



Le syndrome de Klinefelter: actualités cliniques et thérapeutiques

Hernan Valdes-Socin¹, Rodolfo Rey², Luc Coppens³, Mauricette Jamar⁴, Vincent Bours⁴, Albert Beckers¹

1. Service d'Endocrinologie, CHU de Liège, ULg

2. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET, FEI, División de Endocrinología, Hospital de Niños R. Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina

3. Service d'Urologie, CHU de Liège, ULg

4. Service de Génétique humaine, CHU de Liège, ULg

En 1942, Harry Klinefelter et collaborateurs décrivent chez neuf hommes un syndrome caractérisé par une gynécomastie, des petits testicules, une aspermatogénèse, la présence de cellules de Leydig et une excrétion augmentée d'hormone folliculostimulante. À la fin des années cinquante, la physiopathologie du syndrome chez ces hommes s'enrichira par la découverte de 47 chromosomes, avec un chromosome X supplémentaire. Le syndrome de Klinefelter est variable d'un point de vue génotypique, puisque 80% des patients expriment de façon homogène un caryotype (47, XXY), 10% des patients présentent une formule variante et les autres 10% sont porteurs d'une mosaïque. De nos jours, le syndrome de Klinefelter représente l'anomalie chromosomique la plus fréquente chez l'homme. On retrouve une prévalence allant de 1/1.000 jusqu'à 1/500 naissances, se traduisant par un hypogonadisme et une infertilité. Certaines séries suggèrent une plus grande prévalence de néoplasies chez ces sujets, tels que le cancer du sein. En ce qui concerne la prise en charge du syndrome de Klinefelter, le traitement par testostérone peut être considéré chez l'adulte lorsque les taux de testostérone sont inférieurs à 10nmol/l (3ng/ml). Des études sont en cours, vis-à-vis des bénéfices cardiométaboliques de l'androgénothérapie au long terme chez ces patients. D'autres études randomisées chez l'enfant Klinefelter tentent de prouver le bénéfice cognitif d'une imprégnation de courte durée et ce chez le garçon avant l'âge de deux ans. Sur le plan de la fertilité, les avancées de la reproduction assistée (microdissection testiculaire et extraction de sperme) ont permis aux hommes avec le syndrome de Klinefelter d'engendrer des enfants. Dans cet article de synthèse, nous présentons quelques avancées dans le diagnostic et la prise en charge de ce syndrome qui, dans sa complexité, ne nous a pas encore dévoilé tous ses secrets.

Histoire du syndrome de Klinefelter (SK)

En 1942, sous la direction de Fuller Albright, Harry Klinefelter (**Figure 1**) et collaborateurs décrivent une série de neuf hommes

avec un nouveau syndrome (1). Ce syndrome est caractérisé par une gynécomastie, des petits testicules, une aspermatogénèse, la présence de cellules de Leydig, une excrétion augmentée d'hormone follicu-

lostimulante et une excrétion réduite de 17-ketostéroïdes (1, 2). Quatorze ans après cette description originale, deux groupes découvrent, de façon indépendante, que les cellules prélevées dans la muqueuse buccale



MÉTABOLISME

Figure 1:
Pr Harry Fitch Klinefelter, Junior
(20 mars 1912 – 20 février 1990).



Entre 1941 et 1942, il fut l'assistant du Pr Fuller Albright, au Massachusetts General Hospital, à Harvard (USA). Un des patients d'Albright présentait un aspect d'eunuque et des petits testicules. Albright lui proposa très généreusement de travailler sur le sujet et d'être le premier auteur de ce travail. Fait curieux, après cette brillante publication de jeunesse, Harry Klinefelter se détourna de l'endocrinologie et poursuivit avec succès une carrière de rhumatologue.

de ces patients contiennent un corpuscule de Barr supplémentaire (3, 4). Par la suite, en 1959, Jacobs et Strong font la première description d'un patient de 24 ans avec des petits testicules, un aspect eunucoïde et une voix «haut perchée» avec un caryotype XXY, établissant l'étiologie génétique du syndrome de Klinefelter (SK) (5).

