

QUE PEUT APPORTER L'AMP CHEZ LES PATIENTS PORTEURS D'UN SYNDROME DE KLINEFELTER ?

par **Ingrid PLOTTON^{1,2,3,4}**, **Hervé LEJEUNE^{2,3,4}**, **Marion LAPOIRIE²**,
Jordan TEOLI^{2,3,4} et **Lucie RENAULT^{1,3,4}** (Lyon)

■ L'assistance médicale à la procréation a permis des progrès conséquents, il est notamment possible de recueillir des spermatozoïdes à partir de la biopsie testiculaire d'un homme azoospermique et ainsi d'obtenir une grossesse après micro injection de spermatozoïde. Les patients atteints d'un syndrome de Klinefelter (SK), défini par un caryotype 47 XXY non mosaïque, ont longtemps été considérés comme infertiles en raison d'une azoospermie observée dans plus de 95% des cas. L'extraction de sperme testiculaire (TESE) leur permet désormais d'accéder à la paternité. Nous présenterons les résultats des travaux conduits depuis la première expérimentation de TESE et les facteurs pouvant influencer les résultats, parmi lesquels les paramètres cliniques et hormonaux (AMH, Inhibine, FSH, testostérone). Les études s'accordent à rapporter que les chances d'une extraction positive du sperme diminuent après l'âge de 30 ans. Dans quelques études réalisées chez des patients plus jeunes, avant l'âge de 20 ans, le résultat de l'extraction des spermatozoïdes était proche de ceux des patients âgés de 20 à 30 ans. En revanche, proposer un TESE avant 16 ans n'améliore pas les résultats. Enfin, l'androgénothérapie, fréquemment prescrite en cas de syndrome de Klinefelter, ne semble pas montrer d'effet délétère sur la récupération des spermatozoïdes testiculaires quoique seules quelques études se soient intéressées à l'impact éventuel de ce traitement.

■ En conclusion, des études complémentaires sont nécessaires pour préciser l'intérêt de biomarqueurs dans la prédiction des chances d'extraction de sperme à partir des biopsies testiculaires des patients atteints de syndrome de Klinefelter.

Mots-clés : Syndrome de Klinefelter, Fertilité, Spermatogenèse, taux extraction de spermatozoïdes, androgénothérapie, facteurs pronostiques.

I - INTRODUCTION

L'assistance médicale à la procréation (AMP) consiste à manipuler un ovocyte et/ou un spermatozoïde pour favoriser l'obtention d'une grossesse. On estime, actuellement, à environ 15% la proportion de couples qui consultent pour des difficultés à concevoir. L'infertilité est définie par l'absence de conception/grossesse après un an de rapport sans contraception. L'infertilité masculine représente la moitié des causes d'infertilité de couple. Le syndrome de Klinefelter (SK) est la cause génétique la plus fréquente d'hypogonadisme et d'infertilité chez l'homme; un SK est mis en évidence dans 11% des cas d'azoospermie.

II - ÉVOLUTION DE L'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION (AMP)

En 1790 par John Hunter, biologiste, rapporte la première naissance obtenue par insémination du sperme d'un homme présentant une variation du développement génital. Cette

technique nécessite cependant un nombre suffisant de spermatozoïdes mobiles qui, après préparation, pourront migrer dans les voies génitales féminines.

Depuis cette 1^{ère} description, les techniques d'aide médicale à la procréation (AMP) ont considérablement évolué, avec notamment en 1978 la naissance du 1^{er} bébé conçu par Fécondation *in vitro* (FIV) (1). Cette technique permet la rencontre d'un ovocyte et d'un spermatozoïde au laboratoire mais nécessitera un traitement hormonal chez la femme afin de recueillir un nombre suffisant de follicules matures. Du côté masculin, le sperme recueilli et préparé au laboratoire peut être utilisé le jour du recueil ou congelé. Avec ce mode de fécondation, le nombre de spermatozoïdes nécessaire pour obtenir un zygote puis un embryon est moins élevé. Le transfert est le plus souvent réalisé au 5^e jour suivant la fécondation. Les embryons surnuméraires sont congelés pour une utilisation ultérieure. La 1^{ère} grossesse obtenue par microinjection ou ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection) a été rapportée en 1992 (2). Cette technique n'utilisant qu'un seul spermatozoïde pour un ovocyte, a révolutionné la prise en charge de l'infertilité masculine permettant d'obtenir 25 à 30 % de grossesse/tentative. En 1992, dans les situations d'azoospermie, des spermatozoïdes ont pu être extraits à partir d'une biopsie testiculaire au cours d'une procédure chirurgicale appelée TESE (TEsticular Sperm Extraction) (3). À partir de ces spermatozoïdes extraits, une ICSI (TESE-ICSI) sera réalisée dans 100 % des cas dans les situations d'azoospermie d'origine obstructive ou dans environ 50 % des cas de troubles de spermatogénèse, permettant d'obtenir un pourcentage de grossesse similaire à celui des ICSI à partir de sperme éjaculé.

III - LE SYNDROME DE KLINEFELTER

Le syndrome de Klinefelter (SK) a été décrit en 1942 par Klinefelter, Reifenstein et Albright devant l'association de petits testicules fermes avec des tubes séminifères hyalinisés, d'une gynécomastie, de gonadotrophines élevées et d'une azoospermie (4). En 1959, Jacobs *et al* intégraient à ce syndrome la présence d'un chromosome X supplémentaire avec un caryotype 47,XXY (5). Dans 80 à 85 %, des cas le caryotype est homogène. La prévalence est estimée à 1/660 naissances de garçons et représente l'une des causes les plus fréquentes d'anomalie chromosomique (6), la première cause d'infertilité d'origine génétique chez l'homme et la cause la plus courante d'hypogonadisme chez l'homme. Le syndrome de Klinefelter est diagnostiqué chez 11 % des hommes présentant une azoospermie. Ce syndrome est largement sous diagnostiqué puisque seuls 25 % des cas sont diagnostiqués à l'âge adulte et seulement 10 % avant l'âge de la puberté (7). Certains auteurs préconisent un dépistage précoce qui permettrait une meilleure prise en charge, un bénéfice sur la qualité de vie et une réduction des comorbidités (8).

