

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evolution de la fonction testiculaire au cours de la puberté
dans le syndrome de Klinefelter**

Présentée et soutenue publiquement le 16/09/2024
à 18 : 00 au pôle formation

Par Axelle Tredez

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Stéphane Leteurtre

Assesseurs :

Madame le Docteur Christine Lefèvre

Monsieur le Docteur Hamza Benderradji

Monsieur le Docteur Simon Boussion

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Clara Leroy

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

AMH	Hormone anti-müllérienne
BT	Biopsie testiculaire
DHT	Dihydrotestostérone
FSH	Follicolo-stimulating hormon
LH	Luteinizing hormon
SHBG	Sex hormon binding globulin
THS	Traitement hormonal substitutif

Sommaire

Avertissement.....	2
Sigles.....	3
Sommaire	4
Introduction.....	6
1 Le syndrome de Klinefelter.....	6
2 Puberté chez les garçons et marqueurs de la fonction testiculaire.....	7
3 Exploration de fertilité masculine.....	10
4 Contexte	11
5 Objectif	12
Matériel et méthodes	13
1 Design de l'étude.....	13
2 Patients et données.....	13
3 Cadre réglementaire.....	15
4 Analyses statistiques.....	15
Résultats.....	17
1 Flowchart.....	17
2 Description des patients à l'inclusion.....	18
3 Puberté.....	18
3.1 Description population en début de puberté (annexe 1).....	18
3.2 Description population en fin de puberté (annexe 1).....	19
3.3 Evolution de la fonction leydigienne au cours de la puberté.....	21
3.4 Evolution de la fonction sertolienne au cours de la puberté	22
3.5 Evolution du volume testiculaire au cours de la puberté.....	23
4 Exploration de fertilité	24
5 Comparaison des phénotypes en fin de puberté selon les circonstances diagnostiques chez les patients ne recevant pas de THS	25
5.1 Fonction leydigienne.....	25
5.2 Fonction sertolienne	26
5.3 Cinétique hormonale au cours de la puberté.....	27
5.4 Paramètres auxologiques.....	29
Discussion	30
1 Discussion des résultats puberté et cinétique d'installation de l'insuffisance testiculaire	30

2	Discussion des résultats comparatifs des phénotypes en fin de puberté selon les circonstances diagnostiques.....	33
3	Discussion exploration de fertilité	35
4	Discussion méthodologie.....	36
5	Perspectives.....	38
	Conclusion.....	39
	Liste des tables.....	40
	Liste des figures	41
	Références	42
	Annexe 1	45
	Annexe 2	46

Introduction

1 Le syndrome de Klinefelter

Le syndrome de Klinefelter est défini par la présence d'une formule chromosomique XXY chez un individu de phénotype masculin.

La 1^{ère} description de ce syndrome a été publiée en 1942 par Klinefelter et al avec la description d'une série de 9 patients présentant un phénotype commun associant une gynécomastie, une faible pilosité, des testicules de petite taille et une azoospermie. C'est dans un second temps en 1959 qu'il a été montré que ce phénotype était associé à la présence d'un chromosome X supplémentaire [1].

La prévalence du syndrome de Klinefelter est de 1/500 à 1/800 garçons selon les études ce qui en fait l'anomalie chromosomique la plus fréquente [2]. Cependant, il est largement sous diagnostiqué. Une étude menée au Danemark en 2003 avait montré que seulement 25% des hommes porteurs d'un syndrome de Klinefelter étaient diagnostiqués [3]. Avec le développement du diagnostic anténatal de manière générale, de plus en plus de syndromes de Klinefelter sont diagnostiqués de manière fortuite sur des caryotypes réalisés sur amniocentèse pour, par exemple, des facteurs de risque augmentés de trisomie 21. Quand il ne s'agit pas d'un diagnostic anténatal, le syndrome de Klinefelter peut être découvert en période néonatale, dans l'enfance, à l'adolescence ou encore à l'âge adulte. Les points d'appel varient alors en fonction de la période de vie. Dans l'enfance, les principaux points d'appel à la réalisation d'un caryotype seront les troubles du langage et les difficultés scolaires. Au moment de la puberté, le point d'appel sera un retard pubertaire ou une gynécomastie. A l'âge adulte, le diagnostic pourra être posé lors d'un bilan d'hypogonadisme ou au cours d'un bilan d'infertilité [2,4].

Dans 80 à 90% des cas, la formule chromosomique est 47,XXY. Dans les 20% des cas restants, il existe des aneuploïdies plus importantes avec plusieurs chromosomes X surnuméraires ou des mosaïques, c'est-à-dire un certain pourcentage de cellules dont la formule est 47XXY et le reste des cellules 47XY. Il n'y a, à ce jour, pas de corrélation établie entre le génotype et le phénotype [1].

Il existe un large spectre de symptômes associés au syndrome de Klinefelter et le phénotype est très variable selon les patients.

Clinical features (%) of adult patients with Klinefelter syndrome.

Small testes (<4–6 mL)	>95
Infertility	>99
Azoospermia	>95
Decreased facial hair	60–80
Decreased pubic hair	30–60
Abdominal adiposity	50
Gynecomastia	38–75
Varicose veins	40
Decreased libido and potency	70
Decreased muscle strength	70
The metabolic syndrome	46
Type 2 diabetes	10–39
Osteopenia and osteoporosis	40 + 10
Mitral valve prolapse	≤55

Figure 1 : caractéristiques cliniques des patients porteurs d'un syndrome de Klinefelter d'après[5]

2 Puberté chez les garçons et marqueurs de la fonction testiculaire

La puberté est définie comme une période de transition au cours de laquelle des changements biologiques, physiques et psychologiques aboutissent au passage de l'enfance à l'âge adulte. La puberté est notamment marquée par l'apparition des caractères sexuels secondaires et la maturation des fonctions de reproduction. L'âge normal de début de puberté chez le garçon est entre 9 et 14 ans.

On définit l'avancée de la puberté selon les stades de Tanner avec l'évaluation du volume gonadique pour les garçons. On dit que la puberté a débuté à partir d'un volume testiculaire de 4 mL correspondant au stade 2 de Tanner. La puberté se termine au stade 5 de Tanner avec un volume testiculaire de 25 mL. La puberté se déroule en général sur une période de 2 à 5 ans [6].

I		3 ↑<2.5 ↓
II		4 ↑2.5-3.2 ↓
III		10 ↑3.6 ↓
IV		16 ↑4.1-4.5 ↓
V		25 ↑>4.5 ↓

Figure 2 : stade de tanner chez le garçon d'après[7]

Sur le plan hormonal, il s'agit de l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. La sécrétion pulsatile de GnRH par l'hypothalamus stimule la sécrétion de LH et de FSH par l'hypophyse qui stimulent la production de testostérone et la spermatogenèse au niveau testiculaire [8]. L'activation de cet axe au moment de la puberté est liée à des facteurs extrinsèques et intrinsèques comme le système des KISS peptines.

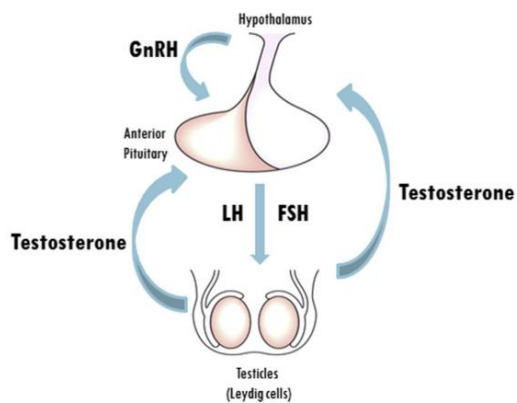


Figure 3 : axe hypothalamo-hypophyso-gonadique d'après [6]

La FSH a une action sur les cellules de Sertoli, elle est nécessaire pour l'initiation et le maintien de la spermatogenèse.

La LH agit au niveau des cellules de Leydig pour permettre la sécrétion testiculaire de testostérone. Il existe une concentration importante de testostérone au niveau testiculaire, la testostérone est ensuite sécrétée dans la circulation pour agir sur les tissus cible à distance avec un gradient de concentration depuis les testicules.

Ce système est auto-régulé avec un rétrocontrôle négatif de la testostérone quand les taux circulants sont suffisants sur l'hypophyse qui entraîne une diminution de la sécrétion de LH et également de GnRH au niveau hypothalamique. Le rétrocontrôle sur la FSH se fait via la sécrétion d'inhibine B par les cellules de Sertoli.

Chez l'homme adulte, la testostérone circulante est produite à 95% par le testicule, 98% circule sous forme liée soit à l'albumine soit à la SHBG et le reste circule sous forme libre qui est la forme active de testostérone. La testostérone est en partie convertie en DHT par la 5 alpha réductase. La DHT a une action au niveau de la prostate et des follicules pileux (environ 5% de la testostérone produite). Une autre partie de la testostérone circulante est convertie en estradiol par aromatisation. Les

estrogènes ont une action sur le métabolisme osseux, sur la répartition lipidique et sur le rétrocontrôle négatif de la LH.

L'inhibine B est le reflet de la fonction sertolienne, la période pubertaire est donc normalement marquée par une augmentation des taux d'inhibine B [5].

L'AMH est une hormone sécrétée par les cellules de Sertoli immatures. La production d'AMH est stimulée par la FSH et au moment de la puberté, il existe un rétrocontrôle négatif par les taux de testostérone intracellulaire et la spermatogenèse. Une fois la puberté débutée, le rétrocontrôle négatif par les taux de testostérone prévaut sur la stimulation par la FSH [9].