Mécanismes génétiques du SK

Dans 80% des cas, la présence d'un chromosome X surnuméraire chez les patients avec SK est due à une erreur de ségrégation pendant la première méiose chez l'un des deux parents (Figure 2). La probabilité d'un héritage préférentiellement maternel ou paternel est proche de 50% (6). Des erreurs de ségrégation sont également possibles au

cours de la deuxième méiose maternelle et peuvent donner lieu à un X surnuméraire (7). Par contre, si une erreur intervient, cette fois-ci, chez le père au cours de la deuxième méiose, d'autres caryotypes sont possibles, tels que 45, XO (Syndrome de Turner); 47, XYY ou 47, XXX. Ces trois caryotypes ne font pas partie du syndrome de Klinefelter, bien entendu (7).

Dans 10% des cas, les patients peuvent présenter une formule variée, par exemple 48 XXYY (6, 7).

Dans 10% des cas restants, le caryotype des patients avec SK est une mosaïque comportant des cellules XXY, en association avec une deuxième population cellulaire (le plus souvent XY). Le pourcentage de cellules anormales peut alors varier d'un tissu à l'autre, selon l'origine embryologique des cellules atteintes et leur capacité de prolifération (6, 7).

L'origine parentale du chromosome X surnuméraire influence-t-elle le phénotype du

syndrome de Klinefelter? Plusieurs études suggèrent qu'il n'y a pas de différence significative dans les mesures anthropométriques, dont le volume testiculaire et la longueur du pénis (7). Aucune différence n'est retrouvée en ce qui concerne le bilan hormonal, les troubles du comportement ni encore le développement moteur et cognitif (7). Cependant, des données contradictoires remettent en question ces affirmations. Notamment, pour certains auteurs, l'origine du chromosome X influencerait les caractères schizoïdes (8) et autistiques (9) de ces patients.

Certains gènes qui sont présents dans le chromosome X peuvent, quant à eux, moduler le phénotype du SK. Par exemple, le nombre de triplets CAG dans la séquence du gène AR (*Androgen Receptor*) localisé en Xq11.2–q12, semble inversement corrélé à la longueur du pénis. Le pénis est un organe très androgéno-dépendant: étant donné une même concentration de testostérone, l'efficacité du récepteur aux androgènes est inversement proportionnelle au nombre de

Figure 2:
Caryotype XXY (G-banding).



Figure 3A:
Mitose cellulaire montrant deux chromosomes X (point vert) et un chromosome Y (point rouge).

