

SUIVI DES PATIENTS AVEC UN SYNDROME DE KLINEFELTER À L'ÂGE ADULTE, EN DEHORS DE LA PRISE EN CHARGE DE LA FERTILITÉ

par **Sandra LESVEN** et **Véronique KERLAN** (Brest)

■ Le syndrome de Klinefelter est l'anomalie chromosomique la plus fréquente chez les hommes. Les patients atteints de ce syndrome se caractérisent par la présence de petits testicules, un hypogonadisme hypergonadotrophique, une grande taille. De plus, il existe chez ces patients des comorbidités qu'il est important de connaître et de savoir dépister comme le risque plus important de diabète et syndrome métabolique, d'ostéoporose, de maladies thromboemboliques, de cancer du sein ou de maladies autoimmunes. Le diagnostic du syndrome de Klinefelter est difficile en raison de la variabilité phénotypique, qui peut être expliquée par des facteurs génétiques et seul un quart des patients serait dépisté. Le suivi de ces patients doit être non seulement endocrinologique avec un suivi biologique adapté mais aussi multidisciplinaire. Le but de cette mise au point est 1) de présenter les données d'épidémiologie du syndrome de Klinefelter sur la prévalence et les comorbidités 2) de présenter les différentes hypothèses physiopathologiques sur lien entre génétique et phénotype 3) d'aborder les comorbidités plus fréquemment associées : risque cardiovasculaire (composition corporelle, syndrome métabolique, diabète, maladie thrombo-embolique), ostéoporose, troubles psychiatriques et troubles de l'autoimmunité, thème novateur dans le domaine du syndrome de Klinefelter 4) de discuter du moment de l'introduction du traitement. Les problèmes liés à la fertilité ne seront pas abordés.

Mots-clé : syndrome de Klinefelter, suivi, ostéoporose, auto-immunité, diabète, traitement.

En 1942, Harry F. Klinefelter décrit pour la première fois le syndrome de Klinefelter associant une gynécomastie, des testicules de petite taille, une absence de spermatogenèse et une augmentation de la FSH (1). C'est en 1959 que ce syndrome est expliqué par la présence d'un chromosome X surnuméraire (2). Le syndrome de Klinefelter (KS) est l'anomalie chromosomique la plus fréquente chez les hommes. D'après Groth *et al.*, la prévalence estimée est de 150 cas de KS pour 100 000 naissances de nourrissons de sexe masculin, soit 1 cas pour 500 naissances (3). Cette prévalence varie selon les régions et la méthode utilisée pour obtenir le taux de prévalence : ainsi en Australie, une étude récente indique une prévalence plus élevée de 223 cas pour 100 000 naissances (4) ; en France, l'étude de Gruchy *et al.*, se basant sur des diagnostics prénataux, trouve une prévalence de 188 cas pour 106 000 naissances (5). En raison d'un phénotype très variable et parfois pauvre, de nombreux patients ne sont pas diagnostiqués. Dans la cohorte danoise, les auteurs estiment en effet que seul un quart des hommes adultes présentant un KS sont diagnostiqués et seuls 10 % des patients sont diagnostiqués avant la puberté (6). Le diagnostic de ces patients serait pourtant très utile pour leur proposer un suivi adéquat.

DIAGNOSTIC CLINIQUE

Le phénotype classique d'un patient porteur d'un KS inclut la présence de petits testicules (inférieurs à 6 ml), une gynécomastie bilatérale, un hypogonadisme, une grande taille et une infertilité. Durant l'enfance, les petits garçons présentent souvent un retard dans le développement du langage oral, des difficultés d'apprentissage et des troubles du comportement, qui peuvent amener au diagnostic. L'accélération de la vitesse de croissance entre 4 et 8 ans, liée à une augmentation de la taille des jambes, contribue à la taille supérieure à la moyenne observée chez les patients atteints de KS. Le Tableau 1 résume les anomalies que peuvent présenter les patients porteurs d'un KS. Le diagnostic peut être porté à l'âge adulte devant une gynécomastie ou une infertilité. En effet, le KS est retrouvé chez 11% des patients porteurs d'une azoospermie et chez 4 % des hommes infertiles (7). C'est la palpation des testicules qui peut permettre alors de faire le diagnostic. En effet, les patients atteints de KS ont dans 95 % des cas des testicules petits et de consistance ferme. Chez les patients de l'étude de Lanfranco *et al.*, le volume testiculaire moyen mesuré par échographie est de 5,5 ml (le volume moyen chez un homme est d'environ 18 ml par testicule). D'après Lanfranco *et al.*, le volume testiculaire est le signe clinique le plus sensible pour le diagnostic (8).

Sur le plan histologique, dès 1942, Klinefelter décrit une atrophie et une hyalinisation des tubes séminifères (1). La dégénérescence des cellules germinales débute dès l'enfance pour progresser régulièrement avec une accélération durant la puberté et l'adolescence, avec pour conséquence une fibrose et une hyalinisation extensive des tubes séminifères et une hyperplasie du tissu interstitiel chez l'adulte (9).

