ovariens [86]. La littérature décrit la congélation d'ovocytes matures obtenus après stimulation de l'ovulation chez sept patientes pubères avec ST, âgées de 13 à 28 ans, avec un caryotype en mosaïque pour six d'entre elles (caryotype non précisé pour la septième patiente). Le nombre d'ovocytes matures conservés variait entre deux et seize [82, 87-91]. Le nombre d'ovocytes matures conservés peut être très faible, ne permettant pas de garantir la possibilité d'obtenir une grossesse en cas d'utilisation. Aucune donnée de la littérature n'a rapporté l'utilisation d'ovocytes matures conservés dans ce contexte.

La préservation de la fertilité est une évolution majeure dans la prise en charge de la fertilité des patientes atteintes d'un ST. Il est nécessaire de développer les relations médecins endocrinologues, pédiatres et adultes, médecins généralistes et médecins spécialistes de la préservation de la fertilité féminine, pour optimiser la prise en charge de ces patientes. Celles-là peuvent en effet être amenées par leurs parents en consultation précocement, avant la survenue de la puberté. Ces premières consultations permettent d'aborder le sujet de la fertilité, des possibilités de préservation mais aussi des autres possibilités pour concevoir une famille par don d'ovocytes ou adoption, si une insuffisance ovarienne est déjà installée voire si la grossesse est contre-indiquée – pour une cause cardiologique principalement. La préservation de la fertilité avec congélation de tissu ovarien ou d'ovocytes matures demande une maturité de la patiente, dépend de son statut pubertaire et des résultats de l'exploration hormonale [92]. Cependant, une information éclairée doit être proposée aux patientes et aux parents sur les risques d'une grossesse et sur la nécessité d'une exploration préconceptionnelle, principalement cardiaque, avant une conception. L'information sur le risque d'IOP doit être exposée très tôt à ces patientes ainsi qu'à leurs parents, pour qu'elles puissent anticiper leur désir d'enfant et connaître les possibilités de préservation de la fertilité. Les recommandations internationales éditées à l'issue du congrès international de Cincinnati en 2016 intéressant la prise en charge de patientes atteintes d'un ST suggèrent que les patientes pubères avec ST

ayant une fonction ovarienne conservée doivent être informées des possibilités de préservation de la fertilité par congélation d'ovocytes matures obtenus après stimulation de l'ovulation. Cependant, elles ne préconisent pas la congélation de tissu ovarien chez les patientes prépubères avant l'âge de 12 ans [93]. Ainsi, pour les patientes dont le diagnostic du ST est effectué dans le cadre du diagnostic prénatal ou durant la période infantile, une première évaluation de la fonction ovarienne peut être envisagée à l'âge de 10 ans afin de détecter des signes biologiques d'IOP, qui peuvent être déjà présents à cet âge. En revanche, si la fonction ovarienne reste normale, cela permet de suivre annuellement cette exploration de la réserve ovarienne jusqu'à l'initiation spontanée de la puberté et l'apparition des premiers cycles menstruels afin d'organiser, dans l'année qui suit l'apparition des cycles menstruels, la conservation d'ovocytes matures. Aucune donnée de la littérature ne permet de prédire l'âge de survenue de l'IOP avec aménorrhée secondaire chez ces patientes, en fonction de la réserve ovarienne observée lors de la survenue des cycles menstruels.

Conclusion

Qu'il s'agisse du SK ou du ST, les stratégies envisagées pour préserver la fertilité afin d'anticiper l'insuffisance gonadique prématurée ne sont pas encore parfaitement établies ou validées. En effet, ces stratégies n'ont été initiées qu'il y a quelques années et aucune équipe n'a pu évaluer sur le long terme le réel bénéfice pour les patients. L'amélioration du diagnostic précoce des syndromes de Klinefelter et de Turner est souhaitable. Il n'est cependant pas possible d'effectuer un diagnostic prénatal systématique utilisant le caryotype conventionnel. La mise au point de diagnostics prénatals non invasifs offrira potentiellement la possibilité d'améliorer le diagnostic de ces patients, favorisant un suivi plus précoce [94]. L'amélioration du diagnostic néonatal devrait également être possible en utilisant des analyses de biologie moléculaire sur l'ADN extrait de cellules sanguines séchées. Pendant la transition de l'enfance à la puberté, un examen clinique systématique du volume testiculaire chez les garçons par les pédiatres ou le médecin généraliste devrait aider à diagnostiquer les adolescents SK. En outre, des études prospectives de cohortes et des essais cliniques multicentriques randomisés devraient être effectués pour confirmer ou non l'efficacité d'une proposition précoce de préservation de la fertilité chez les patients atteints d'un SK ou d'un ST.