3 Exploration de fertilité masculine

L'exploration de fertilité, qui peut conduire à une préservation de fertilité, consiste en un recueil de gamètes qui sont ensuite conservés pour être utilisés en aide médicale à la procréation de manière différée.

Il existe plusieurs techniques de recueil des gamètes, ces techniques ont été développées en pédiatrie dans le contexte de l'oncopédiatrie avant administration de traitements gonadotoxiques.

La première étape passe par la réalisation d'un recueil de sperme par masturbation au laboratoire, puis les échantillons de spermes sont analysés au laboratoire et si des spermatozoïdes sont retrouvés, ils sont cryoconservés.

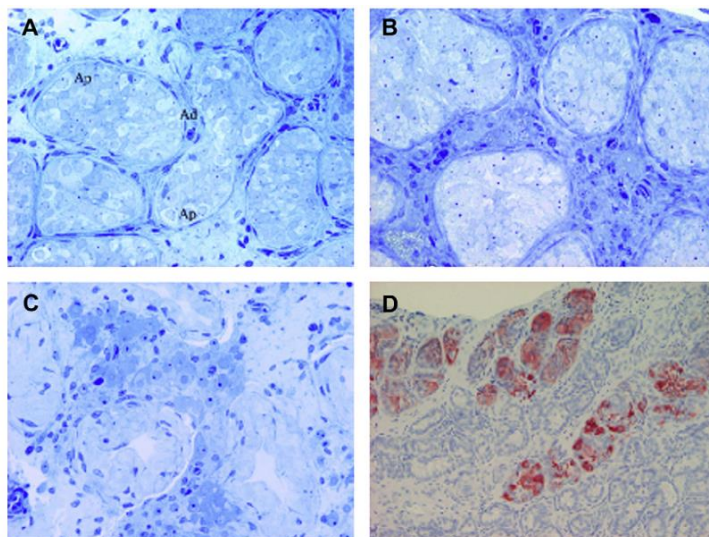
En cas de négativité du recueil, on propose l'exploration chirurgicale pour extraction intratesticulaire de sperme (TESE) suite à une biopsie testiculaire. Un chirurgien récupère des tubules séminifères après incision de l'albuginée et les fragments

testiculaires ainsi obtenus sont mis en culture au laboratoire puis analysés à la recherche de spermatozoïdes qui sont ensuite cryoconservés [10].

4 Contexte

Selon l'étude de Bojesen et al, moins de 10% des syndrome de Klinefelter sont diagnostiqués avant la puberté.

L'atteinte testiculaire reste la principale problématique chez les patients suivis pour un syndrome de Klinefelter [11]. Sur le plan histologique, l'atteinte testiculaire correspond à une fibrose et une hyalinisation progressive de l'interstitium et des tissus périlitulaires avec une hyperplasie réactionnelle des cellules de Leydig [5]. Ce processus s'accélère au moment de la puberté [12].



Testicular biopsies of adolescent boys with Klinefelter syndrome displaying the progression of testicular degeneration during puberty. (A) KS boy, age 10.7 years, with spermatogonia; (B) 13.7-year-old with no spermatogonia, and (C) 14-year-old with extensive degeneration. The focal nature of the degeneration is obvious in (D) seminiferous tubules with spermatogonia stained with MAGE-A4 surrounded by Sertoli cell only tubules in a 10-year-old patient. Ap; pale adult spermatogonia; Ad; dark adult spermatogonia.

Figure 4 : biopsies testiculaires chez des adolescents porteurs d'un syndrome de Klinefelter montrant la progression de l'atteinte testiculaire d'après[5]

L'hypogonadisme atteint selon les études environ 80% des sujets à l'âge adulte [1]. En revanche, il n'existe pas de description précise du moment d'apparition de l'insuffisance testiculaire chez les garçons porteurs d'un syndrome de Klinefelter. Les auteurs s'accordent pour dire que la puberté démarre généralement de manière spontanée chez les garçons suivis pour un syndrome de Klinefelter, en revanche la cinétique de cette puberté et l'apparition de l'insuffisance testiculaire est peu connue. Par ailleurs, il n'existe pas de consensus ni de recommandation concernant l'exploration de fertilité chez les garçons dont le diagnostic est connu avant la puberté.

5 Objectif

L'objectif principal de notre étude était de déterminer le moment de l'installation du déficit testiculaire au cours de la puberté.

Les objectifs secondaires étaient de :

- Décrire le phénotype en sortie de puberté des patients suivis depuis la période pré-pubertaire, notamment la fréquence du déficit leydigien.
- Comparer les phénotypes à l'âge adulte en fonction des circonstances de diagnostic du syndrome de Klinefelter.

Matériel et méthodes

1 Design de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective, observationnelle et descriptive sur la cohorte de patients suivis depuis la période pré-pubertaire pour un syndrome de Klinefelter au CHU de Lille, âgés de 9 à 25 ans au moment du recueil de données.

2 Patients et données

Les critères d'inclusion étaient :

- Garçons suivis pour un syndrome de Klinefelter au CHU de Lille
- Agés de 9 à 25 ans au moment du début de l'étude

Les critères d'exclusion étaient :

- Présence d'une autre anomalie génétique associée
- Phénotype non exclusivement expliqué par le syndrome de Klinefelter avec analyses génétiques plus approfondies en cours

Le stade 2 de Tanner était défini par un volume testiculaire à 4 mL au moment de la consultation. Les données biologiques et auxologiques étaient ensuite recueillies par 6 mois à partir du début de la puberté.

L'insuffisance leydigienne était définie par une LH supérieure aux normes utilisées par notre laboratoire, soit selon l'étude Konforte et al [13], c'est-à-dire supérieure à 1,18 mUI/mL au stade 2 de Tanner et supérieure à 5,88 en fin de puberté (tanner 5). Celle-ci était dite compensée si les taux de testostérone étaient normaux soit > 0,99 ng/mL au stade 5 de Tanner.

Analyte	Tanner	Lower Limit	Upper Limit	Samples	Lower CI	Higher CI
Boys						
Estradiol, pg/mL	I	NA	19	27	NA	NA
	II	NA	18	38	NA	NA
	III	NA	21	23	NA	NA
	IV	NA	35	47	NA	(31–38)
	V	17	34	16	NA	NA
Progesterone, ng/dL	I	NA	44	25	NA	(38–47)
	II	NA	44	36	NA	(141–47)
	III	NA	50	22	NA	(44–53)
	IV	NA	41	50	NA	(41–44)
	V	13	50	17	(9–16)	(44–60)
FSH, mIU/mL	I	NA	1.52	21	NA	(1.34–1.68)
	II	NA	2.98	34	NA	(2.60–3.42)
	III	0.36	6.24	22	(0.05–0.53)	(4.56–7.22)
	IV	0.58	5.05	51	(0.40–0.93)	(4.44–5.39)
	V	0.79	7.19	71	(0.57–1.09)	(5.29–8.24)
LH, mIU/mL	I	NA	1.18	25	NA	(0.9–1.46)
	II	NA	1.18	36	NA	(0.96–1.37)
	III	NA	2.32	21	NA	(1.54–2.78)
	IV	NA	4.89	52	NA	(4.40–5.23)
	V	0.61	5.88	17	(0.32–0.81)	(4.63–6.68)
Testosterone, ng/dL	I	NA	17.87	20	NA	(14.41–21.04)
	II	NA	24.50	32	NA	(20.17–27.66)
	III	NA	543.23	22	NA	(370.31–652.74)
	IV	8.65	636.31	52	(0.86–24.21)	(567.43–688.47)
	V	99.71	759.65	17	(61.96–141.21)	(645.24–830.83)
SHBG, nmol/L	I	23.4	156.8	25	(14.4–30.8)	(129.1–169.7)
	II	27.5	133.4	32	(19.7–34.7)	(115.2–144.9)
	III	17.4	160.1	23	(12.7–22.8)	(134.7–179.6)
	IV	12.2	79.4	51	(10.0–68.3)	(68.3–86.6)
	V	7.7	49.4	17	(0–15.2)	(140.6–54.4)
Prolactin, ng/mL ^d	I	3.13	19.85	23	(2.56–3.81)	(14.98–23.75)
	II	3.57	18.62	36	(3.21–4.05)	(16.04–20.86)
	III	3.92	23.11	29	(3.14–4.50)	(20.19–25.23)
	IV	6.02	20.00	50	(5.14–7.09)	(18.10–21.18)
	V	6.46	31.95	17	(5.99–7.06)	(23.28–36.90)

^a Conversion from conventional units to SI units: estradiol, pg/mL $\times$ 3.67 = pmol/L; progesterone, ng/dL $\times$ 0.0318 = nmol/L; FSH, mIU/mL $\times$ 1.00 = IU/L; LH, mIU/mL $\times$ 1.00 = IU/L; testosterone, ng/dL $\times$ 0.0347 = nmol/L; SHBG, no conversion; prolactin, ng/mL $\times$ 21 = mIU/L.

^b Menstrual cycle data were not available, therefore these reference intervals should be interpreted with caution. Use of adult reference intervals for females ages 15–19 may be more appropriate.

^c NA, not applicable. When the lower limit of the reference interval was at the limit of detection, no value is given and instead, the reference interval should be reported as < upper reference limit.

^d See the disclosure section at the end of this article for important information on the reference intervals for prolactin.

Figure 5 : valeurs des hormones chez les garçons en fonction du stade de Tanner d'après[13]

Concernant l'insuffisance Sertolienne, elle était définie par un taux de FSH supérieur aux normes pour le stade de Tanner selon Konforte et al, soit 2,98 mUI/mL au stade 2 de Tanner et 7,19 mUI/mL au stade 5.