Sur le plan biologique, 80% des patients atteints d'un KS présentent un hypogonadisme à l'âge adulte (8). Pendant l'enfance, avant la puberté, les taux de FSH, LH, testostérone et d'inhibine B sont normaux. Au début de la puberté, une augmentation normale des taux de testostérone, d'INSL3 (*INSulin-Like factor 3*, un peptide hormonal sécrété de façon LH dépendante par les cellules de Leydig) et d'inhibine B est observée. Mais au milieu de la puberté, les taux de testostérone n'augmentent plus, se stabilisent pour rester au plateau à la limite inférieure de la normale. Ces taux de testostérone apparaissent suffisants pour permettre la progression de la puberté et des caractères sexuels secondaires. Les taux d'inhibine B diminuent rapidement et deviennent indétectables dès la fin de la puberté chez la majorité des patients atteints de KS (9). Les taux d'estradiol au début de la puberté sont très élevés chez les patients avec un KS, de façon indépendante de la présence ou non d'une gynécomastie (10). Chez l'adulte, on retrouve un profil d'hypogonadisme hypergonadotrophique : les taux des gonadotrophines LH et FSH sont augmentés et le taux de testostérone totale est inférieur à la normale dans 65 à 85 % des cas (8), mais il peut être normal. Les taux d'estradiol et de SHBG peuvent être, selon les études supérieurs à la normale (8) ou non (11), tandis que l'inhibine B est le plus souvent indosable (12). Il faut donc rappeler que tout patient ayant une infertilité et des petits testicules doit avoir une exploration hormonale et un caryotype, même si le taux de testostérone est normal.

Tableau 1 : **Anomalies présentées par les patients atteints de syndrome de Klinefelter**
[d'après Growth (3)]

Anomalies	Fréquence (%)
Infertilité	91-99
Petits testicules (< 6 ml)	> 95
Augmentation des gonadotrophines	> 95
Azoospermie	> 95
Difficultés d'apprentissage (enfants)	> 75
Diminution du taux de testostérone	63-85
Pilosité faciale faible	60 - 80
Pilosité pubienne faible	30 - 60
Gynécomastie (adolescents, adultes)	38 - 75
Retard de langage	40
Taille augmentée	30
Adiposité abdominale	50
Syndrome métabolique	46
Ostéopénie	5 - 40
Diabète de type 2	10-39
Cryptorchidie	27-37
Petite taille du pénis	10 -25
Troubles psychiatriques	25
Malformations congénitales, fente palatine, hernie inguinale	18
Ostéoporose	10
Prolapsus valve mitrale	0 - 55
Cancer du sein	Augmentation du risque (50 fois)
Tumeur médiastinale	Augmentation du risque (500 fois)
Fractures	Augmentation du risque (2 - 40 fois)
Lupus érythémateux	Augmentation du risque (14 fois)

GÉNÉTIQUE

La majorité des patients (80 à 90 %) présentant un KS portent le caryotype classique XXY, mais il peut également s'agir d'une mosaïque (47 XXY/46 XY), de variants avec plusieurs X (48 XXXY, 48 XXYY, 49 XXXY) ou d'anomalies structurelles du chromosome X (isochromosome X ...). Le KS peut être détecté aisément par l'analyse de cellules buccales à la recherche d'un corpuscule de Barr, correspondant au X surnuméraire inactivé mais le gold standard reste le caryotype d'une métaphase de cellules lymphocytaires du sang périphérique. Des méthodes plus récentes, comme le FISH (*Fluorescence In Situ Hybridation*) peuvent être très utiles pour détecter des mosaïques par l'analyse de plusieurs noyaux en interphase (13). Le chromosome surnuméraire peut également être détecté par PCR quantitative (qui détermine le nombre de copies d'un ARN spécifique par cellule ou

par unité de masse d'un tissu) du gène AR (*Androgen Receptor*), ce qui permet de réduire le temps et le coût de la culture cellulaire (13).

La physiopathologie et le lien entre la présence du chromosome X surnuméraire et le phénotype restent encore flous. Comme chez les femmes, l'un des deux chromosomes X est inactivé, et c'est la présence de gènes non inactivés provenant du chromosome X surnuméraire qui pourrait expliquer le phénotype : il existerait un effet « gène dose » (3). Plusieurs gènes présents sur le chromosome X ont ainsi été étudiés. Le gène SHOX (*Short stature HomeobOX*) situé sur le bras court du chromosome X semble ainsi être impliqué dans la grande taille et l'accélération de croissance dès la petite enfance, présentée par les patients porteurs de KS. Ce gène, codant pour un facteur de transcription exprimé au cours du développement du squelette, est également impliqué dans la petite taille des patientes porteuses du syndrome de Turner. L'haplo-insuffisance de ce gène, lié à l'absence du chromosome X dans ce cas, pourrait être à l'origine de la petite taille de ces patientes (13). Le rôle de l'origine maternelle ou paternelle du chromosome surnuméraire dans l'expression des signes présentés par les patients porteurs de KS est controversé : selon certains auteurs, l'origine paternelle du chromosome X surnuméraire pourrait être impliquée dans les troubles du développement neuro-psycho-moteur présentés par certains patients (14) mais plusieurs études n'ont pas trouvé de différence selon l'origine maternelle ou paternelle du chromosome X surnuméraire. Le gène AR, contribuerait également à certains traits phénotypiques des patients atteints de KS, par 2 phénomènes présents sur ce gène : l'influence de la méthylation de l'ADN et le polymorphisme du nombre de triplets CAG présents sur l'exon 1 de ce gène. Zitzmann *et al.* ont ainsi mis en évidence une corrélation positive entre le nombre de triplets et le poids de 77 patients porteurs d'un KS (15). Le nombre de triplets sur ce gène pourrait également être impliqué dans la présence de la gynécomastie et de petits testicules. La présence d'une inactivation asymétrique du chromosome X surnuméraire, définie par un rapport de 80 % pourrait également jouer un rôle dans le phénotype des patients (13).