Liens d'intérêt : NR a participé à une conférence sur invitation de Merck-Sérano. Les autres auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

- Hansteen IL, Varslot K, Steen-Johnsen J, Langard S. Cytogenetic screening of a new-born population. *Clin Genet* 1982 ; 21(5) : 309-14.
- Bishop JB, Dellarco VL, Hassold T, Ferguson LR, Wyrobek AJ, Friedman JM. Aneuploidy in germ cells : etiologies and risk factors. *Environ Mol Mutagen* 1996 ; 28(3) : 159-66.
- Fergusson-Smith MA, Lennox B, Mack WS, Stewart JSS. Klinefelter's syndrome. Frequency and testicular morphology in relation to nuclear sex. *Lancet* 1957 ; 2(3) : 167-69.
- Simpson JL. Gonadal dysgenesis and abnormalities of the human sex chromosomes: current status of phenotypic-karyotypic correlations. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975 ; 11(4) : 23-59.
- Mau-Holzmann UA. Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenet Genome Res* 2005 ; 111(3-4) : 317-36.
- McLachlan RI, O'Bryan MK. Clinical review: state of the art for genetic testing of infertile men. *JCEM* 2010 ; 95(3) : 1013-24.
- Simpson JL, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet* 1999 ; 89 : 186-200.
- Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *JCEM* 2003 ; 88 : 622-6.
- Morris JK, Alberman E, Scott C, Jacobs P. Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing? *Eur J Hum Genet* 2008 ; 16 : 163-70.
- Tüttelmann F, Gromoll J. Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod* 2010 ; 16 : 386-95.
- Klinefelter Jr. HF, Reifenstein Jr. EC, Albright Jr. F Jr. EC. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *JCEM* 1942 ; 2 : 615-27.
- Bradbury JT, Bunge RG. Newer concepts of the Klinefelter syndrome. *J Urol* 1956 ; 76 : 758-65.
- Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* 1959 ; 183 : 302-3.
- Thomas NS, Hassold TJ. Aberrant recombination and the origin of Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update* 2003 ; 9 : 309-17.
- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004 ; 364 : 273-83.
- Radicioni AF, De Marco E, Gianfrilli D, et al. Strategies and advantages of early diagnosis in Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod* 2010 ; 16 : 434-40.
- Lahlou N, Fennoy I, Ross JL, Bouvattier C, Roger M. Clinical and hormonal status of infants with nonmosaic XXY karyotype. *Acta Paediatr* 2011 ; 100 : 824-9.
- Lee YS, Cheng AWF, Ahmed SF, Shaw NJ, Hughes IA. Genital anomalies in Klinefelter's syndrome. *Horm Res* 2007 ; 68 : 150-5.
- Ferlin A, Zuccarello D, Zuccarello B, Chirico MR, Zanon GF, Foresta C. Genetic alterations associated with cryptorchidism. *JAMA* 2008 ; 300 : 2271-6.
- Verri A, Cremante A, Clerici F, Destefani V, Radicioni A. Klinefelter's syndrome and psychoneurologic function. *Mol Hum Reprod* 2010 ; 16 : 425-33.