Pour les normes d'AMH, elles étaient définies pour le stade de Tanner selon Demirdijian et al. [14]

Reference group	Age range (years)	N	Median ng/mL (pmol/L)	95% reference interval ng/mL (95% CI)	95% reference interval pmol/L (95% CI)
Adult males	>18	83	4.87 (34.77)	0.73–16.05 (0.36–1.43 and 11.99–19.92)	5.20–114.60 (2.54–10.21 and 85.61–142.21)
Adult females	18–25	80	3.71 (26.49)	0.96–13.34 (0.72–1.32 and 9.49–16.97)	6.82–95.22 (5.13–9.39 and 67.73–121.19)
Adult females	26–30	82	2.27 (16.21)	0.17–7.37 (0.08–0.34 and 5.96–8.72)	1.22–52.66 (0.59–2.44 and 42.55–62.24)
Adult females	31–35	80	1.88 (13.43)	0.07–7.35 (0.02–0.27 and 5.65–8.93)	0.53–52.48 (0.11–1.96 and 40.36–63.78)
Adult females	36–40	80	1.62 (11.60)	0.03–7.15 (0.00–0.11 and 5.45–8.77)	0.20–51.03 (0.03–0.82 and 38.88–62.63)
Adult females	41–45	79	0.29 (2.05)	0.00–3.27 (0.00–0.00 and 2.11–4.31)	0.00–23.35 (0.00–0.01 and 15.08–30.76)
Adult females	≥46	82	0.01 (0.06)	0.00–1.15 (0.00–0.00 and 0.72–1.53)	0.00–8.19 (0.00–0.00 and 5.11–10.91)
Male Tanner stage 1	8–13	39	56.58 (403.97)	4.95–144.48 (NA* and 113.35–171.19)	35.37–1031.59 (NA* and 809.31–1222.31)
Male Tanner stage 2	8–17	40	26.55 (189.58)	5.02–140.06 (NA* and 93.20–183.17)	35.87–1000.03 (NA* and 665.47–1307.83)
Male Tanner stage 3	10–19	40	8.64 (61.70)	2.61–75.90 (2.18–3.32 and 29.74–115.28)	18.63–541.92 (15.58–23.68 and 212.38–823.08)
Male Tanner stage 4	12–18	40	7.15 (51.02)	0.43–20.14 (0.014–2.53 and 14.64–26.04)	3.04–143.82 (0.10–18.05 and 104.51–185.96)
Male Tanner stage 5	11–19	40	7.00 (49.96)	1.95–21.20 (1.17–3.26 and 13.57–28.18)	13.90–151.38 (8.37–23.25 and 96.87–201.18)
Newborn males	0 (<60 days)	55	46.94 (335.17)	15.11–266.59 (11.42–20.71 and 189.28–331.06)	107.92–1903.49 (81.52–147.85 and 1351.43–2363.77)
Newborn females	0 (<60 days)	44	0.16 (1.17)	0.01–3.39 (0.00–0.02 and 1.73–4.95)	0.04–24.19 (0.01–0.14 and 12.34–35.31)

Figure 6 : Normes AMH selon le stade de Tanner selon [14]

3 Cadre réglementaire

Nous avons obtenu l'autorisation de la CNIL pour le recueil des données.

Chaque patient a reçu une lettre d'information concernant cette étude, et nous avons recueilli la non-opposition des patients pour l'utilisation des données.

4 Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentage. Les variables quantitatives Gaussiennes ont été décrites en termes de moyenne et d'écart-type et les variables quantitatives non gaussiennes ont été décrites en termes de médiane et d'intervalle interquartiles.

La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement ainsi que par l'intermédiaire du test de Shapiro-Wilk.

Les comparaisons entre deux variables quantitatives Gaussiennes ont été étudiées à l'aide d'un test de Student ou à l'aide d'un test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives non Gaussiennes.

Les comparaisons entre une variable qualitative à plus de deux modalités et une variable quantitative Gaussienne ont été étudiées à l'aide d'un test d'ANOVA à un facteur, ou à l'aide d'un test de Kruskal-Wallis pour une variable quantitative non Gaussienne. Les comparaisons post hoc deux à deux ont été effectuées en appliquant la correction de Tukey. Les comparaisons entre une variable qualitative à plus de deux modalités et une variable qualitative ont été étudiées à l'aide d'un test du Chi-deux (ou le test exact de Fisher lorsque $N < 5$).

Le seuil de significativité pour les tests bilatéraux a été fixé à 0,05.

Les analyses ont été réalisées à l'aide de GraphPad Prism version 7.00 (GraphPad Software, La Jolla California USA).

Résultats

1 Flowchart

Nous avons recensé 107 patients suivis actuellement en pédiatrie et en andrologie au CHU de Lille pour un syndrome de Klinefelter. Parmi eux, 63 correspondaient aux critères d'âge fixés pour l'inclusion. Dans ces 63 patients, 5 patients présentaient une anomalie génétique associée au syndrome de Klinefelter et 1 patient avait un phénotype complexe non expliqué par le syndrome de Klinefelter, ces 6 patients ont donc été exclus de l'étude. Nous avons réalisé les analyses sur 57 patients.

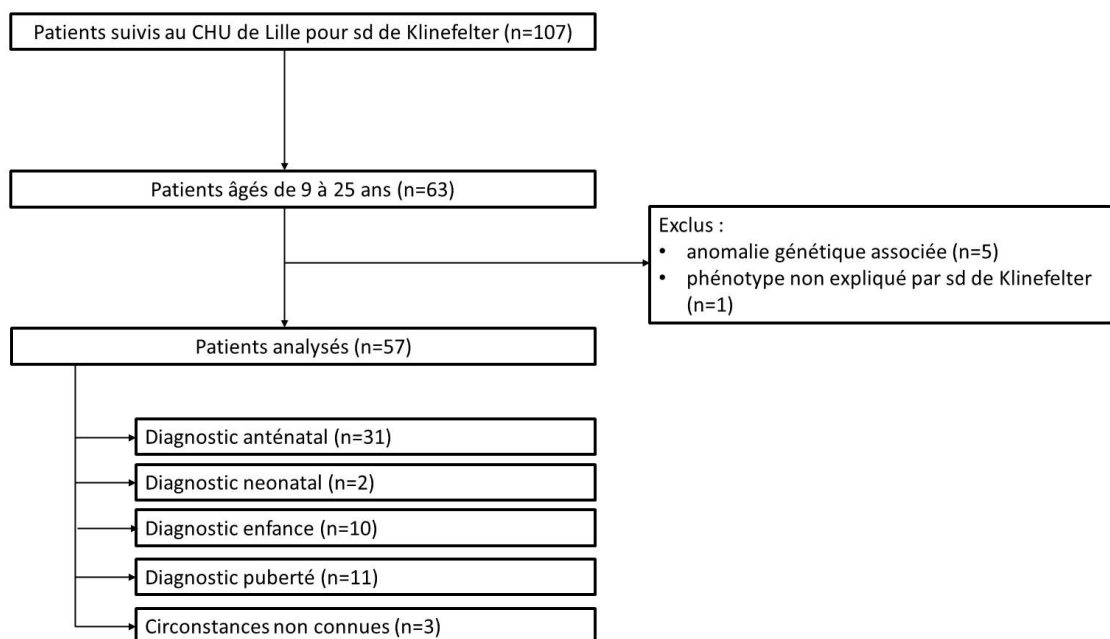


Figure 7 : Flowchart

2 Description des patients à l'inclusion

L'âge moyen des patients à l'inclusion était $18,5 \pm 4,18$ ans.

Chez 31 patients (57,41%) le diagnostic a été porté en période anténatale, chez 2 patients (3,7%) en période néonatale, chez 10 patients (18,52%) dans l'enfance et chez 11 patients (20,37%) au cours de la puberté, l'information était manquante pour 3 patients.

Le suivi était débuté en moyenne à $9,27 \pm 6,72$ ans.

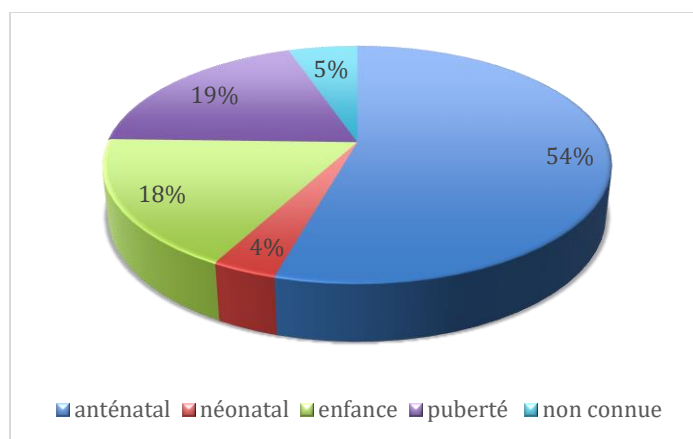


Figure 8 : répartition des circonstances diagnostiques

3 Puberté

3.1 Description population en début de puberté (annexe 1)

L'âge moyen au début de puberté soit au stade 2 de Tanner est de $12,6 \pm 1,26$ ans.

La taille moyenne en début de puberté était de $159 \pm 10,1$ cm. Cette taille âge correspond à une croissance à $+0,5$ DS pour un âge moyen de 12,6 ans sur les courbes de croissance de l'AFPA.

L'IMC médian était de $18,1 \pm 5,5 \text{ kg/m}^2$, ce qui correspond à un IMC normal sur les courbes IOTF de référence.