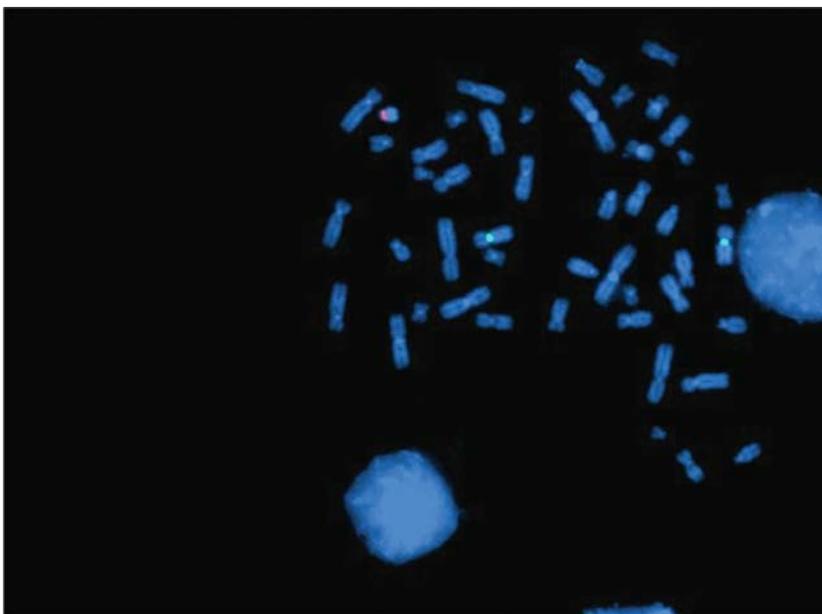
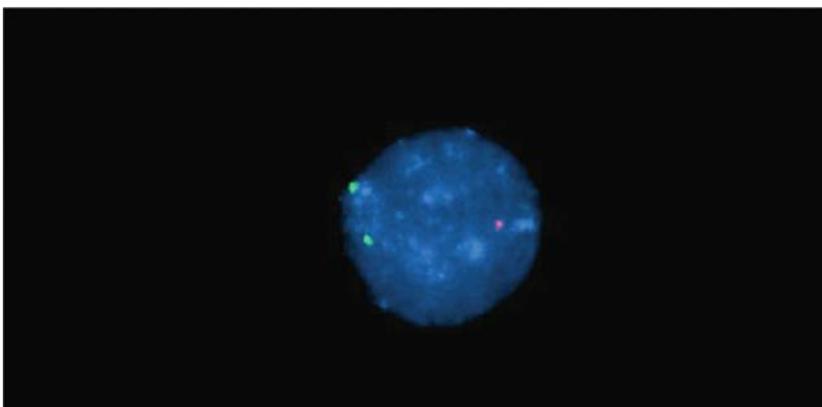


Figure 3B:
Noyau cellulaire montrant deux signaux verts (X) et un signal rouge (Y).



triplets CAG. Un polymorphisme de l'AR se traduirait par des traits différents d'androgénisation et de pilosité entre les patients caucasiens, africains et asiatiques (10). Le gène SHOX (*Short Stature Homeobox*) est également porté par le chromosome X. Le surdosage de SHOX expliquerait chez les enfants avec SK une croissance accélérée dès l'âge de 6 ans, sans qu'un effet hormonal puisse être mis en cause (11). Certains hommes avec un SK présentent un double chromosome X mais également

des microdélétions du chromosome Y, avec notamment des délétions du facteur AZF (*azoospermia factor*). Cette prévalence élevée de microdélétions du chromosome Y n'a pas été confirmée dans de plus larges études (12).

Des nouvelles techniques enrichissent le diagnostic génétique du syndrome de Klinefelter

La mise en évidence d'un double corpuscule de Barr dans les noyaux cellulaires de

ces hommes est un fait historique (3, 4), aujourd'hui abandonné pour des techniques plus modernes, comme la cytogénétique (6). Au CHU de Liège, le diagnostic se fait en combinant le caryotype avec une étude FISH. Les cellules (le plus souvent des lymphocytes du sang périphérique) qui sont prélevées chez le patient sont mises en culture. En présence de colchicine, les cellules sont bloquées en métaphase. Après un choc hypotonique et une série de fixations avec un mélange méthanol-acide acétique, elles sont étalées et colorées en *G-banding* avec une solution de Wright. Cette coloration révèle les bandes caractéristiquement sombres et claires alternées sur les chromosomes. Elle permet, en outre, de visualiser entre autres les autosomes et les chromosomes sexuels (Figure 2).

Le diagnostic cytogénétique doit être complété par une étude en FISH (*Fluorescent In Situ Hybridation*). Cette technique complémentaire utilise des sondes fluorescentes spécifiques de certaines séquences chromosomiques. Le FISH permet de chiffrer une éventuelle mosaïque (XY/XXY), ce qui est intéressant pour le diagnostic et le pronostic du KS (Figure 3A et 3B)

Hypoandrogénie et SK

La gonade masculine se différencie à partir de la sixième semaine de vie intra-utérine, puis migre au niveau intra-abdominal et traverse le canal inguino-scrotal entre les semaines 28 et 40 (13, 14).