1 - Le phénotype

Une grande variabilité phénotypique chez les patients présentant un SK a été rapportée dans la revue de Groth en 2013 (9). Le symptôme classique et quasiment constamment rapporté par les patients est l'infertilité liée à une azoospermie de type sécrétoire (ou azoospermie par trouble de la spermatogénèse). L'hypogonadisme hypergonadotrope, est également un des principaux symptômes du SK avec un tableau clinique très variable, dépendant des concentrations plasmatiques d'androgènes. Cette variabilité phénotypique pourrait en partie expliquer les 64 % des cas de SK non diagnostiqués au cours de leur vie (7).

2 - Une présentation clinique variable selon l'âge (10-12)

2.1 - En période prénatale

Le SK peut être découvert de manière fortuite devant un micropénis et/ou une cryptorchidie. Il a été suggéré par certains auteurs que ce tableau clinique pouvait être lié à un éventuel déficit en androgènes au cours du développement fœtal. Mais cette hypothèse d'un hypogonadisme à cette période du développement reste très discutée et n'a pas été confirmée (13).

2.2 - Pendant l'enfance

Pendant l'enfance, il peut être observé une cryptorchidie, un micropénis, une longueur excessive des membres, des troubles du comportement, du langage et de l'apprentissage qui peuvent conduire à la réalisation d'un caryotype et ainsi au diagnostic (14). À partir de ces signes d'appels peu spécifiques, moins de 10% des patients atteints d'un Syndrome de Klinefelter sont diagnostiqués avant la puberté (15).

2.3 - À la puberté

Pendant l'adolescence, c'est le plus souvent des signes pubertaires peu marqués ou une puberté lente à se mettre en place, une gynécomastie ou une hypotrophie testiculaire isolée qui conduisent au diagnostic (16). Des troubles du comportement ou une grande taille peuvent aussi être rapportées.

2.4 - À l'âge adulte

Les modes de révélation les plus fréquemment retrouvés sont l'infertilité. D'autres signes peuvent alerter comme une gynécomastie, une hypotrophie testiculaire ou des troubles de la sexualité.

3 - Les comorbidités dans le syndrome de Klinefelter

L'espérance de vie chez les patients SK est diminuée entre 1,5 et 2 ans (17) par rapport à la population générale en lien avec une augmentation de l'incidence de certaines maladies (diabète, autres pathologies vasculaires / cardio-vasculaires ou bien encore cancers) (18) mais aussi à un profil socio-économique plus souvent défavorable (18-19). Parmi les comorbidités observées dans le SK les maladies cardio-vasculaires, pathologies osseuses, cancers et les atteintes auto-immunes sont les plus fréquentes.

3.1 - Les risques métaboliques et cardio-vasculaires

Les mécanismes physiopathologiques sont mal connus mais l'hypogonadisme semble jouer un rôle dans la mesure où il modifie la répartition des graisses pouvant favoriser la survenue d'une obésité abdominale, d'un syndrome métabolique, d'un diabète de type 2 et in fine de maladies cardio-vasculaires. L'hypogonadisme serait la cause principale de l'insulinorésistance observée dans le SK. Il n'est pas exclu que d'autres facteurs se surajoutent comme le terrain génétique, le mode de vie, le manque d'activité physique et la diminution des interactions sociales.

3.2 - Pathologie osseuse

L'hypogonadisme prédispose au risque d'ostéopénie rapportée chez 25-48 % des patients (20) et augmente le risque de fractures par ostéoporose dont la prévalence est de 6-15 % (21). L'incidence de l'ostéoporose est 8 fois plus élevée dans la population de patients SK que dans la population générale, expliquée non seulement par l'hypogonadisme mais aussi par une altération de la microarchitecture osseuse.

3.3 - Cancers

Le risque de survenue d'un cancer chez les sujets SK n'est pas très différent de celui observé dans la population générale excepté pour certains cancers comme les tumeurs du sein, les tumeurs à cellules germinales extra-gonadiques. En revanche l'incidence des cancers de la prostate apparait plus faible.

3.4 - Maladies auto-immunes

Le SK serait plus fréquemment associé à des maladies auto-immunes en particulier au lupus érythémateux disséminé mais ceci n'est pas clairement démontré.

IV - SYNDROME DE KLINEFELTER ET PRISE EN CHARGE EN AIDE MÉDICALE À LA PROCRÉATION

Dans le syndrome de Klinefelter, le trouble de la spermatogenèse est très sévère comme l'indique les valeurs constamment augmentées de FSH (> 10 UI/L) et les concentrations d'inhibine B, le plus souvent indosables à la fin de la puberté. Il s'y associe, souvent, un hypogonadisme partiel avec une valeur de testostérone basse ou à la limite inférieure de la normale associée à une LH modérément augmentée. Dans les formes à caryotype homogène, l'analyse du spermogramme met en évidence une azoospermie dans plus de 90 % des cas ou une oligospermie sévère dans 4 à 8 % selon les séries (6) (11).

Jusqu'en 1995, en cas de souhait de projet parental, il était proposé au couple de s'orienter dans une démarche d'adoption ou une prise en charge en aide médicale à la procréation avec insémination ou FIV avec sperme de donneur. En 1996, une équipe a rapporté 2 cas de paternité biologique chez des patients SK avec caryotype homogène. Les embryons avaient été obtenus par TESE-ICSI (2). Depuis cette publication, différentes équipes dans le monde ont rapporté leur expérience sous forme de « case reports » ou de séries. Le *tableau 1* fait la synthèse des principales études publiées depuis 2001 et comportant plus de 8 patients (22).