L'âge osseux moyen en début de puberté était de $12,3 \pm 0,9$ ans soit corrélé à l'âge moyen des patients.

Sur le plan hormonal :

- le taux moyen de testostérone est de $0,457 \text{ ng/mL} \pm 0,0978$ pour une norme attendue pour ce stade de Tanner supérieure à $0,2017 \text{ ng/mL}$ selon [13].
- La LH moyenne est de $0,979 \text{ mUI/mL} \pm 0,186$ pour une norme supérieure à $1,18 \text{ mUI/mL}$.
- Le taux moyen d'AMH est de $769 \text{ pmol/L} \pm 112$ pour des normes entre $35,87$ et $1000,03 \text{ pmol/L}$ selon [14].
- La FSH moyenne est de $2,90 \pm 0,643 \text{ mUI/mL}$ à l'initiation de la puberté pour une norme supérieure de $2,98 \text{ mUI/mL}$ (IC 95 : $2,6$ et $3,42$).

Les patients semblent donc débuter leur puberté à un âge classique, sans insuffisance sertolienne ni leydigienne à l'initiation de la puberté.

3.2 Description population en fin de puberté (annexe 1)

Dans notre cohorte, 36 patients ont achevé leur puberté au moment des analyses.

La durée moyenne de la puberté chez nos patients est de $4,083 \pm 1,061$ ans avec un âge moyen de fin de puberté de $17 \pm 1,42$ ans.

Sur le plan auxologique, la taille moyenne en fin de puberté est de $184,1 \pm 6,788 \text{ cm}$, ce qui correspond à une taille à +1DS sur les courbes de l'AFPA. L'IMC moyen est à $22,9 \pm 7,22 \text{ kg/m}^2$ ce qui correspond à la zone de surpoids sur les courbes IOTF.

Le volume testiculaire moyen en fin de puberté est de 3,95 +/- 1,91 mL à droite et 4 +/-1,88 mL à gauche, soit bien inférieur au volume testiculaire attendu en fin de puberté chez des sujets sains qui est d'environ 25 mL.

Concernant la gynécomastie, elle est présente chez 11 patients sur 26 soit chez 42% des patients, dans 36% des cas elle est unilatérale et dans le reste des cas elle est bilatérale.

Sur le plan hormonal :

- Le taux moyen de testostérone en fin de puberté est de 3,56 ng/mL +/-0,367 pour des taux attendus entre 0,87 et 7,59 ng/mL.
- Le taux moyen de LH est de 13,5 mUI/mL +/-1,05 pour une norme supérieure à 5,88 mUI/mL.
- Le taux moyen de FSH est de 30,8 mUI/mL +/- 2,39 pour une norme supérieure à 7,19 mUI/mL.
- Le taux moyen d'AMH est de 31,7pmol/L +/- 8,52 pour des normes entre 13,9 et 151,38 pmol/L.

Sur les 36 patients ayant achevé leur puberté, 29 (soit 80%) présentent une insuffisance leydigienne et 34 (soit 94%) présentent une insuffisance sertolienne.

Parmi ces 36 patients, 26 (soit 72%) reçoivent un traitement hormonal substitutif. L'âge moyen d'introduction du THS est de 16,6 ans +/- 1,59. Le traitement introduit est l'ovitrel pour 19 patients (soit 73% des patients), l'androtardyl pour 7 patients (soit 27%).

Sur l'ensemble des patients ayant ou non achevé leur puberté, 28 (soit 50,91%) reçoivent un traitement hormonal substitutif.

3.3 Evolution de la fonction leydigienne au cours de la puberté

On observe au cours de la puberté, une majoration progressive de la LH dans les 2 ans qui suivent l'initiation de la puberté. La LH moyenne devient supérieure à la limite supérieure de LH définie pour un stade de Tanner 5 (définissant une insuffisance leydigienne) 36 mois soit trois ans après l'initiation de la puberté. Le taux de testostérone moyen, se majore après l'initiation de la puberté jusqu'à 18 mois soit un an et demi après l'initiation de la puberté. Le taux moyen reste ensuite dans les normes basses des valeurs attendues pour au stade 5 de Tanner (0,87 à 7,59 ng/mL).

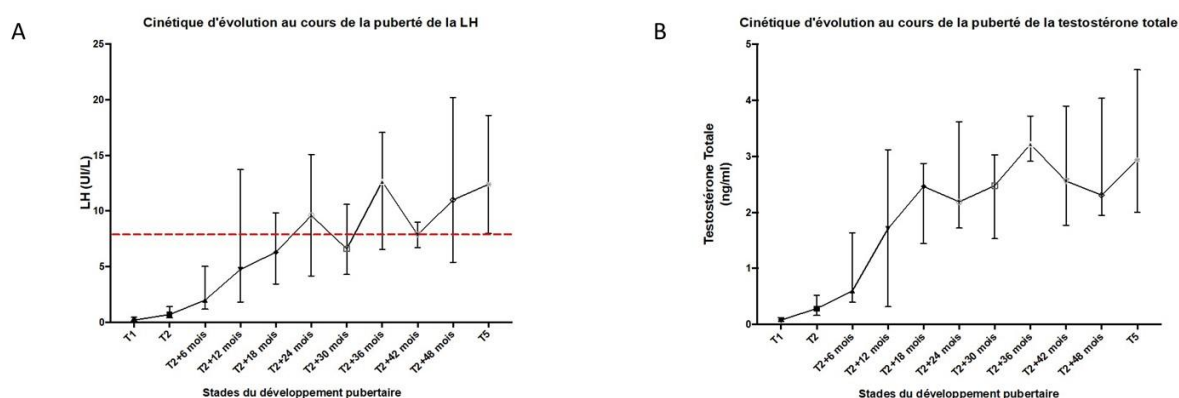


Figure 9 : Cinétique d'évolution des marqueurs leydigiens au cours de la puberté

(A) cinétique d'évolution de la LH

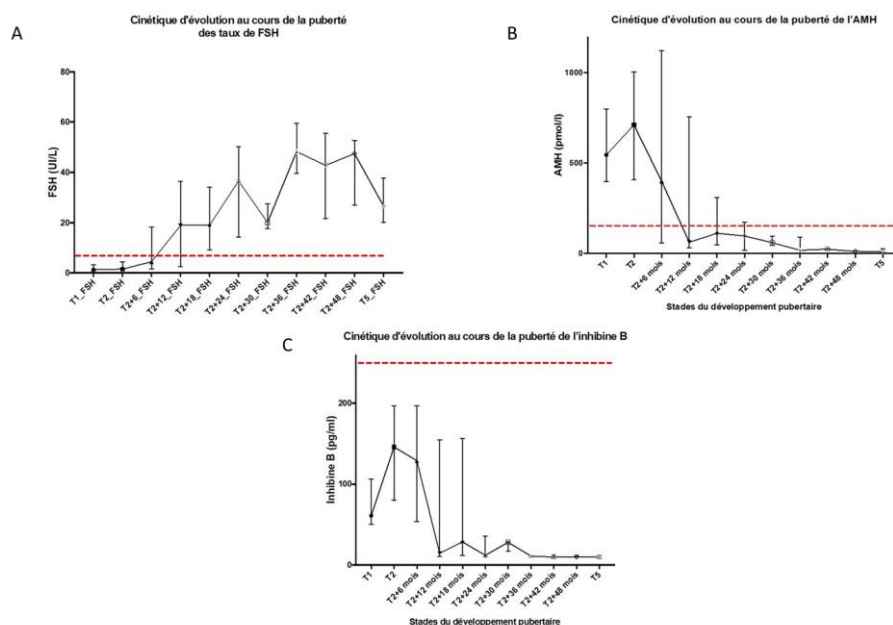
(B) cinétique d'évolution de la testostérone

3.4 Evolution de la fonction sertolienne au cours de la puberté

On constate une majoration rapide du taux de FSH après l'initiation de la puberté avec des taux de FSH qui dépassent les seuils maximaux du stade 5 de Tanner (définissant l'insuffisance sertolienne) 12 mois après l'initiation de la puberté. On a donc une insuffisance sertolienne présente dès un an après le début de la puberté.

On observe un taux d'AMH qui décroît à l'initiation de la puberté. Il passe sous la limite inférieure de la normale pour le stade de Tanner 5 un an après l'initiation de la puberté.

Les taux d'inhibine B augmente à l'initiation de la puberté, entre le stade 1 de Tanner (pré-pubertaire) et le stade 2. Puis, dès les 6 mois suivant l'initiation de la puberté, on observe une chute des taux d'inhibine B. Ces taux n'atteignent jamais chez nos patients les taux attendus au stade 5 de Tanner qui sont normalement de 237 +/- 12 pg/mL. Ces taux sont également inférieurs au taux minimum attendu chez des adultes sains qui est de 92 pg/mL [15].



3.5 Evolution du volume testiculaire au cours de la puberté

On observe chez nos patients une majoration du volume testiculaire à l'initiation de la puberté puis qui progresse jusque 18 mois suivant l'initiation de la puberté avant de rediminuer. Le volume testiculaire maximal est atteint à 18 mois de l'initiation de la puberté avec un volume de 6 mL en moyenne. Ce volume n'atteint donc pas les volumes testiculaires observés chez les garçons sains à un stade 3 de Tanner qui est 10 mL.