MORTALITÉ/MORBIDITÉ

Il est important de dépister les patients atteints de KS pour leur traitement et le suivi des comorbidités qu'ils présentent. Selon la cohorte danoise, l'espérance de vie des patients atteints d'un KS est réduite de 1,5 à 2 ans par rapport à la population générale, à cause de l'augmentation de la mortalité liée à la présence de pathologies métaboliques (diabète de type 2, syndrome métabolique), de pathologies thrombo-emboliques et d'une augmentation des cancers (3). Dans la cohorte britannique qui a suivi 3518 hommes atteints de KS, le taux de mortalité standardisé (= *Standardized Mortality Ratio* ou = SMR correspondant au ratio du nombre observé de patients décédés sur le nombre attendu de patients décédés) est élevé pour les cancers du sein (SMR = 57,8), les lymphomes non hodgkiniens (SMR = 3,5). Le taux de mortalité standardisé pour le cancer du sein est particulièrement élevé parmi les patients qui présentent une mosaïque (SMR=222,8) (16). Dans la cohorte danoise de Hasle, les résultats publiés en 1995 ne retrouvaient pas cette augmentation du risque de cancer du sein chez les patients atteints de KS mais mettaient en évidence une augmentation du risque de tumeurs médiastinales, en particulier chez l'enfant et le jeune adulte (17).

Ces différents éléments montrent bien l'importance du suivi clinique des patients porteurs de KS, avec une palpation de la gynécomastie, et la nécessité d'une mammographie ou d'une échographie si besoin, en particulier chez les patients porteurs d'une mosaïque.

COMPOSITION CORPORELLE

Plusieurs études cliniques mettent en évidence une modification de la composition corporelle chez les patients porteurs d'un KS. Dans une étude clinique comparant 70 patients atteints d'un KS et un groupe contrôle apparié sur l'âge, Bojesen *et al.* trouvent chez les patients porteurs d'un KS un tour de taille significativement plus élevé (109 cm vs 92 cm) et un excès de graisse tronculaire de 8% par comparaison au groupe contrôle (18). Ishikawa a également mis en évidence une obésité abdominale chez les patients présentant un KS (19). D'après Aksglaede, cette augmentation de la masse grasse débute avant la puberté. Chez 24 garçons d'âge prépubertaire atteints d'un KS, Aksglaede *et al.* ont mis en évidence une augmentation significative de la masse grasse, mesurée par absorptiométrie biphotonique (DEXA) par comparaison à un groupe témoin, sans différence sur l'index de masse corporelle, le poids ou la masse grasse (20). D'après Bojesen, les adultes atteints de KS auraient également une masse musculaire plus faible, associée à une diminution de la force musculaire et une diminution de la consommation d'oxygène par les muscles (21).

Au vu de ces données, il apparaît donc important de vérifier annuellement non seulement le poids mais aussi le tour de taille.

SYNDROME MÉTABOLIQUE ET DIABÈTE

Le risque relatif de développer un diabète de type 2 est élevé (risque multiplié par 5 par rapport à la population générale chez les patients porteurs d'un KS) (18). Dans une étude portant sur 71 patients, Bojesen a mis en évidence un syndrome métabolique (selon la définition NCEP/ATPIII : glycémie à jeun > 6,1 mmol/l, HDL cholestérol < 1 mmol/l, pression artérielle > 130/85 mmHg ou prise d'un traitement anti-hypertenseur, tour de taille > 102 cm) chez 44 % des patients, versus 10 % dans le groupe contrôle. L'insulinémie à jeun a été retrouvée significativement plus élevée (22) et l'insulinosensibilité, mesurée par l'index HOMA, plus basse chez les patients atteints de KS (18). Ishikawa *et al.* ont retrouvé des données similaires avec un taux de LDL cholestérol augmenté, un taux de HDL cholestérol abaissé et une augmentation du tour de taille chez 34 % des patients atteints de KS (19). Ce syndrome métabolique peut apparaître dès l'enfance. En effet, Bardsley *et al.* ont mis en évidence un syndrome métabolique chez 7 % de garçons prépubertaires porteurs d'un KS et 37 % de ces patients avaient une augmentation du LDL cholestérol, 24 % une insulino-résistance (23).

En 1969, Nielsen décrivait déjà une prévalence importante (39%) du diabète dépisté par hyperglycémie orale provoquée dans une étude chez 31 patients atteints de KS (24). Une étude rétrospective sur 39 patients publiée en 2012 retrouve des résultats similaires avec une prévalence du diabète de 20,5 % (25). Les études épidémiologiques danoises et britanniques montrent également une augmentation du risque de décéder d'un diabète

avec un risque relatif de 1,6 et un SMR de 5,8. Pour les patients atteints de KS, le risque relatif d'être hospitalisé pour un diabète de type 2 est de 3,71 (26).