21. Rey RA, Musse M, Venara M, Chemes HE. Ontogeny of the androgen receptor expression in the fetal and postnatal testis: its relevance on Sertoli cell maturation and the onset of adult spermatogenesis. *Microsc Res Tech* 2009; 72 : 787-95.
22. Paduch DA, Bolyakov A, Cohen P, Travis A. Reproduction in men with Klinefelter syndrome: the past, the present and the future. *Semin Reprod Med* 2009; 27 : 137-48.
23. Murken JD, Stengel-Rutkowski S, Walther JU, Westenfelder SR, Remberger KH, Zimmer F. Letter: Klinefelter's syndrome in a fetus. *Lancet* 1974; 2 : 171.
24. Coerdts W, Rehder H, Gausmann I, Johannisson R, Gropp A. Quantitative histology of human fetal testes in chromosomal disease. *Pediatr Pathol* 1985; 3 : 245-59.
25. Wikström AM, Raivio T, Hadziselimovic F, Wikström S, Tuuri T, Dunkel L. Klinefelter syndrome in adolescence: onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion. *JCEM* 2004; 89 : 2263-70.
26. Wikström AM, Høei-Hansen CE, Dunkel L, Rajpert-De Meyts E. Immunoeexpression of androgen receptor and nine markers of maturation in the testes of adolescent boys with Klinefelter syndrome: evidence for degeneration of germ cells at the onset of meiosis. *JCEM* 2007; 92 : 714-9.
27. Akglaede L, Wikström AM, Rajpert-De Meyts E, Dunkel L, Skakkebaek NE, Juul A. Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update* 2006; 12 : 39-48.
28. Foss GL, Lewis FJ. A study of four cases with Klinefelter's syndrome, showing motile spermatozoa in their ejaculates. *J Reprod Fertil* 1971; 25 : 401-8.
29. Kamischke A, Baumgardt A, Horst J, Nieschlag E. Clinical and diagnostic features of patients with suspected Klinefelter syndrome. *J Androl* 2003; 24 : 41-8.
30. Akglaede L, Jørgensen N, Skakkebaek NE, Juul A. Low semen volume in 47 adolescents and adults with 47,XXY Klinefelter or 46,XX male syndrome. *Int J Androl* 2009; 32 : 376-84.
31. Samplaski MK, Lo KC, Grober ED, Millar A, Dimitromanolakis A, Jarvi KA. Phenotypic differences in mosaic Klinefelter patients as compared with non-mosaic Klinefelter patients. *Fertil Steril* 2014; 101 : 950-5.
32. McLachlan RI, O'Bryan MK. Clinical review: state of the art for genetic testing of infertile men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 : 1013-24.
33. Juul A, Akglaede L, Lund AM, Duno M, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E. Preserved fertility in a non-mosaic Klinefelter patient with a mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene: case report. *Hum Reprod* 2007; 22 : 1907-11.
34. Terzoli G, Lalatta F, Lobbiani A, Simoni G, Colucci G. Fertility in a 47,XXY patient: assessment of biological paternity by deoxyribonucleic acid fingerprinting. *Fertil Steril* 1992; 58 : 821-2.
35. Fullerton G, Hamilton M, Maheshwari A. Should non-mosaic Klinefelter syndrome men be labelled as infertile in 2009? *Hum Reprod* 2010; 25 : 588-97.
36. Rives N, Joly G, Machy A, Siméon N, Leclerc P, Macé B. Assessment of sex chromosome aneuploidy in sperm nuclei from 47,XXY and 46,XY/47,XXY males: comparison with fertile and infertile males with normal karyotype. *Mol Hum Reprod* 2000; 6 : 107-12.
37. Vernaev V, Staessen C, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P, Tournaye H. Can biological or clinical parameters predict testicular sperm recovery in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients? *Hum Reprod* 2004; 19 : 1135-9.
38. Okada H, Goda K, Yamamoto Y, et al. Age as a limiting factor for successful sperm retrieval in patients with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 2005; 84 : 1662-4.
39. Emre Bakircioglu M, Erden HF, Kaplancan T, Ciray N, Bener F, Bahceci M. Aging may adversely affect testicular sperm recovery in patients with Klinefelter syndrome. *Urology* 2006; 68 : 1082-8.
40. Kyono K, Uto H, Nakajo Y, Kumagai S, Araki Y, Kanto S. Seven pregnancies and deliveries from non-mosaic Klinefelter syndrome patients using fresh and frozen testicular sperm. *J Assist Reprod Genet* 2007; 24 : 47-51.
41. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol* 2009; 182 : 1108-13.
42. Ferhi K, Avakian R, Griveau J-F, Guille F. Age as only predictive factor for successful sperm recovery in patients with Klinefelter's syndrome. *Andrologia* 2009; 41 : 84-7.
43. Bakircioglu ME, Ulug U, Erden HF, et al. Klinefelter syndrome: does it confer a bad prognosis in treatment of nonobstructive azoospermia? *Fertil Steril* 2011; 95 : 1696-9.
44. Damani MN, Mittal R, Oates RD. Testicular tissue extraction in a young male with 47,XXY Klinefelter's syndrome: potential strategy for preservation of fertility. *Fertil Steril* 2001; 76 : 1054-6.
45. Gies I, De Schepper J, Goossens E, Van Saen D, Pennings G, Tournaye H. Spermatogonial stem cell preservation in boys with Klinefelter syndrome: to bank or not to bank, that's the question. *Fertil Steril* 2012; 98 : 284-9.
46. Rives N, Milazzo JP, Perdrix A, et al. The feasibility of fertility preservation in adolescents with Klinefelter syndrome. *Hum Reprod* 2013; 28 : 1468-79.
47. Mehta A, Bolyakov A, Roosma J, Schlegel PN, Paduch DA. Successful testicular sperm retrieval in adolescents with Klinefelter syndrome treated with at least 1 year of topical testosterone and aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2013; 100 : 970-4.
48. Plotton I, Brosse A, Cuzin B, Lejeune H. Klinefelter syndrome and TESE-ICSI. *Ann Endocrinol* 2014; 75 : 118-25.
49. Nahata L, Yu RN, Paltiel HJ, et al. Sperm retrieval in adolescents and young adults with Klinefelter syndrome: a prospective, pilot study. *J Pediatr* 2016; 170 : 260-5.
50. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Success of testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *JCEM* 2005; 90 : 6263-7.
51. Madureira C, Cunha M, Sousa M, et al. Treatment by testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection of 65 azoospermic patients with non-mosaic Klinefelter syndrome with birth of 17 healthy children. *Andrology* 2014; 2 : 623-31.
52. Sabbaghian M, Modarresi T, Hosseinfar H, et al. Comparison of sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection outcome in patients with and without Klinefelter syndrome. *Urology* 2014; 83 : 107-10.
53. Gies I, De Schepper J, Van Saen D, Anckaert E, Goossens E, Tournaye H. Failure of a combined clinical- and hormonal-based strategy to detect early spermatogenesis and retrieve spermatogonial stem cells in 47,XXY boys by single testicular biopsy. *Hum Reprod* 2012; 27 : 998-1004.