La prévalence de la cryptorchidie à la naissance chez les patients atteints de SK n'est pas bien connue. La plus grande étude sur le sujet rapporte que 27% de patients avec Klinefelter ont des antécédents de testicules non descendus *versus* seulement 8% des patients consultant à une clinique d'andrologie (15).



MÉTABOLISME

Chez l'homme normal, il y a trois vagues de proliférations de cellules de Leydig: anténatale, au cours de l'activation postnatale (aussi connue comme «mini-puberté») et lors de la puberté (13, 14).

La production testiculaire d'androgènes est élevée au cours de ces périodes, tandis qu'elle est faible, voire indétectable, au cours de l'enfance (15). Chez le garçon avec SK, la sécrétion de testostérone reste normale jusqu'à la minipuberté (stade 3 de Tanner) (13, 14, 16). Ensuite, la sécrétion de testostérone reste faible et les concentrations de LH sont plus élevées (14, 17, 18), comparativement à des contrôles (**Figure 4**). À l'âge adulte, la testostérone totale peut être normale, normale basse ou franchement abaissée. Le plus souvent, la LH est élevée, suggérant une insuffisance leydigienne. Sur le plan histologique, on peut retrouver chez le nouveau-né et le nourrisson avec SK une hyperplasie des cellules de Leydig, consécutive à l'hyperstimulation par LH. Par contre, l'insuffisance des cellules de Sertoli se retrouve chez ces patients plus tardivement (19, 20).

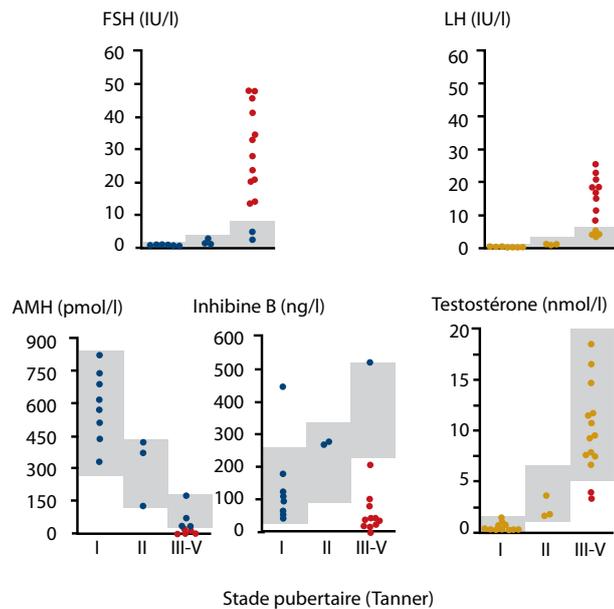
En 2017, à Poitiers, et en collaboration avec d'autres experts, nous avons contribué à élaborer un consensus sur la prise en charge hormonale du syndrome de Klinefelter (21). Les différentes séries adultes démontrent un déficit de testostérone (< 3ng/ml ou < 10nmol/l) qui touche plus de 50% des patients adultes. Nous ne recommandons pas d'androgénothérapie chez l'homme adulte avec Klinefelter ayant une testostérone > 3ng/ml. Par contre, le traitement de l'hypogonadisme sévère (testostérone < 2ng/ml ou 6,9nmol/l) peut se révéler bénéfique vis-à-vis de la sexualité, la qualité de vie et l'ostéoporose. Pour ce qui est de l'androgénothérapie, les mêmes recommandations de surveillance sont d'actualité (surveillance de l'hématocrite, du PSA, etc.), comme pour

un hypogonadisme classique. Le traitement de l'hypogonadisme modéré (2 < testostérone < 3ng/ml ou 6,9 < testostérone

rapie avant de réaliser une TESE (*Testicular sperm extraction*)/ICSI (Injection intracytoplasmique de spermatozoïdes) (25).