L'une des hypothèses physiopathologiques pouvant expliquer l'association entre diabète de type 2 et le KS est l'hypogonadisme. En effet, des études transversales ont montré une relation inverse entre le taux de testostérone plasmatique et l'insulinorésistance (27). D'autre part, le diabète est fréquent chez les patients hypogonadiques, et inversement, l'hypogonadisme est plus fréquent chez des hommes de caryotype normal présentant un diabète de type 2 (3). Dans une revue et méta-analyse de la littérature, Ding *et al.* trouvent un taux de testostérone significativement plus bas chez les patients diabétiques de type 2 après ajustement sur l'âge, l'IMC, le rapport taille/hanche alors qu'un taux de testostérone élevé est associé à un moindre risque de diabète de type 2 (28). La modification corporelle avec la présence d'une obésité abdominale et d'une augmentation de la masse grasse observée (18) chez les patients atteints de KS peuvent également contribuer à l'apparition d'un diabète de type 2. D'autres facteurs semblent également intervenir : par comparaison à un groupe de patients présentant un hypogonadisme hypogonadotrope, la prévalence du diabète reste significativement plus élevée chez les patients présentant un KS (20,5 % chez les patients avec un KS versus 5 % chez les patients du groupe hypogonadisme hypogonadotrope). Des facteurs génétiques pourraient intervenir (surexpression de gènes du chromosome X, polymorphisme des triplets CAG sur le gène du récepteur aux androgènes...). Par ailleurs, le mode de vie, avec une activité physique moindre et une moins bonne insertion sociale pourrait être un facteur favorisante.

Plusieurs études semblent indiquer un effet favorable du traitement substitutif par testostérone sur la composition corporelle. Ainsi, un hypogonadisme induit volontairement chez 61 hommes jeunes suivi d'un traitement par testostérone montre une augmentation dose dépendante de la masse maigre, alors que la masse grasse est corrélée de façon inverse avec la dose de testostérone (29). D'après Yialamas *et al.*, l'arrêt du traitement substitutif entraînerait une détérioration de l'insulino-sensibilité en seulement 14 jours chez les patients atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope (30).

Dans l'étude de Bojesen, il existe une tendance à une réduction de la masse grasse tronculaire, du taux de cholestérol total, du taux de glycémie à jeun chez les patients atteints de KS traités par testostérone par comparaison à ceux qui n'ont pas de traitement (18).

Ces différents éléments justifient le dépistage du syndrome métabolique et du diabète de type 2 chez les patients porteurs de KS avec, de façon annuelle, le dosage de la glycémie à jeun et, de l'hémoglobine glyquée, la réalisation d'un bilan lipidique conduisant si besoin au traitement des anomalies dépistées.

OSTÉOPOROSE

Chez l'homme, l'ostéoporose est dépistée par la densité minérale osseuse (DMO) mesurée par ostéodensitométrie ; elle est définie par un T-score inférieur à $-2,5$ DS (déviation standard), et l'ostéopénie par un T-score entre -1 et $-2,5$ DS. Chez l'homme jeune, le Z-score peut être utilisé pour le diagnostic de l'ostéoporose : un Z-score inférieur à -2 DS définit l'ostéoporose (31). Les patients atteints d'un KS sont à haut risque de développer

une ostéoporose et de présenter des fractures liées à l'ostéoporose. Dans la cohorte britannique, le taux de mortalité standardisé est de 39,4 pour les décès par fractures du fémur (32). Le syndrome de Klinefelter est associé à une diminution de la masse osseuse dans 25 à 48 % des cas, liée à une diminution de la formation osseuse et une augmentation de la résorption osseuse (33). Le taux annuel de diminution de la masse osseuse chez les patients présentant un KS a été calculé de 1,28 +/- 0,53 % au niveau lombaire et de 1,03 +/- 0,43 % au niveau du col fémoral (34). L'hypogonadisme présent chez les patients porteurs de KS peut en partie expliquer ce phénomène. En effet, la testostérone régule le métabolisme osseux indirectement par l'aromatization en estrogènes et directement par action sur le récepteur des androgènes des ostéoblastes (35). L'effet de la testostérone est particulièrement important au moment de la puberté pour obtenir le pic de masse osseuse. Les enfants présentant un KS ont une densité minérale osseuse normale (20) : c'est le déficit de production de testostérone au moment de la puberté qui représente le plus important risque d'ostéoporose. Plusieurs études montrent qu'un traitement substitutif débuté avant 20 ans peut permettre d'atteindre une masse osseuse normale (36). L'hypogonadisme n'est pas le seul facteur de risque pour l'ostéoporose : en effet, des patients atteints de KS avec un taux de testostérone normal peuvent également avoir une diminution de la masse osseuse (37). Le taux de testostérone n'a pas été retrouvé comme un facteur prédictif de la densité minérale osseuse (21) et la DMO ne se normalise pas toujours après la mise en place du traitement substitutif (38). La responsabilité des gènes du chromosome X non inactivé pourrait expliquer l'absence de normalisation de la masse osseuse par la testostérone. Le taux de vitamine D joue également un rôle : Stepan *et al.* ont ainsi montré que les taux de 25-OH vitamine D et de 1-25 OH vitamine D étaient inférieurs à la normale chez les patients atteints de KS (34). Le rapport défavorable masse grasse/ masse maigre pourrait également être un facteur prédisposant à l'ostéoporose chez les patients atteints par un KS. Enfin, les modifications de l'expression du récepteur des androgènes par différents mécanismes (polymorphisme des triplets CAG sur l'exon 1, l'inactivation aléatoire du chromosome X surnuméraire...), et le taux bas d'INSL3 pourraient également participer au risque d'ostéoporose chez ces patients (35). Un travail réalisé par Ferlin *et al.* ne retrouve cependant pas d'association entre le polymorphisme de CAG du gène du récepteur des androgènes et le phénotype de masse osseuse (39).

Il apparaît donc important chez les patients atteints de KS de vérifier le taux de 25 OH vitamine D et de calcium et de mettre en place une substitution en cas de carence vitamino-calcique, de vérifier régulièrement la masse osseuse (tous les 2 à 5 ans si le taux de testostérone est normal, et tous les 2 ans en cas de taux de testostérone bas selon Ferlin *et al.*), de mettre en place les règles hygiéno-diététiques habituelles (arrêt du tabac, exercice physique, consommation raisonnable d'alcool). Un traitement substitutif androgénique peut être préconisé en cas de taux de testostérone bas ; un traitement par biphosphonate peut être également discuté en cas de DMO basses, en conformité avec les AMM.