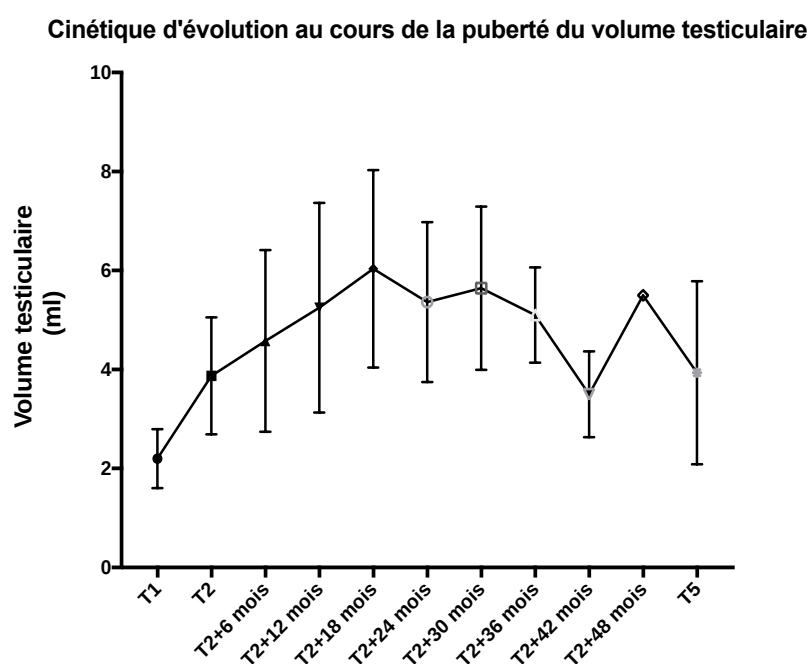


Figure 11 : Evolution du volume testiculaire au cours de la puberté

4 Exploration de fertilité

Dans notre cohorte, 27 patients ont souhaité réaliser une exploration de fertilité soit 47% des patients.

Le délai médian entre la 1^{ère} consultation en andrologie où l'information concernant l'exploration de fertilité était donnée et le recueil au laboratoire est de 13 mois (Q1 - Q3 : 8 - 22,5).

Parmi les 27 patients qui ont réalisé un spermogramme :

- 2 patients n'ont pas réussi à effectuer le recueil de sperme (soit 7% des patients).
- 24 patients avaient une azoospermie (soit 96% des patients ayant réussi à effectuer un recueil de sperme).
- 1 patient avait une OATS sévère et bénéficiait d'une conservation de paillette de sperme.

L'âge moyen à la réalisation du spermogramme est de 17,8 +/- 2,73 ans, le plus jeune patient ayant réalisé une exploration de fertilité était âgé de 14 ans.

Dans notre cohorte, 10 patients ont souhaité poursuivre les explorations jusqu'à la réalisation l'exploration chirurgicale avec une biopsie testiculaire pour prélèvement de pulpe testiculaire (soit 37% des patients qui ont débuté l'exploration de fertilité). L'âge moyen à la réalisation de la BT est de 18,05 +/- 2,061 ans. Des spermatozoïdes ont été retrouvés sur les BT pour 3 patients (soit 30% des patients ayant effectués une BT).

5 Comparaison des phénotypes en fin de puberté selon les circonstances diagnostiques chez les patients ne recevant pas de THS

5.1 Fonction leydigienne

Concernant la LH, on observe des taux significativement différents en fin de puberté ($p = 0,0303$) entre le groupe diagnostiqué en anténatal avec un taux médian de 8,1 UI/L (IQ : 4,55 ; 13,93) et le groupe diagnostiqué en post natal avec un taux médian de 16,6 UI/L (IQ : 15,2 ; 21,8). En revanche on n'observe pas de différence significative dans les taux de testostérone totale, testostérone biodisponible ou testostérone libre (annexe 2).

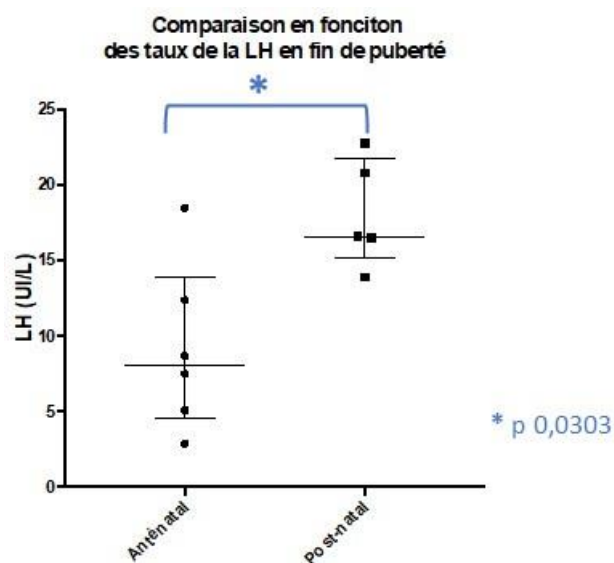


Figure 12 : comparaison taux de LH en fin de puberté selon les circonstances diagnostiques

5.2 Fonction sertolienne

En fin de puberté, le taux médian de FSH est de 16,7 UI/L (IQ : 13,15 ; 57,15) dans le groupe diagnostiqué en anténatal et de 33,4 U/L (IQ : 14,7 ; 57,15) pour le groupe diagnostiqué en post natal.

Le taux médian d'AMH est de 50 pmol/L (IQ : 22,03 ; 162) dans le groupe diagnostiqué en anténatal et de 22,5 (IQ : 8,575 ; 42,5) dans le groupe diagnostiqué en post natal.

Concernant les taux d'inhibine B, ils sont de 31,5 pg/mL (IQ : 12 ; 70) dans le groupe diagnostiqué en anténatal et de 8 pg/mL (IQ : 8 ; 11) dans le groupe diagnostiqué en post natal.

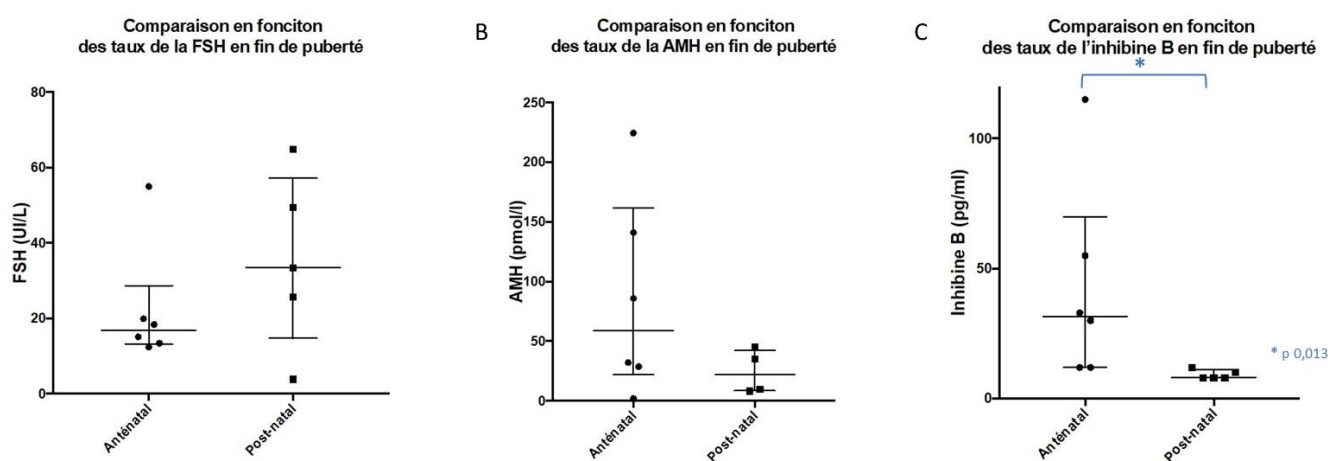


Figure 13 : Comparaison des marqueurs de la fonction sertolienne en fin de puberté en fonction des circonstances diagnostiques (A) comparaison des taux de FSH (B) comparaison des taux d'AMH (C) comparaison des taux d'inhibine B

Ainsi, dans notre cohorte de patients, il n'existe pas de différence significative entre les taux de FSH (p value = 0,32) ni entre les taux d'AMH (p value = 0,47) en fonction des circonstances de diagnostic. En revanche, il existe une différence significative des taux d'inhibine B (p value 0,013) qui sont significativement plus bas en fin de puberté chez les patients dont le diagnostic a été porté en post-natal en comparaison aux patients dont le diagnostic date de la période anténatale.

5.3 Cinétique hormonale au cours de la puberté

Dans notre cohorte de patients, on a donc observé que les taux d'inhibine B étaient significativement plus bas en fin de puberté dans le groupe diagnostiqué en post-natal et les taux de LH significativement plus élevés pour le même groupe en comparaison au groupe diagnostiqué en anténatal. Cela témoigne de phénotypes différents en fin de puberté.

En s'intéressant à la cinétique d'évolution des taux hormonaux au cours de la puberté dans ces deux groupes, il semble également exister des différences.

Sur le plan de la fonction leydigienne, le taux moyen de LH devient supérieur aux normes pour le stade 5 de Tanner 6 mois plus tôt dans le groupe diagnostiqué en post-natal.