Figure 4:

Taux circulants de gonadotrophines, testostérone, hormone anti-Müllérienne et inhibine B chez le garçon prépubère (stade 1 de Tanner) et au cours de la puberté (stades 2-5).



Les zones grisées indiquent les rangs normaux pour chaque stade de Tanner.

Repris de: Bastida MG, et al. Establishment of testicular endocrine function impairment during childhood and puberty in boys with Klinefelter syndrome. Clin Endocrinol 2007;67:863-70. Copyright Blackwell Publishing Ltd, 2007.

< 10nmol/l) peut être considéré si présence d'une symptomatologie évocatrice, tout en évaluant la balance bénéfique/risque vis-à-vis du traitement. Des cas particuliers peuvent être considérés, par exemple lorsqu'il existe une gynécomastie (21). Des études sont en cours, vis-à-vis des bénéfices cardiométaboliques de l'androgénothérapie à long terme chez ces patients (21, 22). D'autres études randomisées chez l'enfant Klinefelter tentent de prouver le bénéfice cognitif d'une imprégnation de courte durée, et ce chez le garçon avant l'âge de deux ans (22, 23). Alors que l'androgénothérapie ne semble pas avoir un effet délétère préalable sur le pronostic de fertilité (24), le débat est persistant sur la nécessité d'interrompre une androgénothé-

Troubles de la fertilité et SK

Dans le testicule du patient avec SK, des cellules germinales souches persistent, qui vont subir progressivement une apoptose jusqu'à la puberté. Déjà à la naissance et pendant l'enfance, les cellules germinales testiculaires sont moins nombreuses. Les études de Rey et ses collaborateurs à Buenos Aires (20) et d'autres études semblables, ont montré que les niveaux d'hormones sertoliennes telles que l'inhibine B et l'hormone anti-müllérienne (AMH), ne sont pas différents aux séries contrôles. Par contre, les cellules de Sertoli des patients 47, XXY subissent une dégénérescence à la puberté (26) (**Figure 4**). Les cellules germinales souches et les spermatogonies sont présentes quoiqu'en

nombre diminué, chez l'enfant. Une étude récente comprenant la réalisation d'une biopsie testiculaire au cours de la période péripubertaire chez 14 adolescents Klinefelter a mis en évidence une accélération de la déplétion germinale au cours de la puberté (27).

Une échographie testiculaire et un examen sénologique sont conseillés chez ces patients (28). Les patients avec SK ont un risque augmenté de développer des tumeurs du sein. En ce qui concerne l'échographie testiculaire, celle-ci peut retrouver des microcalcifications chez presque 20% de patients SK *versus* 0,9 à 9% des hommes asymptomatiques (29). Cependant, l'association entre cancer testiculaire et microcalcifications reste controversée (29). Le choix d'une biopsie testiculaire en vue d'une ICSI, d'une IAD (Insémination Artificielle avec sperme du Donneur) ou d'une demande d'adoption sera laissé à l'appréciation du couple, après information sur le risque éventuel d'échec de la biopsie. En outre, des anomalies chromosomiques imposent, *a priori*, une surveillance renforcée de cette grossesse éventuelle. En Belgique, le dépistage prénatal non invasif (DPNI) permet de repérer les trisomies 21, 13 et 18 chez le bébé à naître. Ce test est remboursé depuis le 1^{er} juillet 2017 pour toutes les femmes enceintes qui souhaitent le faire.

En se basant sur un modèle de souris XXY et le syndrome de Klinefelter humain, il apparaît qu'un environnement testiculaire délétère pourrait favoriser des anomalies de ségrégation des chromosomes (30) et conduire à des aneuploïdies portant sur les autosomes (30, 31).