Le taux de récupération des spermatozoïdes (SRR) est variable de 14 à 69 % selon les auteurs. Le cumul des séries des vingt dernières années, calculé dans le *tableau 1*, fait état d'un total de 1945 patients et d'un SRR moyen de 39,6 %.

1 - Facteurs prédictifs de la récupération de spermatozoïdes

Ces 20 dernières années, différents facteurs prédictifs de la réussite de la TESE ont été examinés dans les séries publiées et citées dans le *tableau 1*. Sur le plan clinique, une seule étude multicentrique portant sur 103 patients atteints de SK rapporte un volume testiculaire plus grand de $7,8 \text{ ml} \pm$ en cas de SRR positif versus $5,6 \text{ ml} \pm$ en cas de SSR négatif (24). Parmi les paramètres hormonaux, deux études ont rapporté que le taux de FSH était signi-

Tableau 1. - **Études publiées depuis 2001 avec plus de 8 patients inclus.**

Publication	n	SRR (%)
Westlander 2001(23)	19	21,0
Madgar 2002 (24)	20	45,0
Vernaev 2004 (25)	50	48,0
Schiff 2005 (26)	29	69,0
Okada 2005 (27)	51	51,0
Bakircioglu 2006 (28)	74	56,7
Kyono 2007 (29)	17	35,3
Koga 2007(30)	26	50,0
Ramasamy 2009 (31)	68	66,0
Ferhi 2009 (32)	27	29,6
Yarali 2009 (33)	22	56,0
Selice 2010 (34)	26	37,5
Bakircioglu 2011 (35)	106	47,0
Greco 2013 (36)	38	39,5
Madureira 2014 (37)	65	38,5
Sabbaghian 2014 (38)	134	28,4
Rohayem 2015 young (39)	50	38,0
Rohayem 2015 adult (39)	85	30,6
Majzoub 2015 (40)	43	14,0
Vicdan 2016 (41)	83	42,1
Chehrazi 2017 (42)	134	28,4
Franik 2018 (43)	9	33,3
Garolla 2018 (44)	111	34,2
Ozer 2018 (45)	110	20,0
Vloeberghs 2018 (46)	138	34,8
Huang 2020 (47)	66	34,6
Guo 2020 (48)	184	43,5
Yucel 2021 (49)	41	31,0
Renault 2022 (50)	119	45,4
Total	1 945	39,6%

n : nombre de patients ; SRR: taux de récupération de spermatozoïdes (Sperm Retrieval Rate) (d'après 22)

ficativement plus faible en cas de SRR positif: 31,2 versus 40,0 UI (25) et 28,4 versus 33,1 (45). Dans deux autres études, le SRR était amélioré lorsque le taux de testostérone totale était plus élevé à $11,4 \pm 4,9$ nmol/ versus $7,3 \pm 4,0$ (31) et $11,8 \pm 1,7$ versus $8,1 \pm 0,8$ nmol/L (38). Selon Rohayem *et al* 2015 (39), le SRR serait meilleur chez les patients atteints de SK, adolescents (54%) ou adultes (51%) lorsque la LH est inférieure à 17,5 UI/L et associée à une testostérone supérieure à 7,5 nmol/L.

De nombreuses études ont recherché l'effet de l'âge sur la récupération des spermatozoïdes et dans le *tableau 2*, nous avons rapporté les études retrouvant une différence d'âge significative entre le SRR positif et le SRR négatif. D'après ces 11 études, un âge supérieur à 30 ans serait associé à une diminution du taux d'extraction des spermatozoïdes. En revanche, les travaux consacrés à la préservation de la fertilité chez les enfants et les adolescents sont peu nombreux (51-56). Damani *et al* 2001 (20) ont rapporté la première congélation de sperme testiculaire chez un jeune de 15 ans. Par la suite, d'autres équipes ont proposé de réaliser la TESE chez les sujets de moins de 25 ans. Van Saen *et al* 2018 (25) ont observé une mauvaise récupération des spermatozoïdes (5 %) si l'âge était inférieur à 16 ans, résultats confirmés en 2013 par Rives *et al* (52).

Tableau 2. - **Impact de l'âge sur le taux de récupération de spermatozoïdes** (22)

	Nb cas	TESE+ (n)	TESE+ (%)	TESE+ (age)	TESE- (n)	TESE- (age)	Significativité
Okada 2005 (27)	51	26	51	31 (25-40)	25	38 (28-43)	p < .0001
Bakircioglu 2006 (28)	74	42	56.7	31.6 ± 4.3 (25-41)	32	35.0 ± 5.1 (26-50)	p = .002
Kyono 2006 (29)	17	6	35.3	30.2 ± 3.9	11	37.6 ± 4.4	p < 0.05
Ramasamy 2009 (31)	68	45	66	32.0 ± 5.3	23	35 ± 6.6	p = .005
Ferhi 2009 (32)	27	8	29.6	28.6 ± 3.1	19	33.9 ± 4.5	p = .002
Yarali 2009 (33)	22	22	56	29.6 ± 5.3		35.1 ± 6.6	P = 0.008
Bakircioglu 2011 (35)	106	50	47	32.5 ± 4.9	56	35.8 ± 6.2	p = .003
Sabbaghian 2014 (38)	134	38	28.4	30.0 ± 0.65	96	33.68 ± 0.6	p < .016
Chehrazi 2017 (42)	134	38	28.4	30.0 ± 0.65	96	33.68 ± 0.6	p < .05
Ozer 2018 (45)	110	22	20	30.2 ± 4.7	88	33.3 ± 5.4	p = .012
Vloeberghs 2018 (46)	138	48	34.8	29.0 (26.5-3.0)	90	33.0 (30.0-37.0)	p < 0.001

Études (n): Nombre de patients dans l'étude.