PATHOLOGIES CARDIO-VASCULAIRES

Les pathologies thrombo-emboliques sont plus fréquentes chez les patients atteints de KS. D'après Campbell *et al.*, l'incidence des thromboses veineuses profondes est de 22,8 cas pour 10 000 chez les patients atteints de KS âgés de 30 à 70 ans versus 4 cas pour 10 000 dans la population générale (40). Ces données ont été confirmées dans la cohorte danoise avec un risque relatif de 5,29 pour les thromboses veineuses profondes, 3,60 pour

les embolies pulmonaires. Le risque relatif d'infarctus du myocarde est de 1,71 dans la cohorte danoise (26). L'augmentation du risque thrombo-embolique serait expliqué par une hypofibrinolyse liée au déficit androgénique. Le surpoids pourrait également jouer un rôle (8).

Sur le plan valvulaire, les cohortes danoises et britanniques n'ont pas mis en évidence de sur-risque de pathologies mitrales ou autres. Il n'y a donc pas d'indication à la réalisation systématique d'une échographie cardiaque (26).

TROUBLES PSYCHIATRIQUES

Dans les années 1960, une augmentation de la prévalence du KS avait été retrouvée dans les prisons et les instituts psychiatriques, et une augmentation du taux de criminalité, en particulier sexuelle, avait été rapportée que ce soit dans la cohorte britannique ou dans la cohorte danoise (3). Ces études ont été critiquées en raison du biais de recrutement chez des patients institutionnalisés. En 2012, les danois ont étudié le taux de criminalité dans leur cohorte de 1000 hommes atteints de KS en comparaison avec un groupe contrôle de 100 000 hommes, appariés sur l'âge : le taux de condamnation était significativement plus élevé dans le groupe d'hommes porteurs d'un KS que dans le groupe contrôle (risque relatif = 1,42) mais après ajustement sur les données socio-économiques, ce risque relatif est de 1,05. Le risque relatif de condamnation pour crime sexuel reste significativement plus élevé dans le groupe KS après ajustement sur les données socio-économiques (41).

Les fonctions neuro-psychologiques sont variables chez les garçons et les hommes atteints de KS. Sur le plan cognitif, plusieurs études montrent une distribution normale des scores de QI mais avec une légère déviation vers la gauche de la courbe (42). Les patients atteints de KS peuvent présenter des difficultés dans le domaine du langage, jusqu'à 70 à 80 % des cas (42), avec un retard dans le développement du langage, des difficultés d'apprentissage de la lecture, entraînant souvent le recours à un orthophoniste (3). D'autres problèmes ont également été mis en évidence dans les fonctions exécutives, la « mémoire de travail ». Les capacités visuelles et spatiales sont décrites comme normales chez les patients atteints de KS. Mais de nombreux patients atteints de KS ne sont pas affectés par ces problèmes cognitifs ou comportementaux, et peuvent mener à bien une vie sociale et professionnelle normale.

Ici, aussi il existe un effet positif du traitement androgénique sur le comportement, l'énergie, le bien-être et les capacités d'apprentissage décrits dans différentes études (43).

AUTO-IMMUNITÉ

Les pathologies auto-immunes, en particulier rhumatologiques, seraient plus fréquentes chez les hommes porteurs de KS par rapport à la population masculine générale. Plusieurs cas de lupus érythémateux diffus (LED) ont été rapportés chez les patients porteurs de KS. Dans une population de 213 patients présentant un LED, Scofield *et al.*, ont trouvé 5 patients porteurs d'un KS. D'après ces auteurs, la prévalence du KS est 14 fois plus élevée chez les patients qui ont un LED (44). D'autres pathologies rhumatologiques auto-immunes ont également été rapportées de façon plus fréquentes chez les patients porteurs de KS, comme la polyarthrite rhumatoïde, par rapport à une population contrôle. Certains

auteurs attribuent cette fréquence plus élevée des pathologies auto-immunes à un effet gène-dose sur le chromosome X, lié à la présence d'un chromosome X surnuméraire (45). L'hypogonadisme des patients avec un KS pourrait jouer un rôle. En effet, des études sur des modèles animaux ont montré que l'administration d'androgènes diminue le développement des maladies auto-immunes (46). D'après ces études, les androgènes auraient des effets centraux en agissant sur le thymus, entraînant une apoptose des thymocytes et une atrophie du thymus (47). Les androgènes jouent également un rôle dans la production des cytokines en augmentant la traduction et la production de TGF beta et en régulant de façon négative la production d'INF gamma. D'autre part, quelques cas cliniques rapportent une amélioration clinique et une diminution du titre des anticorps antinucléaires après mise en place d'un traitement substitutif androgénique chez des patient avec KS (48, 49). D'autres associations avec des pathologies auto-immunes ont également été décrites comme le diabète de type 1 ou les maladies auto-immunes thyroïdiennes (26).

TRAITEMENT

La prise en charge des patients atteints d'un KS diagnostiqué avant l'âge adulte doit être multidisciplinaire associant endocrino-pédiatres et endocrinologues d'adultes et d'autres intervenants comme les psychologues, les orthophonistes, en particulier dans l'enfance si cela est nécessaire. Une discussion avec le patient et ses parents permet également d'aborder les différentes options concernant la fertilité.