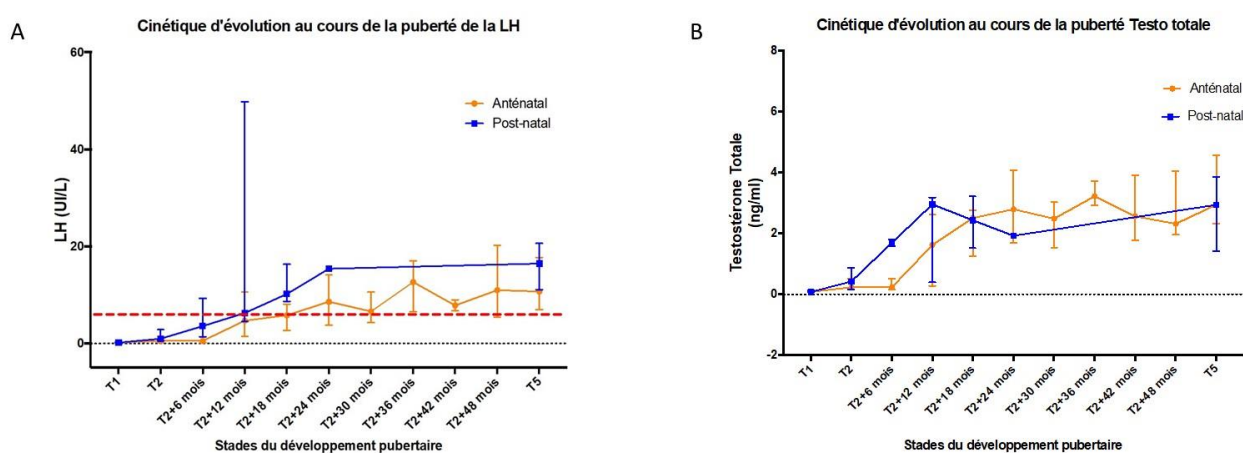


Figure 14 : Cinétique d'évolution des marqueurs leydigiens au cours de la puberté en fonction des circonstances diagnostiques (A) cinétique de la LH (B) cinétique de la testostérone

Sur le plan de la fonction sertolienne, le taux moyen de FSH devient supérieur aux normes pour le stade 5 de Tanner dès 6 mois après l'initiation de la puberté pour le groupe diagnostiqué en post-natal soit 6 mois plus précocement que pour le groupe diagnostiqué en anténatal.

De la même manière, on constate que le taux moyen d'AMH passe sous la limite normale pour le stade 5 de Tanner significativement plus tôt pour le groupe diagnostiqué en post natal. En effet cela arrive 6 mois après l'initiation de la puberté pour le groupe diagnostiqué en post natal soit 18 mois avant le groupe diagnostiqué en anténatal.

En revanche, la cinétique semble superposable pour les 2 groupes en ce qui concerne l'évolution du taux d'inhibine B, bien que le groupe diagnostiqué en anténatal atteigne des taux d'inhibine B plus élevés que le groupe diagnostiqué en post natal.

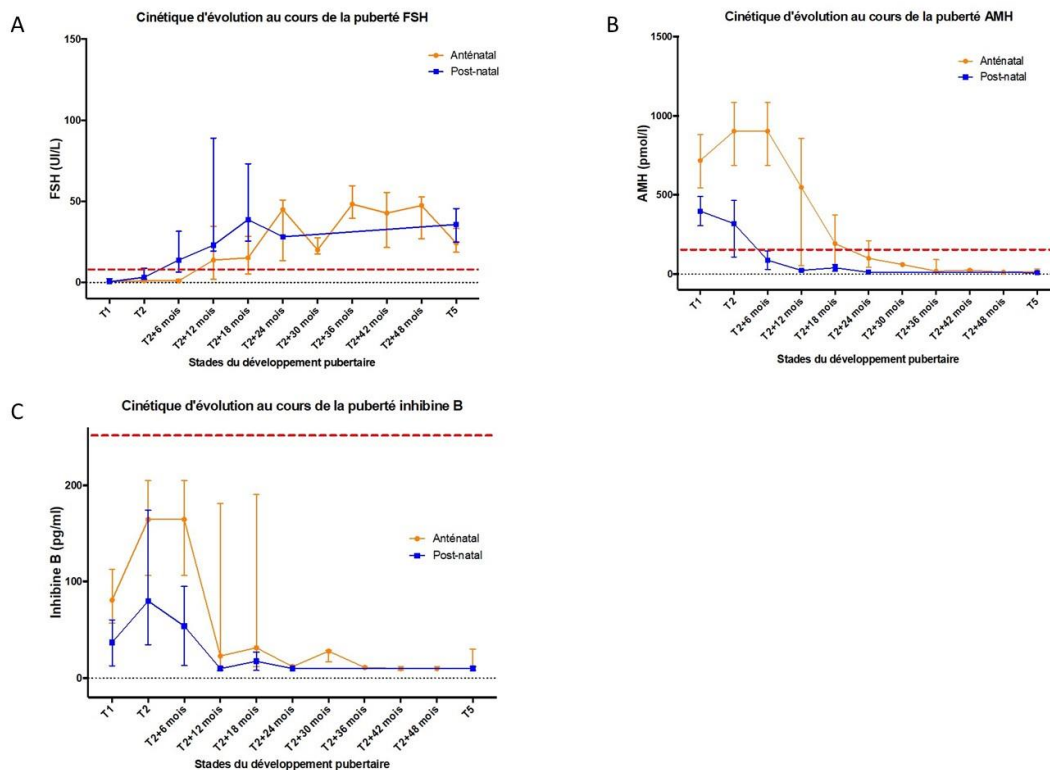


Figure 15 : Cinétique d'évolution des marqueurs sertoliens au cours de la puberté en fonction des circonstances diagnostiques (A) cinétique FSH (B) cinétique AMH (C) cinétique inhibine B

5.4 Paramètres auxologiques

Il n'existe pas de différence significative sur la taille finale ni sur la différence entre la taille cible génétique et la taille finale en fonction des circonstances diagnostiques avec pour le groupe diagnostiqué en anténatal une taille finale de 187,1 +/- 7,49 cm et pour le groupe diagnostiqué en post natal de 185,3 +/- 4,65 cm ($p = 0,809$) et un différentiel avec la taille cible génétique de 6,7 +/- 6,8 cm pour le groupe anténatal et de 6,6 +/- 1,7 cm pour le groupe post natal ($p > 0,9$).

Discussion

1 Discussion des résultats puberté et cinétique d'installation de l'insuffisance testiculaire

Nous souhaitons dans un premier temps décrire la cinétique d'évolution de la puberté chez les garçons présentant un syndrome de Klinefelter diagnostiqué avant l'âge adulte. Les patients de notre cohorte débutent en moyenne leur puberté à 12,6 ans soit à un âge classique de début de puberté chez les garçons (âge du début moyen de la puberté étant de 12 ans selon la société française d'endocrinologie). Cela correspond à ce qui a été publié par Nassau et al en 2021 [11]. La durée moyenne de la puberté est de 4,083 ans soit un tempo puberté plutôt lent, le retard pubertaire étant en partie définie par une puberté inachevée 4 ans après l'apparition des premiers signes de développement pubertaire. Ce tempo pubertaire lent est à mettre en lien avec l'installation progressive de l'insuffisance testiculaire qui est communément décrite dans la littérature [5,16].

Il n'existe pas dans la littérature scientifique actuelle d'article montrant le moment précis d'installation de l'insuffisance testiculaire au cours de la puberté. C'était l'objectif principal de ce travail et quand on regarde plus précisément les dosages hormonaux, on constate que cette insuffisance testiculaire semble s'installer dans un 1^{er} temps sur la fonction sertolienne avec des taux de FSH anormaux dès un an suivant l'initiation de la puberté. On peut établir un parallèle entre cette description de l'évolution testiculaire sur le plan hormonal et l'évolution testiculaire sur le plan histologique. En effet, les études ont montré des changements histologiques majeurs sur le plan testiculaire au moment de l'activation de l'axe hypophyso-gonadique. Avec l'augmentation des taux de testostérone, il y a une accélération de la disparition des

cellules germinales, une hyalinisation des tubules séminifères avec une dégénération des cellules de Sertoli puis une hyperplasie des cellules de Leydig apparaissent dès le début de la puberté [17].

La fonction leydigienne semble quant à elle se maintenir plus longtemps avec des taux de LH supérieurs à la normale 36 mois après l'initiation de la puberté témoignant d'une insuffisance leydigienne. En revanche malgré cela, les taux de LH très augmentés semblent permettre une compensation puisque les taux de testostérone s'élèvent et restent dans les normes basses témoignant d'une insuffisance leydigienne compensée dans les mois qui suivent l'initiation de la puberté. Cette insuffisance leydigienne compensée en fin de puberté correspond à ce qui a été décrit précédemment dans d'autres études [18] mais le moment précis de la dégradation de la fonction testiculaire au cours de la puberté n'y était pas étudié jusqu'à présent.

Cela est également corrélé à l'évolution du volume testiculaire dans notre cohorte qui augmente à l'initiation de la puberté mais atteint un maximum de 6 mL avant de décroître à 2 ans de l'initiation de la puberté. Cette cinétique est identique à ce qui a été précédemment décrit dans une autre cohorte [17].

En fin de puberté, 80% de nos patients présentent une insuffisance leydigienne et 94% d'entre eux une insuffisance sertolienne. Ces chiffres sont concordants avec ce que l'on retrouve dans la littérature actuelle [11,19].