TESE + (n): Nombre de TESE avec succès d'extraction.

TESE - (n): Nombre de TESE sans extraction de spermatozoïdes.

2 - Étude Fertipreserve

L'objectif de l'Étude Fertipreserve que nous avons publiée en 2015 (54) était d'évaluer : 1/ si l'extraction des spermatozoïdes testiculaires (TESE) en cas de SK non mosaïque devait être effectuée peu de temps après la puberté ou si elle pouvait être retardée à l'âge adulte et 2/ si les résultats de TESE pouvaient être prédits par des paramètres cliniques ou hormonaux.

Dans cette étude, conduite par le service de médecine reproductive du CHU de Lyon, les données de 119 patients, 61 « Jeunes » âgés de 15 à 22 ans et 58 « Adultes » âgés de 23 à

43 ans, inclus prospectivement en parallèle, ont été analysées. Tous les patients ont eu une évaluation clinique, hormonale et séminale avant le TESE conventionnel.

Le SRR global était de 45,4%, non significativement différents entre les deux tranches d'âge. L'hormone anti-mullérienne (AMH) et l'inhibine B étaient significativement plus élevées dans le groupe « Jeunes » (AMH: $p=0,001$, Inhibine B: $p<0,001$), et également plus élevées chez les patients avec TESE positive par comparaison aux cas avec TESE négative (AMH: $p=0,001$; Inhibine B: $p=0,036$). Les autres facteurs ne différaient pas entre les groupes d'âge ou selon les résultats du TESE. Un niveau plasmatique d'AMH plus élevé laisse présager une meilleure chance de récupérer les spermatozoïdes dans les deux tranches d'âge (Figure 1).

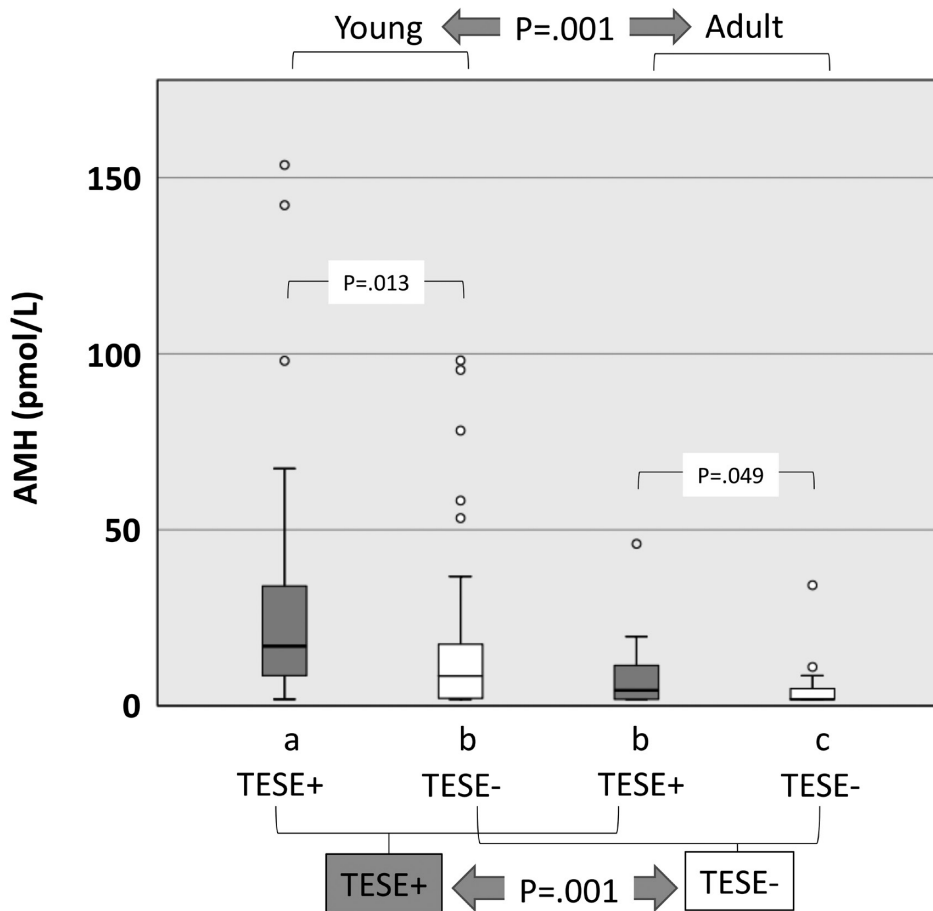


Figure 1. - **Box plot des concentrations d'AMH plasma selon le groupe d'âge et l'issue de la TESE.**

Comparaison entre les patients avec une TESE positive (TESE+) en gris et négative (TESE-) en blanc et entre les Young (Jeune) et Adult (Adulte) avec Mann-Whitney U test.

Comparaison entre les 4 sous-groupes (Young-TESE+, Young-TESE-, Adult-TESE+ et Adult-TESE-) avec Kruskal-Wallis test ($p<0.001$).

Comparaison des différentes conditions (Young-TESE+ versus Young-TESE-: $p=0.013$; Adult-TESE+ versus Adult-TESE-: $p=0.049$) Mann-Whitney U-test (la lettre est identique si pas de différence significative).

Concernant le traitement androgénique, il avait été systématiquement arrêté au moins 9 mois avant la TESE pour éviter une éventuelle diminution de la sécrétion de gonadotrophines. Les SRR étaient de 50 % (16/32) pour les cas précédemment traités et de 43,7 % (38/87) pour les patients n'ayant jamais reçu de testostérone ($p = 0,539$) sans influence de la durée du traitement. Cette absence d'effet délétère d'un traitement antérieur à la testostérone a également été retrouvée dans 5 autres études sur 6 (39, 44, 53, 54, 57). Une seule équipe a rapporté un effet délétère (26), mais elle ne comportait que 5 patients.