Selon les équipes, le traitement substitutif peut être débuté entre le milieu et le début de la puberté, ou quand les symptômes de l'hypogonadisme apparaissent. Ainsi, dans une revue de la littérature, Groth *et al.* conseillent de débiter le traitement substitutif androgénique au début de la puberté, quand la LH et la FSH commencent à augmenter pour assurer un bon développement des caractères sexuels secondaires, l'atteinte du pic de masse osseuse, et un bon développement musculaire. Le traitement substitutif pendant la puberté chez les patients atteints d'un KS permettrait d'augmenter l'énergie et l'endurance, d'améliorer l'humeur, la concentration et les relations avec les autres (50). Chez les hommes jeunes, Wang *et al.* ont montré que le traitement substitutif avait un impact positif sur le ratio masse grasse/masse maigre, la masse et la force musculaire mais aussi l'activité sexuelle et l'humeur (51).

Cependant, il existe un débat sur ce traitement précoce. Certaines études effectuées chez des patients présentant un hypogonadisme d'étiologies variables, ont montré qu'il pourrait entraîner un effet délétère sur la fertilité en particulier sur la spermatogenèse focale. D'après McLahan *et al.*, la testostérone peut entraîner une inhibition de la maturation des spermatogonies au cours de la spermatogenèse (52). La diminution du taux de récupération du sperme chez les patients avec un KS ayant reçu auparavant de la testostérone serait un argument contre la mise en place systématique d'un traitement précoce par la testostérone chez les hommes atteints de KS. Dans une étude portant sur 42 hommes atteints de KS, le taux de TESE/ICSI (*TEsticular Sperm Extraction/IntraCyttoplasmic Sperm Injection*) positive, était plus faible (1/5 = 20 %) chez les 5 patients qui ont reçu un traitement substitutif contre 69 % des patients (29/42) dans l'ensemble de l'étude. Le très faible effectif ne permet pas de conclure de manière absolue (53).

Des effets positifs sur le plan osseux et métabolique du traitement ont été décrits plus haut.

Ce traitement est à maintenir le plus longtemps possible pour prévenir l'apparition d'une ostéoporose, d'un syndrome métabolique et du diabète mais il n'existe pas d'essai clinique randomisé sur les données du traitement par testostérone valable chez les patients atteints de KS.

Chez les patients âgés hypogonadiques, une étude a montré que le traitement substitutif aurait des effets positifs sur l'orientation temporo-spatiale et la mémoire (54). Mais chez les personnes plus âgées, il est également important de surveiller le PSA dans le cadre du dépistage du cancer de la prostate.

Pour Groth *et al.*, le but du traitement est de normaliser la LH en obtenant un taux de testostérone dans la moyenne, ce qui n'est pas toujours facile en raison de l'augmentation de l'hématocrite.

Si le traitement substitutif des patients atteints de KS apparaît nécessaire à partir du milieu de la puberté, des études contrôlées, randomisées sont nécessaires pour affirmer le bénéfice d'un traitement androgénique précoce. En effet les études dont nous disposons actuellement sont réalisées sur de petits effectifs, chez des patients d'âges différents, ayant des IMC différents et recrutés à des moments différents, soit à la puberté, soit pour un problème de fertilité; il n'y a pas d'étude longitudinale.

CONCLUSION

Le suivi des patients atteints d'un KS, par ses multiples variables nécessite la prise en charge par une équipe spécialisée, multidisciplinaire reposant sur un suivi endocrinologique, le dépistage des comorbidités (diabète, syndrome métabolique, ostéoporose, maladies auto-immunes) (tableau 2). Le traitement substitutif par testostérone apparaît nécessaire pour le traitement des symptômes de l'hypogonadisme mais aussi pour diminuer le risque de survenue des comorbidités. Il reste des interrogations concernant le début de ce traitement (début de la puberté, milieu de puberté) qui nécessite des études contrôlées, randomisées.

Tableau 2 : **Proposition de suivi annuel** d'après Groth, (3) et Aksglaede, (55)

- Examen clinique, TA, poids, taille, tour de taille, palpation testiculaire, gynécomastie
- Dosages hormonaux : testostérone, estradiol, SHBG, FSH, LH (nadir)
- Supplémentation en testostérone
- PSA, Hémoglobine, Hématocrite, Bilan hépatique
- Calcémie, Vitamine D
- Glycémie à jeun, bilan lipidique, HbA1c
- Statut thyroïdien,
- DMO et composition corporelle tous les 2 à 3 ans
- Questions sur bien être, activité physique, énergie, activité sexuelle, libido
- Discussion sur la fertilité : conservation de sperme et cryopréservation si spermatozoïdes mobiles retrouvés...
- Recommandations d'hygiène de vie
- Eventuellement psychologue

**Service Endocrinologie-Diabétologie
Centre Hospitalier Universitaire Régional de Brest
Hôpital de la Cavale Blanche
Boulevard Tanguy Prigent, 29609 BREST Cedex**

Adresse pour la correspondance : Professeur Véronique Kerlan, adresse ci-dessus.
E-mail : veronique.kerlan@chu-brest.fr

FOLLOW-UP OF ADULT PATIENTS WITH KLINEFELTER SYNDROME,
EXCEPT FERTILITY

by **Sandra LESVEN** and **Véronique KERLAN** (Brest, France)

Service Endocrinologie-diabétologie, Centre Hospitalier Universitaire Régional de Brest,
Hôpital de la Cavale Blanche, Boulevard Tanguy Prigent, 29609 Brest, France