En fin de puberté, 72% des patients reçoivent un traitement substitutif. L'âge moyen d'introduction de ce traitement est de 16,6 ans. Les recommandations de la SFE de 2020 en termes de traitement substitutif sont de débiter le traitement en cas de taux de testostérone abaissé avec des signes de carence androgénique à partir de 13 ans et de traiter avec de la testostérone injectable à dose progressivement croissante jusqu'à atteindre les doses adultes si nécessité de débiter avant la fin de la puberté

[20,21]. En revanche le moment de l'introduction de ce traitement et sa nature sont discutés dans d'autres publications en regard du moment où l'exploration de fertilité est proposée. En effet certains auteurs soulignent que le traitement par testostérone exogène pourrait avoir un effet négatif sur la spermatogenèse et ainsi diminuer les chances de réussite des explorations de fertilité [20]. C'est pourquoi certaines équipes proposent d'autres stratégies thérapeutiques comme l'association d'un traitement par testostérone exogène associé à un anti-aromatase jusqu'à la réalisation de l'exploration de fertilité [22]. Cependant à notre connaissance aucune étude n'a permis d'aboutir à des recommandations internationales concernant le traitement hormonal substitutif chez les adolescents suivis pour un syndrome de Klinefelter.

Sur le plan auxologique, on remarque qu'en début de puberté la taille moyenne de nos patients se situe à +0,5 DS alors qu'en fin de puberté elle gagne un demi couloir pour atteindre +1DS. La grande taille fait partie des caractéristiques phénotypiques du syndrome de Klinefelter [1]. Cette grande taille est en partie expliquée par la présence d'un chromosome X supplémentaire qui apporte une copie supplémentaire du gène SHOX. Le changement de couloir observé en fin de puberté chez nos patients pourrait être expliqué par le tempo pubertaire lent et par l'insuffisance leydigienne qui entraîne des taux de testostérone dans les normes basses. En effet les œstrogènes nécessaires à la soudure des cartilages de croissance sont obtenus par aromatisation de la testostérone chez les garçons et il y a probablement un retard de fusion des cartilages de croissance chez nos patients permettant une croissance plus longue et donc une taille plus importante du fait de l'insuffisance testiculaire [1,7].

2 Discussion des résultats comparatifs des phénotypes en fin de puberté selon les circonstances diagnostiques

Nous avons comparé les phénotypes des patients en fin de puberté ne recevant pas de traitement substitutif en fonction des circonstances diagnostiques. Nous avons choisi de supprimer les données des patients sous traitement substitutif afin de pouvoir garder des groupes comparables, le THS influant sur les dosages hormonaux. Ainsi nous avons défini le groupe des patients diagnostiqués en anténatal de manière fortuite et le groupe des patients diagnostiqué en période post-natal sur des points d'appel clinique. Cela nous a permis de montrer que sur le plan de la fonction leydigienne les taux de LH étaient significativement plus élevés chez les patients diagnostiqués en post-natal et que sur le plan de la fonction sertolienne, les taux d'inhibine B étaient significativement plus bas chez ces mêmes patients. Le phénotype hormonal en fin de puberté semble donc plus sévère chez les patients dont le diagnostic a été porté en période post-natale.

Pour tenter d'expliquer les différences observées, une hypothèse qu'on peut avancer serait que les patients diagnostiqués en anténatal l'ont été de manière fortuite alors que les autres patients ont été diagnostiqués car ils présentaient des symptômes. En effet dans notre cohorte, ces diagnostics ont été faits sur des amniocentèses réalisées soit devant des âges maternels avancés soit devant des facteurs de risque de trisomie 21 élevés. Ces mêmes patients ne se seraient donc peut-être pas vu diagnostiquer le syndrome de Klinefelter avant la puberté dans d'autres circonstances. Comme nous l'avons rappelé précédemment, seuls 25% des patients porteurs d'un syndrome de Klinefelter sont diagnostiqués au cours de leur vie [3]. Les patients du groupe diagnostiqués en post-natal ont quant à eux réalisé un caryotype qui a permis de poser

le diagnostic de syndrome de Klinefelter devant des signes d'appel clinique et ont donc possiblement un phénotype plus marqué.

La différence de phénotype entre les patients porteurs d'un même caryotype 47, XXY a été étudiée par plusieurs auteurs. Comme souligné par Bonomi et al., la description du phénotype du syndrome de Klinefelter nous vient de séries de patients qui ont sollicité une prise en charge médicale et donc probablement présentant des symptômes plus importants [1].

Sur le plan génétique, il n'a pas été établi de corrélation entre le génotype et le phénotype mais des hypothèses ont été avancées pour essayer d'expliquer les différences phénotypiques entre les patients porteurs d'un syndrome de Klinefelter. Parmi celles-ci, une des hypothèses concerne les phénomènes d'inactivation de l'X par le gène Xist, dont le profil pourrait varier selon les patients et influencer sur le phénotype [1]. Par ailleurs le gène du récepteur aux androgènes a également été beaucoup étudié, ce gène a un polymorphisme important dans sa région terminale avec une fonction qui varie selon le nombre de répétition d'un triplet CAG. Les études suggèrent que l'inactivation préférentielle de l'un ou l'autre des gènes en fonction du nombre de répétition de ce triplet influence le phénotype avec des atteintes hormonales plus ou moins sévères [23,24]. L'origine paternelle ou maternelle du chromosome X surnuméraire fait aussi partie des pistes de recherche pour expliquer les différences phénotypiques mais les études n'ont à ce jour pas permis de conclure.

Dans notre cohorte, nous savons uniquement que tous les patients quelques soient les circonstances de diagnostic sont porteurs d'un caryotype 47XXY libre et homogène, nous n'avons pas à disposition plus d'information sur leur profil génétique bien que cela pourrait être intéressant à étudier.

Ce qui est également important à noter est que bien que certains taux hormonaux soient significativement différents en fin de puberté et que l'insuffisance sertolienne et leydigienne semble s'installer plus rapidement dans le groupe diagnostiqué en post-natal, les patients diagnostiqués en anténatal présentent eux aussi une insuffisance testiculaire qui est présente à la puberté. Ainsi le diagnostic de ces patients en phase pré-symptomatique semble présenter un intérêt certain puisqu'on sait que l'hypogonadisme non pris en charge a des répercussions sur la qualité de vie et la santé à long terme des patients. En effet l'hypogonadisme entraîne entre autre, un syndrome métabolique, une ostéoporose, un risque cardiovasculaire plus élevé [2,25]. Le fait de bénéficier d'un diagnostic précoce permet donc une surveillance clinique et biologique et l'instauration d'un traitement substitutif précoce afin de limiter les risques à long terme. Par ailleurs les patients avec un syndrome de Klinefelter ont une intelligence normale mais peuvent présenter des troubles neurodéveloppementaux dans le domaine du langage et avoir un diagnostic précoce peut permettre une prise en charge orthophonique appropriée en évitant une errance diagnostique [26].

3 Discussion exploration de fertilité

Dans notre cohorte, parmi les patients ayant souhaité réaliser une exploration de fertilité à la suite d'une consultation d'information dédiée, nous avons un taux de préservation de 3,7% après réalisation de 2 spermogrammes et de 30% suite à la réalisation de biopsies testiculaires. L'âge moyen au moment de la réalisation de l'exploration de fertilité été de 17,8 ans pour la réalisation des spermogrammes et de 18 ans au moment de la réalisation de la biopsie testiculaire. Ces taux de préservation sont identiques à ceux rapportés chez les adultes suivis par l'équipe locale

d'andrologie, qui sont eux même un peu plus bas que ce qui est généralement rapporté dans la littérature avec des taux de préservation autour de 40 à 50% [27–29].

Le sujet du moment auquel il est optimal de réaliser cette exploration de fertilité afin d'optimiser les chances de préservation est discuté depuis le développement des techniques de TESE. Une étude récente réalisée à Lyon a comparé les taux de préservation par TESE chez des patients plus jeunes (15-23 ans) et chez des adultes (>23 ans). Dans cette étude il n'a pas été trouvé de différence significative dans les taux de préservation en fonction de l'âge [30,31].

Cependant la question reste ouverte. En effet, dans cette étude les groupes ont été définis sur l'âge des patients et non sur le stade de leur évolution pubertaire, or dans notre cohorte, nous avons constaté que l'insuffisance sertolienne se mettait en place rapidement après l'initiation de la puberté. Ainsi il pourrait être intéressant de discuter l'exploration de fertilité plus tôt chez les patients avant la dégradation marquée de la fonction sertolienne. Des études comparant les taux de préservation en définissant des groupes selon le stade d'évolution pubertaire plutôt que selon des groupes d'âge fixés arbitrairement semblent intéressantes à mettre en place.

4 Discussion méthodologie

Nous avons choisi d'inclure des patients âgés de 9 à 25 ans au moment de l'inclusion. La limite inférieure a été établie car il s'agit de la limite inférieure possible pour le début de puberté. La limite supérieure a été placée à 25 ans car c'est à partir de cette période qu'un suivi régulier a été mis en place pour les patients dont un syndrome de Klinefelter était diagnostiqué en période pré-pubertaire, nous permettant de recueillir des données à étudier. Cela nous a permis d'inclure un nombre non négligeable de patients, en regard du faible nombre de patients diagnostiqués en période pré-

pubertaire comme mentionné précédemment. Cependant, par cette méthode nous ne disposons pas de données complètes pour chaque patient. En effet une partie des patients n'avait pas débuté sa puberté et une autre partie des patients a une puberté encore en cours au moment de l'inclusion. Par ailleurs, par la nature rétrospective de l'étude il existait des données manquantes.

Le caractère monocentrique de l'étude nous a permis de pouvoir comparer les taux hormonaux, les bilans étant réalisés dans le même laboratoire.