3 - Testicular Sperm Extraction TESE : conventionnal TESE/ microTESE

Les techniques de procréation médicalement assistée ont marqué une étape dans la prise en charge de l'azoospermie sécrétoire avec l'émergence de la technique d'extraction des spermatozoïdes testiculaires permettant ainsi leur microinjection ou TESE-ICSI (3). L'application de ces techniques TESE-ICSI a été rapidement proposée dans le SK (58). Cette technique de biopsie testiculaire est réalisée à l'aide d'un microscope avec un grossissement visuel lors du temps opératoire (59). Le *tableau 3* comparé le résultat des études incluant plus de 8 patients et utilisant soit la technique TESE conventionnel (cTESE) soit celle de la micro-TESE. Le taux total d'extraction positive de spermatozoïdes de 37 % avec la méthode conventionnelle n'est pas différent de celui de 34 % obtenu avec la micro TESE. Corona *et al.* ont observé en 2017 des résultats similaires en incluant tous les types d'études (60).

Tableau 3. - **Étude comparative des séries utilisant exclusivement conventionnel TESE (cTESE) avec les séries utilisant la micro TESE (mTESE).**

Référence cTESE	cTESE (n)	SRR+ (n)	SRR+ (%)	Référence mTESE	mTESE (n)	SRR+ (n)	SRR+ (%)
Vernaev 2004 (25)	50	24	48.0	Schiff 2005 (61)	29	29	69.0
Kyono 2006 (29)	17	6	35.3	Bakircioglu 2006	74	42	56.7
Ferhi 2009 (32)	27	8	29.6	Koga 2007(30)	26	13	50.0
Madureira 2014 (37)	65	25	38.5	Ramasamy 2009 (31)	68	45	66.0
Majzoub 2015 (40)	43	6	14.0	Yarali 2009 (33)	22	22	56.0
Franik 2018 (43)	9	3	33.3	Selice 2010 (34)	26	9	37.5
Garolla 2018(44)	111	38	34.2	Bakircioglu 2011 (35)	106	50	47.0
Renault 2022 Fertipreserve (50)	119	54	45,4	Sabbaghian 2014 (62)	134	38	28.4
				Rohayem 2015 young (39)	50	19	38.0
				Rohayem 2015 adult (39)	85	26	30.6
				Chehrazi 2017 (42)	134	38	28.4
				Ozer 2018 (63)	110	22	20.0
				Vloeberghs 2018(46)	138	48	34.8
				Huang 2020 (47)	66	24	34.6
				Guo (48) 2020	184	80	43.5
Total	441	164	37.19	Total	1007	345	34.26

SRR: sperm retrieval rate

+: succès, - échec

4 - Grossesse et naissance

Différentes publications montrent qu'a priori le risque d'anomalies chromosomiques est réduit chez les enfants de père atteint de SK. Il semble que les gonies fournissant les spermatozoïdes sont celles qui ont eu la capacité à se "corriger" et à perdre un X excédentaire, ce qui leur permet de franchir la méiose et de donner ainsi des spermatozoïdes à formule normale 23X ou 23Y. Toutefois cette correction ne se produit que de manière focale et ne permet pas d'isoler et récupérer des spermatozoïdes dans le sperme. Ces résultats expliquent aussi que les biopsies testiculaires réalisées pour recueillir ces spermatozoïdes doivent être réalisées à plusieurs niveaux pour augmenter les chances de récupération (ou SRR). Il ne semble pas y avoir de risque d'anomalie chromosomique dans la descendance, puisque sur plus de 200 grossesses décrites, un seul cas d'enfant né avec un SK a été rapporté, soit presque la même fréquence que dans la population générale.

V - CONCLUSION

Depuis plus de 20 ans, différentes séries ont pu montrer qu'une fertilité était envisageable chez les patients présentant un syndrome de Klinefelter avec un caryotype non mosaïque. Il est en effet possible d'extraire des spermatozoïdes à partir de biopsies testiculaires dans presque 50% des cas. A partir de ces spermatozoïdes extraits, les chances d'obtenir une grossesse par microinjection (ou ICSI) sont comparables aux autres étiologies nécessitant une prise en charge similaire en AMP.

L'étude *Fertipreserve* confirme ces résultats et s'est également intéressée aux facteurs pronostiques d'extraction de spermatozoïdes à partir des biopsies testiculaires. Les données de notre cohorte prospective confirment que peu de facteurs cliniques et biologiques sont prédictifs du succès d'extraction excepté l'AMH qui apparaît plus élevée en cas de succès de la TESE chez les patients SK.

Les données concernant l'âge semblent montrer l'existence d'un moins bon pronostic s'il est supérieur à 30 ans. En revanche, un prélèvement réalisé avant 16 ans n'améliore pas le taux de succès d'extraction de spermatozoïde. La thérapie androgénique ne semble pas avoir d'impact sur la récupération des spermatozoïdes. Des études complémentaires sont nécessaires pour développer et définir de nouveaux marqueurs permettant de prédire les chances de récupération des spermatozoïdes mais aussi l'impact psychologique de ces procédures chez les patients avec un syndrome de Klinefelter.