ABSTRACT

Klinefelter syndrome (KS) is the most common genetic abnormality in males. This syndrome is characterized by small testes, hypergonadotrophic hypogonadism and high height. KS is associated with comorbidities (of diabetes and metabolic syndrome, osteoporosis, thrombo-embolic diseases, breast cancer and auto-immune diseases), important to know and to diagnose. The classical phenotype of KS is widely recognized, but many affected patients present only with discrete symptoms. Consequently, only one-fourth of adult males with KS receive diagnoses. Follow up of KS should be a multidisciplinary task including pediatricians, endocrinologist. The aim of this review is 1) to present epidemiologic datas on prevalence and comorbidities of KS 2) to present pathophysiology and relation genotype/phenotype 3) to present the most associated comorbidities : cardiovascular risk (body composition, metabolic syndrome, diabetes, thrombo-embolic diseases), osteoporosis, psychiatric troubles and auto-immunity 4) to discuss when to introduce testosterone substitution. Fertility was not will not be approached.

Key-words : Klinefelter syndrome, follow-up, osteoporosis, auto-immunity, diabetes, treatment.

BIBLIOGRAPHIE

1. Klinefelter H.F., E.C. Reifenstein, F. Albright: Syndrome characterized by gynecomastia aspermatogenesis without a-leydigism and increased excretion of follicle stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1942; **2**: 615-627. - **2. Jacobs P.A., J. A. Strong.** A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* 1959; **183** : 302-303. - **3. Groth K.A., A. Skkkebaek, C.H. Gravolt et al.** Klinefelter Syndrome-A clinical Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98** : 20-30. - **4. Herlihy A.S., J.L. Halliday, M.L. Cock ML et al.** The prevalence and diagnosis rate of Klinefelter syndrome: an Australian comparison. *Med J Aust.* 2011; **194** : 24-28. - **5. Gruchy N., F. Vialard, M. Decamp et al.** Pregnancy Outcome in 188 French cases of prenatally diagnosed Klinefelter syndrome. *Hum Reprod* 2011; **26** : 2570-2575. - **6. Bojesen A., S. Juul, C.H. Gravholt.** Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88** : 622-626. - **7. Van Assche E., M. Bonduelle, H. Tournaye et al.** Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996; **11**: 1-24. - **8. Lanfranco F., A. Kamischke, M. Zitzmann et al.** Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004; **36**: 273-283. - **9. Wickstrom A.M., T. Raivio, F. Hadziselimovic et al.** Klinefelter syndrome in adolescence: onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 2263-2270 - **10. Wickstrom A., L. Dunkel.** Klinefelter syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; **25**: 239-250. - **11. Trabado S., L. Maione, S. Salenave et al.** Estradiol levels in men with congenital hypogonadotropic hypogonadism and the effects of different modalities of hormonal treatment. *Fertil Steril* 2011; **95**: 2324-2329. - **12. Christiansen P., A.M. Andersso, N.E; Skakkebaek.** Longitudinal studies of Inhibine B levels in boys and young adults