54. Rohayem J, Fricke R, Czeloth K, *et al.* Age and markers of Leydig cell function, but not of Sertoli cell function predict the success of sperm retrieval in adolescents and adults with Klinefelter's syndrome. *Andrology* 2015 ; 3 : 868-75.
55. Franik S, Hoeijmakers Y, D'Hauwers K, *et al.* Klinefelter syndrome and fertility: sperm preservation should not be offered to children with Klinefelter syndrome. *Hum Reprod* 2016 ; 31 : 1952-9.
56. Reifsnnyder JE, Ramasamy R, Hussein J, Schlegel PN. Role of optimizing testosterone before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2012 ; 188 : 532-6.
57. Plotton I, Giscard d'Estaing S, Cuzin B, *et al.* FERTIPRESERVE group. Preliminary results of a prospective study of testicular sperm extraction in young versus adult patients with nonmosaic 47,XXY Klinefelter syndrome. *JCEM* 2015 ; 100 : 961-7.
58. Van Saen D, Gies I, De Schepper J, Tournaye H, Goossens E. Can pubertal boys with Klinefelter syndrome benefit from spermatogonial stem cell banking? *Hum Reprod* 2012 ; 27 : 323-30.
59. Van Saen D, Tournaye H, Goossens E. Presence of spermatogonia in 47,XXY men with no spermatozoa recovered after testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2012 ; 97 : 319-23.
60. Gies I, Oates R, De Schepper J, Tournaye H. Testicular biopsy and cryopreservation for fertility preservation of prepubertal boys with Klinefelter syndrome: a pro/con debate. *Fertil Steril* 2016 ; 105 : 249-55.
61. Pienkowski C, Tauber M. *Le syndrome de Turner*. Paris : Springer, 2009.
62. Stochholm K, Juul S, Juel K, Weis Naeraa R, Hojbjerg Gravholt C. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *JCEM* 2006 ; 91 : 3897-902.
63. Cordts EB, Christofolini DM, Dos Santos AA, Bianco B, Barbosa CP. Genetic aspects of premature ovarian failure: a literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2011 ; 28 : 635-43.
64. Hook EB, Warburton D. Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss. *Hum Genet* 2014 ; 133 : 417-24.
65. Hong YH, Shin YL, Young Lim. Turner syndrome masquerading as normal early puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014 ; 19 : 225-8.
66. Trovo de Marqui A. Turner syndrome and genetic polymorphism: a systematic review. *Rev Paul Pediatr* 2015 ; 33(3) : 363-70.
67. Abir R, Fisch B, Nahum R, Orvieto R, Nitke S, Ben Rafael Z. Turner's syndrome and fertility: current status and possible putative prospects. *Hum Reprod Update* 2001 ; 7 : 603-10.
68. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004 ; 151 : 657-87.
69. Mortensen K, Andersen N, Gravholt C. Cardiovascular phenotype in turner syndrome integrating cardiology, genetics, and endocrinology. *Endocr Rev* 2012 ; 33 : 677-714.
70. Hagman A, Wennerholm U, Kallen K, *et al.* Women who birth to girls with Turner syndrome: maternal and neonatal characteristics. *Hum Reprod* 2010 ; 25 : 1553-60.
71. Hadnott TN, Gould HN, Gharib AM, Bondy CA. Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: the U.S National Institutes of Health experience. *Fertil Steril* 2011 ; 95 : 2251-6.
72. Hovatta O. Pregnancies in women with Turner's syndrome. *Ann Med* 1999 ; 31 : 106-10.
73. Purushothaman R, Lazareva O, Oktay K, Ten S. Markers of ovarian reserve in young girls with Turner's syndrome. *Fertil Steril* 2010 ; 94 : 1557-9.
74. Mercer CL, Lachlan K, Karcanias A, *et al.* Detailed clinical and molecular study of 20 females with Xq deletions with special reference to menstruation and fertility. *Eur J Med Genet* 2013 ; 56 : 1-6.
75. Reynaud K, Cortvrindt R, Verlinde F, De Schepper J, Bourgain C, Smitz J. Number of ovarian follicles in human fetuses with the 45,X karyotype. *Fertil Steril* 2004 ; 81 : 1112-9.