1. **Service de Médecine de la Reproduction, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon**
2. **Service d'Endocrinologie et Hormonologie Moléculaire, Centre de Biologie et Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon**
3. **Inserm 1208, 69500 Bron**
4. **Université Claude Bernard Lyon1**

Adresse pour la correspondance : Ingrid PLOTTON - Groupement Hospitalier Est - Hospices Civils de Lyon - 59 Boulevard Pinel - 69677 Bron cedex - Tel: 04 72 12 96 81

E-mail : ingrid.plotton@chu-lyon.fr

WHAT CAN AMP DO FOR PATIENTS WITH KLINEFELTER SYNDROME?

by **Ingrid PLOTTON^{1,2,3,4}**, **Hervé LEJEUNE^{2,3,4}**, **Marion LAPOIRIE²**,
Jordan TEOLI^{2,3,4} and **Lucie RENAULT^{1,3,4}**
(Lyon - France)

ABSTRACT

Medically assisted procreation has enabled significant progress; it is notably possible to collect sperm from a testicular biopsy of an azoospermic man and thus to obtain a pregnancy after microinjection of sperm. Patients with Klinefelter syndrome (KS), defined by a 47 XXY karyotype non-mosaic, have long been considered infertile due to azoospermia recorded in more than 95% of cases. Testicular sperm extraction (TESE) now allows them to become fatherhood. We present study data since the first experimentation with TESE in KS with special interest to the factors that may influence TESE results and among them, clinical and hormonal parameters (AMH, Inhibine, testosterone, FSH...). According to age, it has been suggested that after the age of 30 the chances to obtain a positive sperm extraction were reduced. In some studies carried out in younger patients, before the age of 20, the sperm extraction result was close to that of patients aged 20 to 30 years. Offering a TESE before the age of 16 does not improve the positivity threshold for sperm extraction. Indeed, in the few studies carried out before the age of 16 the results were disappointing. Finally, androgen therapy, frequently prescribed in cases of Klinefelter syndrome, does not seem to show any deleterious effect on the recovery of testicular sperm. However, only a few studies have looked at the possible impact of this treatment.

Key-words: Klinefelter syndrome, Fertility, Spermatogenesis, sperm extraction rate, androgen therapy, prognostic factors.

BIBLIOGRAPHIE

- 1. Gross RE.** The female scientist who changed human fertility forever [Internet]. [cited 2023 Sep 10]. Available from: <https://www.bbc.com/future/article/20200103-the-female-scientist-who-changed-human-fertility-forever> - **2. Palermo GD, Schlegel PN, Sills ES, Veeck LL, Zaninovic N, Menendez S, et al.** Births after Intracytoplasmic Injection of Sperm Obtained by Testicular Extraction from Men with Nonmosaic Klinefelter's Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1998 Feb 26; **338(9)**: 588-90. - **3. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goossens A, Tournaye H, Camus M, et al.** Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Human Reproduction*. 1995 Jun 1; **10(6)**: 1457-60. - **4. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F.** Syndrome Characterized by Gynecomastia, Aspermatogenesis without A-Leydigism, and Increased Excretion of Follicle-Stimulating Hormone¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1942 Nov; **2(11)**: 615-27. - **5. Jacobs PA, Strong JA.** A Case of Human Intersexuality Having a Possible XXY Sex-Determining Mechanism. *Nature*. 1959 Jan; **183(4657)**: 302-3. - **6. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E.** Klinefelter's syndrome. *The Lancet*. 2004 Jul; **364(9430)**: 273-83. - **7. Abramsky L, Chapple J.** 47,XXY (KLINEFELTER SYNDROME) AND 47,YYY: ESTIMATED RATES OF AND INDICATION FOR POSTNATAL DIAGNOSIS WITH IMPLICATIONS FOR PRENATAL COUNSELLING. *Prenatal Diagnosis*. 1997 Apr; **17(4)**: 363-8. - **8. Bojesen A, Gravholt CH.** Morbidity and mortality in Klinefelter syndrome (47,XXY): Morbidity and mortality in KS. *Acta Paediatrica*. 2011 Jun; **100(6)**: 807-13. - **9. Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, Gravholt CH, Bojesen A.** Klinefelter Syndrome—A Clinical Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013 Jan; **98(1)**: 20-30. - **10. Skakkebaek NE, Philip J, Hammen R.** Meiotic Chromosomes in Klinefelter's Syndrome. *Nature*. 1969 Mar; **221(5185)**: 1075-6. - **11. Aksglæde L, Wikström AM, Meyts ERD, Dunkel L, Skakkebaek NE, Juul A.** Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Human Reproduction Update*. 2006 Jan 1; **12(1)**:39-48. - **12. Sá R, Ferraz L, Barros A, Sousa M.** The Klinefelter Syndrome and Testicular Sperm Retrieval Outcomes.