with Klinefelter Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 888-891. - **13. Tüttelmann F., J. Gromoll.** Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Mol Human Reprod* 2010; **16**: 386-385. - **14. Stenkens D., T. Roza, L. Verrij et al.** Is there an influence of X-chromosomal imprinting on the phenotype in Klinefelter syndrome? A clinical and molecular genetic study of 61 cases. *Clin Genet* 2006; **70**: 43-48. - **15. Zitzmann M., M. Depenbush, J. Gromoll et al.** X-chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenotype and social characteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 6208-6217. - **16. Swerdlow A.J., M.J. Schoemaker, C.D. Higgins et al.** Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005; **97**:104-121. - **17. Hasle H., A. Mellemgaard, J. Nielsen et al.** Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer* 1995; **71**: 416-420. - **18. Bojesen A, K. Kristensen, N.H. Birkebaek et al.** The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism. *Diabetes Care* 2006; **29**: 1591-1598. - **19. Ishikawa T., K. Yamaguchi, Y. Kondo et al.** Metabolic syndrome in men with Klinefelter's syndrome. *Urology* 2008; **71**: 1109-1113. - **20. Aksglaede L., C. Molgaard, N.E. Skakkebaek et al.** Normal bone mineral content but unfavourable muscle/fat ratio in Klinefelter syndrome. *Arch Dis Child* 2008; **93**: 30-34. - **21. Bojesen A., N. Birkebaek, K. Kristensen et al.** Bone mineral density in Klinefelter syndrome is reduced and primarily determined by muscle strength and resorptive markers, but not directly by testosterone. *Osteoporos Int* 2011; **22**: 1441-1450. - **22. Yesilova Z., C. Oktenli, S.Y. Sanisoglu et al.** Evaluation of insulin sensitivity in patients with Klinefelter's Syndrome. *Endocrine* 2005; **27**: 11-15. - **23. Bardsley M.Z., B. Falkner, K. Kowal et al** Insulin resistance and metabolic syndrome in prepubertal boys with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr* 2011; **100**: 866-870. - **24. Nielsen J., K. Johansen, H. Yde.** Frequency of diabetes mellitus in patients with Klinefelter' s syndrome of different chromosome constitution and the XXY syndrome. Plasma insuline and growth hormone level after a glucose load. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; **29**: 1062-1073. - **25. M. Jiang -Feng, X. Huang-Li, W. Xue-Yan et al.** Prevalence and risk factors of diabetes in patients with Klinefelter syndrome: a longitudinal observational study. *Fertil Steril*, 2012; **98**: 1331-1335. - **26. Bojesen A., S. Juul, N.H. Birkebaek et al.** Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; **91**: 1254-1260. - **27. Grossmann M., M.C. Thomas, S. Panagiotopoulos et al.** Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 1834-1840. - **28. Ding E.L., Y. Song, V.S. Malik et al.** Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; **295**: 1288 1299. - **29. Bhasin S., L. Woodhouse, R. Casaburi et al.** Testosterone dose-response relationships in healthy young men *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; **281**: E1172-E1181. - **30. Yialamas M.A.D., A.A. Wyer, E. Hanley et al.** Acute sex steroid withdrawal reduces insulin sensitivity in healthy men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 4254-4259. - **31. Leib E.S., E. Lewiecki, N. Binklez et al.** International society for clinical densitometry. Official positions of the International society for clinical densitometry. *J Clin Densitom* 2004; **7**: 1-6. - **32. Swerdlow A.J., C.D. Higgins, M.J. Schoemaker et al.** Mortality in patients with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 6515-6522. - **33. Van der Bergh J.P., A.R. Hermus, A.I. Spruyt et al.** Bone mineral density and quantitative ultrasound parameters in patients with Klinefelter syndrome after long-term testosterone substitution. *Osteoporos Int* 2001; **12**: 55-62. - **34. Stepan J.J., P. Burckhardt, V. Hána.** The effects of three-month intravenous ibandronate on bone mineral density and bone remodeling in Klinefelter's syndrome: the influence of vitamin D deficiency and hormonal status. *Bone* 2003; **33**: 589-596. - **35. Ferlin A., M. Schipilliti, A. Di Mambro et al.** Osteoporosis in Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod* 2010; **16**: 402-410. - **36. Kübler A., G. Schulz, U.Cordes et al.** The influence of testosterone substitution on bone mineral density in patients with Klinefelter's syndrome. *Exp Clin Endocrinol* 1992; **100**: 129-32. - **37. Seo J.T., J.S. Lee, T.H. Oh et al.** The clinical significance of bone mineral density and testosterone levels in Korean men with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *BJU Int* 2007; **99**: 141-146. - **38. Wong F.H., K.K. Punk, C. Wang.** Loss of bone mass in patients with Klinefelter's syndrome despite sufficient testosterone replacement. *Osteoporos Int* 1993; **3**: 3-7. - **39. Ferlin A., M. Schipilliti, C. Vinanzi et al.** Bone mass in subjects with Klinefelter Syndrome: role of testosterone levels and androgen receptor gene CAG polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **96**: E739-E745. - **40. Campbell W.A., W.H. Price.** Venous thromboembolic disease in Klinefelter's syndrome. *Clin Genet* 1981; **4**: 275-280. - **41. Stocchholm K., A. Bojesen, A.S. Jensen et al.** Criminality in men with Klinefelter's syndrome and XYY syndrome: a cohort study. *BMJ Open* 2012; **22**: e000650. - **42. Boada R., J. Janusz, C. Hutaff-Lee et al.** The cognitive phenotype in Klinefelter syndrome: a review of the literature including genetic and hormonal factors. *Dev Disabil Res Rev* 2009; **15**: 284-294. - **43. Nielsen J., B. Pelsen.** Follow up 20 years later of 34 Klinefelter males with karyotype 47,XXY and 16 hypogonadal males with karyotype 46, XY. *Hum Genet* 1987; **77**: 188-192. - **44. Scofield R., G.R. Bruner, B. Namjou et al.** Klinefelter' s syndrome 47 XXY in male systemic lupus erythematosus supports a gene dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum* 2008; **58**: 2511-2517. - **45. Sawalha A.H., J.B. Harley, R.H. Scofield.** Auto-immunity and Klinefelter's syndrome: when men have two X chromosomes. *J Autoimmun* 2009; **33**: 31-34. - **46. Olsen N.J., W.J. Kovacs.** Gonadal steroids and immunity. *Endocrine Rev* 1996; **17** : 369- 384. - **47. Olsen N.J.** Androgens and T-cells development.

Proceedings of the 81th Annual Meeting of the Endocrine Society. San Diego, CA; 1999; abstract S37. - **48. Olsen N.J., W.J. Kovacs**. Case report: testosterone treatment of systemic lupus erythematosus in a patient with Klinefelter's syndrome. *Am J Med Sci* 1995; **310**: 158-160. - **49. Hocar I.H., Z. Yesilova, M. Ozata et al.** The effect of testosterone replacement treatment on immunological features of patients with Klinefelter's syndrome. *Clin Exp Immunol* 2000; **121**: 448-452. - **50. Nielsen J., P. Belsen, K. Sorensen**. Follow-up of 30 Klinefelter males treated with testosterone. *Clin Genet* 1988; **33**: 262-269. - **51. Wang C., R.S. Swerdloff, A. Iranmanesh et al.** Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. Testosterone Gel Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 2839-2583. - **52. McLachlan R.I., L. O'Donnell, P.G. Stanton et al.** Effects of testosterone plus medroxyprogesterone acetate on semen quality, reproductive hormones, and germ cell populations in normal young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 546-556. - **53. Schiff J.D., G.D. Palermo, L.L. Veeck et al.** Success of testicular sperm injection and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 229-238. - **54. Cherrier M.M., S. Asthana, S. Plymate et al.** Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men. *Neurology* 2001; **57**: 80-88. - **55. Aksglaede L., K. Link, A. Giwercman et al.** 47,XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. *Am J Med Gen* 2013; **163**: 55-63.

NOTES