76. Bernard V, Donadille B, Zenaty D *et al.* Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod* 2016 ; 31 : 782-8.
77. Karnis MF. Fertility, pregnancy, and medical management of Turner syndrome in the reproductive years. *Fertil Steril* 2012 ; 98 : 787-91.
78. Donnez J, Dolmans MM, Squifflet J, Kerbrat G, Jadoul P. Live birth after allografting of ovarian cortex between monozygotic twins with Turner syndrome (45,XO/46,XX mosaicism) and discordant ovarian function. *Fertil Steril* 2011 ; 96 : 1407-11.
79. Gidoni YS, Takefman J, Holzer HE, *et al.* Cryopreservation of a mother's oocytes for possible future use by her daughter with Turner syndrome: case report. *Fertil Steril* 2008 ; 90 : 2008.e9-200800000012.e.
80. Nisker J, Baylis F, McLeod C. Choice in fertility preservation in girls and adolescent women with cancer. *Cancer* 2006 ; 107 : 1686-9.
81. Huang JY, Tulandi T, Holzer H, *et al.* Cryopreservation of ovarian tissue and in vitro matured oocytes in a female with mosaic Turner syndrome: case report. *Hum Reprod* 2008 ; 23 : 336-9.
82. Balen AH, Harris SE, Chambers EL, Picton HM. Conservation of fertility and oocyte genetics in a young woman with mosaic Turner syndrome. *BJOG* 2010 ; 117 : 238-42.
83. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril* 2016 ; 105 : 755-64.
84. Borgström B, Hreinsson J, Rasmussen C, *et al.* Fertility preservation in girls with turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *JCEM* 2009 ; 94 : 74-80.
85. Lunding SA, Aksglaede L, Anderson RA, *et al.* AMH as predictor of premature ovarian insufficiency: a longitudinal study of 120 Turner syndrome patients. *JCEM* 2015 ; 100 : e1030-8.
86. Visser JA, Anita C, Hokken-Koelega S, *et al.* Anti-Mullerian hormone levels in girls and adolescents with Turner syndrome are related to karyotype, pubertal development and growth hormone treatment. *Hum Reprod* 2013 ; 28 : 1899-907.
87. Kavoussi SK, Fisseha S, Smith YR, Smith GD, Christman GM, Gago LA. Oocyte cryopreservation in a woman with mosaic Turner syndrome: a case report. *J Reprod Med* 2008 ; 53 : 223-6.
88. Lau NM, Huang JY, MacDonald S, *et al.* Feasibility of fertility preservation in young females with Turner syndrome. *Reprod Biomed Online* 2009 ; 18 : 290-5.
89. El-Shawarby SA, Sharif F, Conway G, Serhal P, Davies M. Oocyte cryopreservation after controlled ovarian hyperstimulation in mosaic Turner syndrome: another fertility preservation option in a dedicated UK clinic. *BJOG* 2010 ; 117 : 234-7.

90. Oktay K, Rodriguez-Wallberg KA, Sahin G. Fertility preservation by ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in a 14 years old adolescent with Turner syndrome mosaicism and impending premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2010 ; 94 : 753.e15-9.

91. Oktay K, Bedoschi G. Oocyte cryopreservation for fertility preservation in postpubertal female children at risk for premature ovarian failure due to accelerated follicle loss in Turner syndrome or cancer treatments. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014 ; 27 : 342-6.

92. King JE, Plamondon J, Counts D, Laney D, Dixon SD. Barriers in communication and available resources to facilitate conversation

about infertility with girls diagnosed with Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016 ; 29 : 185-91.

93. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, *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 : G1-70.

94. Aksglaede L, Garn ID, Hollegaard MV, Hougaard DM, Rajpert-De Meyts E, Juul A. Detection of increased gene copy number in DNA from dried blood spot samples allows efficient screening for Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr* 2012 ; 101 : e561-3.