Genes. 2023 Mar 4; **14**(3): 647. - **13. Fennoy I.** Testosterone and the child (0-12 years) with Klinefelter syndrome (47XXY): a review: Testosterone and prepubertal Klinefelter syndrome. *Acta Paediatrica*. 2011 Jun; **100**(6): 846-50. - **14. Ratcliffe S.** Long term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Archives of Disease in Childhood*. 1999 Feb 1; **80**(2): 192-5. - **15. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH.** Prenatal and Postnatal Prevalence of Klinefelter Syndrome: A National Registry Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003 Feb; **88**(2): 622-6. - **16. Nassau DE, Best JC, Cohen J, Gonzalez DC, Alam A, Ramasamy R.** Androgenization in Klinefelter syndrome: Clinical spectrum from infancy through young adulthood. *Journal of Pediatric Urology*. 2021 Jun; **17**(3): 346-52. - **17. Marais GAB, Gaillard JM, Vieira C, Plotton I, Sanlaville D, Gueyffier F, et al.** Sex gap in aging and longevity: can sex chromosomes play a role? *Biology of Sex Differences [Internet]*. 2018 Dec; **9**(1). Available from: <https://bsd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13293-018-0181-y> - **18. Bojesen A, Juul S, Birkebæk NH, Gravholt CH.** Morbidity in Klinefelter Syndrome: A Danish Register Study Based on Hospital Discharge Diagnoses. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006 Apr; **91**(4): 1254-60. - **19. Bojesen A, Stochholm K, Juul S, Gravholt CH.** Socioeconomic Trajectories Affect Mortality in Klinefelter Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Jul; **96**(7): 2098-104. - **20. Piot A, Plotton I, Boutroy S, Bacchetta J, Ailloud S, Lejeune H, et al.** Klinefelter Bone Microarchitecture Evolution with Testosterone Replacement Therapy. *Calcified Tissue International*. 2022 Jul; **111**(1): 35-46. - **21. Grande G, Graziani A, Di Mambro A, Selice R, Ferlin A.** Osteoporosis and bone metabolism in patients with Klinefelter syndrome. *Endocrine Connections [Internet]*. 2023 Jul 5; **12**(8). Available from: <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/12/8/EC-23-0058.xml> - **22. Plotton I, Renault L, Lapoirie M, Sanlaville D, Ecochard R, Giscard d'Estaing S, et al.** Fertility in men with Klinefelter's syndrome. *Annales d'Endocrinologie*. 2022 Jun; **83**(3): 172-6. - **23. Westlander G, Ekerhovd E, Granberg S, Hanson L, Hanson C, Bergh C.** Testicular ultrasonography and extended chromosome analysis in men with nonmosaic Klinefelter syndrome: a prospective study of possible predictive factors for successful sperm recovery. *Fertility and Sterility*. 2001 Jun; **75**(6): 1102-5. - **24. Madgar I.** Prognostic value of the clinical and laboratory evaluation in patients with nonmosaic Klinefelter syndrome who are receiving assisted reproductive therapy. *Fertility and Sterility*. 2002 Jun; **77**(6): 1167-9. - **25. Vernaeve V.** Can biological or clinical parameters predict testicular sperm recovery in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients? *Human Reproduction*. 2004 Mar 25; **19**(5): 1135-9. - **26. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN.** Success of Testicular Sperm Injection and Intracytoplasmic Sperm Injection in Men with Klinefelter Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005 Nov; **90**(11): 6263-7. - **27. Okada H, Goda K, Yamamoto Y, Sofikitis N, Miyagawa I, Mio Y, et al.** Age as a limiting factor for successful sperm retrieval in patients with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertility and Sterility*. 2005 Dec; **84**(6): 1662-4. - **28. Bakircioglu ME, Ulug U, Erden HF, Tosun S, Bayram A, Ciray N, et al.** Klinefelter syndrome: does it confer a bad prognosis in treatment of nonobstructive azoospermia? *Fertility and Sterility*. 2011 Apr; **95**(5): 1696-9. - **29. 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. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2007 Feb 2; **24**(1): 47-51. - **30. Koga M, Tsujimura A, Takeyama M, Kiuchi H, Takao T, Miyagawa Y, et al.** Clinical Comparison of Successful and Failed Microdissection Testicular Sperm Extraction in Patients with Nonmosaic Klinefelter Syndrome. *Urology*. 2007 Aug; **70**(2): 341-5. - **31. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN.** Successful Fertility Treatment for Klinefelter's Syndrome. *Journal of Urology*. 2009 Sep; **182**(3): 1108-13. - **32. Ferhi K, Avakian R, Griveau JF, Guille F.** Age as only predictive factor for successful sperm recovery in patients with Klinefelter's syndrome. *Andrologia*. 2009 Apr; **41**(2): 84-7. - **33. Yarali H, Polat M, Bozdogan G, Gunel M, Alpas I, Esinler I, et al.** TESE-ICSI in patients with non-mosaic Klinefelter syndrome: a comparative study. *Reproductive BioMedicine Online*. 2009 Jan; **18**(6): 756-60. - **34. Selice R, Di Mambro A, Garolla A, Ficarra V, Lafrate M, Ferlin A, et al.** Spermatogenesis in Klinefelter syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2010 Dec; **33**(11): 789-93. - **35. Bakircioglu ME, Ulug U, Erden HF, Tosun S, Bayram A, Ciray N, et al.** Klinefelter syndrome: does it confer a bad prognosis in treatment of nonobstructive azoospermia? *Fertility and Sterility*. 2011 Apr; **95**(5): 1696-9. - **36. Greco E, Scarselli F, Minasi MG, Casciani V, Zavaglia D, Dente D, et al.** Birth of 16 healthy children after ICSI in cases of nonmosaic Klinefelter syndrome. *Human Reproduction*. 2013 May; **28**(5): 1155-60. - **37. Madureira C, Cunha M, Sousa M, Neto AP, Pinho MJ, Viana P, 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 Jul; **2**(4): 623-31. - **38. Sabbaghian M, Modarresi T, Hosseinifar H, Hosseini J, Farrahi F, Dadkhah F, et al.** Comparison of Sperm Retrieval and Intracytoplasmic Sperm Injection Outcome in Patients With and Without Klinefelter Syndrome. *Urology*. 2014 Jan; **83**(1): 107-10. - **39. Rohayem J, Fricke R, Czeloth K, Mallidis C, Wistuba J, Krallmann C, 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 Sep; **3**(5): 868-75. - **40. Majzoub A, Arafa M, Al Said S, Agarwal A, Seif A, Al Naimi A, et al.** Outcome of testicular sperm