Une équipe japonaise a démontré récemment qu'il est possible de reprogrammer des fibroblastes de souris XXY et XYY, qui

deviennent à leur tour des cellules souches pluripotentes (32). Ce phénomène de «perte de trisomie» débouche vers des cellules souches pluripotentes XY euploïdes. Ces dernières sont transformées en cellules germinales, redifférenciées à leur tour en spermatozoïdes. Une injection intracytoplasmique de sperme chez ces souris produit des chromosomes normaux et de descendants fertiles. Cette procédure permet également d'obtenir des cellules souches XX, en réussissant, par cette technique, un dimorphisme sexuel, avec comme perspectives de résoudre l'infertilité des patients avec SK (32).

Le syndrome de Klinefelter, dans sa complexité, ne nous a pas encore dévoilé tous ses secrets. Cependant, la recherche dans le domaine de la fertilité avance à grands pas. Ces avancées nous laissent entrevoir, dans un futur proche, des nouvelles perspectives thérapeutiques dans le syndrome de Klinefelter.

Remerciements: Cet article a été conçu dans le cadre de la coopération scientifique entre la Faculté de Médecine de l'Université de Buenos Aires et l'Université de Liège. Les auteurs souhaitent remercier le Fonds Léon Fredericq pour son soutien et pour l'attribution du Prix de la Fondation Jaumain 2017. Madame Gatzweiler a relu le manuscrit et nous lui restons redevables.

Références

- Klinefelter F Jr, Reifenstein EC Jr, Albright F. Syndrome characterized by gynaecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism, and increased excretion of follicle stimulating hormone, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1942;2(11):615-27.
- Klinefelter HF. Klinefelter's syndrome: historical background and development, *Southern Medical Journal* 1986;79(9):1089-93.
- Bradbury JT, Bunge RG, Boccabella RAJ Chromatin test in Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol* 1956;16:689.
- Riis P, Johnsen SG, Mosbeck J. Nuclear sex in Klinefelter's syndrome *Lancet* 1956;1:962.
- Jacobs PA, Strong A. Case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *J. A. Nature* 31;183(4657):302-3.
- Thomas NS, Hassold TJ. Aberrant recombination and the origin of Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update* 2003;9(4):309-17.
- Tartaglia N, Ayari N, Howell S, D'Espagnier C, Zeitler P. 48, XYY, 48, XXXY and 49, XXXXY syndromes: not just variants of Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr* 2011;100(6):851-60.
- Bruining H, Swaab H, Kas M, Van Engeland H. Psychiatric characteristics in a self-selected sample of boys with Klinefelter syndrome. *Pediatrics* 2009;123:e865-70.
- Pasqualini RQ, Vidal G, Bur GE. Psychopathology of Klinefelter syndrome: review of 31 cases. *Lancet* 1957;27;273(6987):164-7.
- Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J, Schüring AN, Nieschlag E. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46,XX male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3458-65.