extraction in nonmosaic Klinefelter syndrome patients: what is the best approach? *Andrologia*. 2016 Mar; **48(2)**: 171-6. - **41. Vicdan K, Akarsu C, Sözen E, Buluç B, Vicdan A, Yılmaz Y, et al.** Outcome of intracytoplasmic sperm injection using fresh and cryopreserved-thawed testicular spermatozoa in 83 azoospermic men with Klinefelter syndrome: TESE/ICSI and Klinefelter Syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2016 Nov; **42(11)**: 1558-66. - **42. Chehrizi M, Rahimiforoushani A, Sabbaghian M, Nourijelyani K, Sadighi Gilani MA, Hoseini M, et al.** Sperm Retrieval in Patients with Klinefelter Syndrome: A Skewed Regression Model Analysis. *Int J Fertil Steril*. 2017; **11(2)**: 117-22. - **43. Franik S, Smeets D, Zande G, Gomes I, D'Hauwers K, Braat DDM, et al.** Klinefelter syndrome and fertility—Impact of X-chromosomal inheritance on spermatogenesis. *Andrologia [Internet]*. 2018 Jun; **50(5)**. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/and.13004> - **44. Garolla A, Selice R, Menegazzo M, Valente U, Zattoni F, Iafrate M, et al.** Novel insights on testicular volume and testosterone replacement therapy in Klinefelter patients undergoing testicular sperm extraction. A retrospective clinical study. *Clinical Endocrinology*. 2018 May; **88(5)**: 711-8. - **45. Ozer C, Caglar Aytac P, Goren MR, Toksoz S, Gul U, Turunc T.** Sperm retrieval by microdissection testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection outcomes in nonobstructive azoospermic patients with Klinefelter syndrome. *Andrologia*. 2018 May; **50(4)**: e12983. - **46. Vloeberghs V, Verheyen G, Santos-Ribeiro S, Staessen C, Verpoest W, Gies I, et al.** Is genetic fatherhood within reach for all azoospermic Klinefelter men? Schlatt S, editor. *PLOS ONE*. 2018 Jul 25; **13(7)**: e0200300. - **47. Huang IS, Fantus RJ, Chen WJ, Wren J, Kao WT, Huang EYH, et al.** Do partial AZFc deletions affect the sperm retrieval rate in non-mosaic Klinefelter patients undergoing microdissection testicular sperm extraction? *BMC Urology [Internet]*. 2020 Dec; **20(1)**. Available from: <https://bmcurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12894-020-00587-5> - **48. Guo F, Fang A, Fan Y, Fu X, Lan Y, Liu M, et al.** Role of treatment with human chorionic gonadotropin and clinical parameters on testicular sperm recovery with microdissection testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection outcomes in 184 Klinefelter syndrome patients. *Fertility and Sterility*. 2020 Nov; **114(5)**: 997-1005. - **49. Yücel C, Keskin MZ, Kose C, Kucuk U, Ilbey YO, Kozacioğlu Z.** Relationship between testicular histopathology and the success of testicular sperm extraction in patients with non-mosaic Klinefelter syndrome. *Revista Internacional de Andrologia*. 2021 Jan; **19(1)**: 9-15. - **50. Renault L, Labrune E, Giscard d'Estaing S, Cuzin B, Lapoirie M, Benchaib M, et al.** Delaying testicular sperm extraction in 47,XXY Klinefelter patients does not impair the sperm retrieval rate, and AMH levels are higher when TESE is positive. *Human Reproduction*. 2022 Oct 31; **37(11)**: 2518-31. - **51. 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. *Fertility and Sterility*. 2001 Nov; **76(5)**: 1054-6. - **52. Rives N, Milazzo JP, Perdrix A, Castanet M, Joly-Helas G, Sibert L, et al.** The feasibility of fertility preservation in adolescents with Klinefelter syndrome. *Human Reproduction*. 2013 Jun 1; **28(6)**: 1468-79. - **53. Mehta A, Paduch DA, Schlegel PN.** Successful testicular sperm retrieval in adolescents with Klinefelter syndrome treated with at least 1 year of topical testosterone and aromatase inhibitor. *Fertility and Sterility*. 2013 Oct; **100(4)**: e27. - **54. Plotton I, d'Estaing SG, Cuzin B, Brosse A, Benchaib M, Lornage J, et al.** Preliminary Results of a Prospective Study of Testicular Sperm Extraction in Young Versus Adult Patients With Nonmosaic 47,XXY Klinefelter Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015 Mar; **100(3)**: 961-7. - **55. Nahata L, Yu RN, Paltiel HJ, Chow JS, Logvinenko T, Rosoklija I, et al.** Sperm Retrieval in Adolescents and Young Adults with Klinefelter Syndrome: A Prospective, Pilot Study. *The Journal of Pediatrics*. 2016 Mar; **170**: 260-5.e2. - **56. Van Saen D, Vloeberghs V, Gies I, Mateizel I, Sermon K, De Schepper J, et al.** When does germ cell loss and fibrosis occur in patients with Klinefelter syndrome? *Human Reproduction*. 2018 Jun 1; **33(6)**: 1009-22. - **57. Boeri L, Palmisano F, Preto M, Sibona M, Capogrosso P, Franceschelli A, et al.** Sperm retrieval rates in non-mosaic Klinefelter patients undergoing testicular sperm extraction: What expectations do we have in the real-life setting? *Andrology*. 2020 May; **8(3)**: 680-7. - **58. Tournaye H, Liu J, Nagy PZ, Camus M, Goossens A, Silber S, et al.** Correlation between testicular histology and outcome after intracytoplasmic sperm injection using testicular spermatozoa. *Human Reproduction*. 1996 Jan 1; **11(1)**: 127-32. - **59. Schlegel PN.** Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Human Reproduction*. 1999 Jan 1; **14(1)**: 131-5. - **60. Corona G, Pizzocaro A, Lanfranco F, Garolla A, Pelliccione F, Vignozzi L, et al.** Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2017 May 1; **23(3)**: 265-75. - **61. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN.** Success of Testicular Sperm Injection and Intracytoplasmic Sperm Injection in Men with Klinefelter Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005 Nov; **90(11)**: 6263-7. - **62. Sabbaghian M, Modarresi T, Hosseini H, Hosseini J, Farrahi F, Dadkhah F, et al.** Comparison of Sperm Retrieval and Intracytoplasmic Sperm Injection Outcome in Patients With and Without Klinefelter Syndrome. *Urology*. 2014 Jan; **83(1)**: 107-10. - **63. Ozer C, Caglar Aytac P, Goren MR, Toksoz S, Gul U, Turunc T.** Sperm retrieval by microdissection testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection outcomes in nonobstructive azoospermic patients with Klinefelter syndrome. *Andrologia*. 2018 May; **50(4)**: e12983.