- Akslae L, Skakkebaek NE, Juul A. Abnormal sex chromosome constitution and longitudinal growth: serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, luteinizing hormone, and testosterone in 109 males with 47, XXY, 47, XYY, or sex-determining region of the Y chromosome (SRY)-positive 46, XX karyotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(1):169-7.
- Simoni M, Tüttelmann F, Gromoll J, Nieschlag E. Clinical consequences of microdeletions of the Y chromosome: the extended Münster experience. *Reprod Biomed Online*. 2008;16(2):289-303.
- Rey RA, Gottlieb S, Pasqualini T, Bastida MG, Grinspon RP, Campo SM, Bergada I. Are Klinefelter boys hypogonadal? *Acta Paediatrica* 2011;100:830-8.
- Bastida MG, Rey RA, Bergada I, Bedecarra P, Andreone L, del Rey G et al. Establishment of testicular endocrine function impairment during childhood and puberty in boys with Klinefelter syndrome. *Clin Endocrinol* 2007;67:863-70.
- Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:192-20.
- Pacenza N, Pasqualini T, Gottlieb S, Knoblovits P, Costanzo P, Stewart Usher J, Rey RA, Martinez MP, Aszpis S. Clinical Presentation of Klinefelter's Syndrome: Differences According to Age. *International Journal of Endocrinology* 2012;vol. 2012, Article ID 324835, 6 pages. doi:10.1155/2012/324835.
- Akslae L, Petersen JH, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A. High normal testosterone levels in infants with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007;157:345-50.
- Ratcliffe SG, Read G, Pan H, Fear C, Lindenbaum R, Crossley J. Prenatal testosterone levels in XXY and XYY males. *Horm Res* 1994;42:106-9.
- Gottlieb S, Rey RA, Malozowski S. Klinefelter syndrome and cryptorchidism. *JAMA* 2009 8;301(14):1436-7.
- Grinspon RP, Rey RA. Anti-müllerian hormone and sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediatr* 2010;73(2):81-92.
- Valdes-Socin H, Courtillot C, Plotton I, Young J. Consensus sur l'utilisation des androgènes dans le syndrome de Klinefelter. 34^e Congrès de la Société Française d'Endocrinologie. 11-14 octobre, Poitiers. *Annales d'Endocrinologie* 2017 (abstract book).
- Davis SM, Cox-Martin MG, Bardsley MZ, Kowal K, Zeitler PS, Ross JL. Effects of Oxandrolone on Cardio-metabolic Health in Boys With Klinefelter Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;1;102(1):176-84.
- Ross JL, Kushner H, Kowal K, Bardsley M, Davis S, Reiss AL, Tartaglia N, Roeltgen D. Androgen Treatment Effects on Motor Function, Cognition, and Behavior in Boys with Klinefelter Syndrome. *J Pediatr*. 2017;185:193-9.
- Davis SM, Cox-Martin MG, Bardsley MZ, Kowal K, Zeitler PS, Ross JL. Effects of Oxandrolone on Cardio-metabolic Health in Boys with Klinefelter Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;1;102(1):176-184.
- Plotton I, Giscard d'Estaing S, Cuzin B, Brosse A, Benchaib M, Lornage J, Ecochard R, Dijoud F, Lejeune H; FERTIPRE-SERVE group. Preliminary results of a prospective study of testicular sperm extraction in young versus adult patients with nonmosaic 47, XXY Klinefelter syndrome. *Clin Endocrinol Metab* 2015;100(3):961-7.
- Corona G, Pizzocaro A, Lanfranco F, et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2017 1;23(3):265-75.
- Akslae L, Wikstro'm 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.
- Wikstrom AM, Dunkel L, Wickman S, et al. Are adolescent boys with Klinefelter syndrome androgen deficient? A longitudinal study of finnish 47,XXY boys. *Pediatr Res* 2006;59:854-9.
- Mocarbel Y, Arévalo de Cross G, Lebrethon MC, Thiry A, Beckers A, Valdes-Socin H. Craniopharyngioma and Klinefelter syndrome during the pubertal transition: A diagnostic challenge. *Arch Argent Pediatr* 2017;1;115(2):e104-e107.
- Accardo G, Vallone G, Esposito D, et al. Testicular parenchymal abnormalities in Klinefelter syndrome: a question of cancer? Examination of 40 consecutive patients. *Asian J Androl* 2015;17(1):154-8.
- Hennebicq S, Pelletier R, Bergues U, et al. Risk of trisomy 21 in offspring of patients with Klinefelter's syndrome. *The Lancet* 2001;357(2):104-43.
- Mroz K, Hassold TJ, Hunt PA. Meiotic aneuploidy in the XXY mouse: evidence that a compromised testicular environment increases the incidence of meiotic errors. *Hum Reprod* 1999;14:1151-6.
- Takayuki Hirota, Hiroshi Ohta, Benjamin E, et al. Fertile offspring from sterile sex chromosome trisomic mice. *Science* 2017;357(6354):932-5.