Dans certaines études s'intéressant au syndrome de Klinefelter, les dosages hormonaux sont étudiés en fonction de l'âge des patients. Pour notre étude, nous avons choisi d'étudier les dosages hormonaux en fonction de l'évolution dans la puberté pour nous affranchir de l'âge des patients, en effet la puberté physiologique débute entre 9 et 14 ans selon les patients. Cependant bien qu'il ait été possible de classer les patients au stade Tanner 1 (pré-pubertaire) et Tanner 2 (début de puberté avec volume testiculaire 4mL), il n'était pas possible de définir les stades de Tanner 3 et 4 pour nos patients étant donnée l'atrophie testiculaire et l'installation de l'insuffisance testiculaire. Pour pallier ce problème, nous avons décidé de classer les données dans le temps suivant l'initiation de la puberté ce qui nous permet une étude de l'évolution de la puberté. Le stade de Tanner 5 était identifiable grâce à la fin du pic de croissance pubertaire et la stabilisation des dosages hormonaux témoignant de la fin de la période pubertaire.

Nous avons utilisé les normes de Tanner 5 pour définir le moment d'apparition des insuffisances leydigienne et sertolienne, ne pouvant pas utiliser les données intermédiaires des stades 3 et 4. Cela nous a permis de ne pas surestimer le moment d'apparition du déficit testiculaire. En revanche, il est possible que selon les normes pour un stade pubertaire moins avancé ce déficit testiculaire soit même plus précoce.

5 Perspectives

Il pourrait être intéressant de poursuivre la comparaison des phénotypes en fonction du contexte de diagnostic, notamment en ce qui concerne le phénotype neurologique. Cela pourrait peut-être permettre d'adapter les prises en charge de manière différente chez les patients diagnostiqués en période anté ou post-natale car ils semblent avoir un phénotype différent.

Par ailleurs il serait également intéressant de comparer ces patients sur le plan génétique : les patients diagnostiqués en anténatal l'ont tous été de manière fortuite mais tous en raison d'un risque élevé de T21 ou d'un âge maternel élevé au moment de la grossesse. Ces circonstances impliquent-elles des phénomènes génétiques différents pouvant expliquer les différences phénotypiques ?

Conclusion

Notre travail confirme les données antérieures de prévalence de l'insuffisance leydigienne et sertolienne en fin de puberté chez les patients porteurs d'un syndrome de Klinefelter. Il a également permis de préciser le moment d'apparition des insuffisances leydigienne et sertolienne. La précision du moment d'installation pendant la puberté du déficit sertolien mais également leydigien fait alors poser de nouveau la question du moment le plus opportun d'une exploration de la fertilité puisque les études antérieures s'appuient sur des limites d'âge civil arbitrairement fixées et non sur ce moment de la puberté pendant lequel se dégradent les fonctions testiculaires.

Liste des tables

Tableau 1 : description population à l'entrée et en fin de puberté	45
--	----

Liste des figures

Figure 1 : caractéristiques cliniques des patients porteurs d'un syndrome de Klinefelter d'après[5]	7
Figure 2 : stade de tanner chez le garçon d'après[7].....	8
Figure 3 : axe hypothalamo-hypophyso-gonadique d'après [6]	9
Figure 4 : biopsies testiculaires chez des adolescents porteurs d'un syndrome de Klinefelter montrant la progression de l'atteinte testiculaire d'après[5]	11
Figure 5 : valeurs des hormones chez les garçons en fonction du stade de Tanner d'après[13].....	14
Figure 6 : Normes AMH selon le stade de Tanner selon [14]	15
Figure 7 : Flowchart.....	17
Figure 8 : répartition des circonstances diagnostiques.....	18
Figure 9 : Cinétique d'évolution des marqueurs leydigiens au cours de la puberté ..	21
Figure 10 : Cinétique d'évolution des marqueurs sertoliens au cours de la puberté (A) cinétique d'évolution de la FSH (B) cinétique d'évolution de l'AMH (C) cinétique d'évolution de l'inhibine B	22
Figure 11 : Evolution du volume testiculaire au cours de la puberté.....	23
Figure 13 : comparaison taux de LH en fin de puberté selon les circonstances diagnostiques.....	25
Figure 12 : Comparaison des marqueurs de la fonction sertolienne en fin de puberté en fonction des circonstances diagnostiques (A) comparaison des taux de FSH (B) comparaison des taux d'AMH (C) comparaison des taux d'inhibine B	26
Figure 14 : Cinétique d'évolution des marqueurs leydigiens au cours de la puberté en fonction des circonstances diagnostiques (A) cinétique de la LH (B) cinétique de la testostérone	27
Figure 15 : Cinétique d'évolution des marqueurs sertoliens au cours de la puberté en fonction des circonstances diagnostiques (A) cinétique FSH (B) cinétique AMH (C) cinétique inhibine B.....	28
Figure 16 : Comparaison des taux de testostérone (A) totale (B) biodisponible (C) totale en fin de puberté en fonction des circonstances diagnostiques	46

Références

- [1] Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 2017;40:123–34. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0541-6>.
- [2] Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:192–204. <https://doi.org/10.1038/ncpuro0775>.
- [3] Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and Postnatal Prevalence of Klinefelter Syndrome: A National Registry Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:622–6. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021491>.
- [4] Abramsky L, Chapple J. 47,XXY (KLINEFELTER SYNDROME) AND 47,XYY: ESTIMATED RATES OF AND INDICATION FOR POSTNATAL DIAGNOSIS WITH IMPLICATIONS FOR PRENATAL COUNSELLING. *Prenat Diagn* 1997;17:363–8. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0223\(199704\)17:4<363::AID-PD79>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0223(199704)17:4<363::AID-PD79>3.0.CO;2-O).
- [5] Wikström AM, Dunkel L. Klinefelter syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:239–50. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.09.006>.
- [6] Mul D, Fredriks AM, Van Buuren S, Oostdijk W, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Pubertal Development in The Netherlands 1965–1997. *Pediatr Res* 2001;50:479–86. <https://doi.org/10.1203/00006450-200110000-00010>.
- [7] Wood CL, Lane LC, Cheetham T. Puberty: Normal physiology (brief overview). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33:101265. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.03.001>.
- [8] Corradi PF, Corradi RB, Greene LW. Physiology of the Hypothalamic Pituitary Gonadal Axis in the Male. *Urol Clin North Am* 2016;43:151–62. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2016.01.001>.
- [9] Josso N, Rey RA, Picard J-Y. Anti-Müllerian Hormone: A Valuable Addition to the Toolbox of the Pediatric Endocrinologist. *Int J Endocrinol* 2013;2013:674105. <https://doi.org/10.1155/2013/674105>.
- [10] 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. *Hum Reprod* 2013;28:1468–79. <https://doi.org/10.1093/humrep/det084>.
- [11] Nassau DE, Best JC, Cohen J, Gonzalez DC, Alam A, Ramasamy R. Androgenization in Klinefelter syndrome: Clinical spectrum from infancy through young adulthood. *J Pediatr Urol* 2021;17:346–52. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2021.02.021>.
- [12] Wikström AM, Raivio T, Hadziselimovic F, Wikström S, Tuuri T, Dunkel L. Klinefelter Syndrome in Adolescence: Onset of Puberty Is Associated with Accelerated Germ Cell Depletion. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2263–70. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031725>.

- [13] Konforte D, Shea JL, Kyriakopoulou L, Colantonio D, Cohen AH, Shaw J, et al. Complex Biological Pattern of Fertility Hormones in Children and Adolescents: A Study of Healthy Children from the CALIPER Cohort and Establishment of Pediatric Reference Intervals. *Clin Chem* 2013;59:1215–27. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.204123>.
- [14] Demirdjian G, Bord S, Lejeune C, Masica R, Rivière D, Nicouveau L, et al. Performance characteristics of the Access AMH assay for the quantitative determination of anti-Müllerian hormone (AMH) levels on the Access* family of automated immunoassay systems. *Clin Biochem* 2016;49:1267–73. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.08.005>.
- [15] Barbotin A-L, Ballot C, Sigala J, Ramdane N, Duhamel A, Marcelli F, et al. The serum inhibin B concentration and reference ranges in normozoospermia. *Eur J Endocrinol* 2015;172:669–76. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0932>.
- [16] Wosnitzer MS, Paduch DA. Endocrinological issues and hormonal manipulation in children and men with Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2013;163:16–26. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31350>.
- [17] Aksglaede L, Link K, Giwercman A, Jørgensen N, Skakkebaek NE, Juul A. 47,XXY Klinefelter syndrome: Clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2013;163:55–63. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31349>.
- [18] Aksglaede L, Juul A. Therapy of endocrine disease: Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol* 2013;168:R67–76. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0934>.
- [19] Rohayem J, Nieschlag E, Zitzmann M, Kliesch S. Testicular function during puberty and young adulthood in patients with Klinefelter's syndrome with and without spermatozoa in seminal fluid. *Andrology* 2016;4:1178–86. <https://doi.org/10.1111/andr.12249>.
- [20] Gies I, Unuane D, Velkeniers B, De Schepper J. TRANSITION IN ENDOCRINOLOGY: Management of Klinefelter syndrome during transition. *Eur J Endocrinol* 2014;171:R67–77. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0213>.
- [21] Mason KA, Schoelwer MJ, Rogol AD. Androgens During Infancy, Childhood, and Adolescence: Physiology and Use in Clinical Practice. *Endocr Rev* 2020;41:bnaa003. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa003>.
- [22] Mehta A, Bolyakov A, Roosma J, Schlegel PN, Paduch DA. Successful testicular sperm retrieval in adolescents with Klinefelter syndrome treated with at least 1 year of topical testosterone and aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2013;100:970–4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.06.010>.
- [23] Wikström AM, Painter JN, Raivio T, Aittomäki K, Dunkel L. Genetic features of the X chromosome affect pubertal development and testicular degeneration in adolescent boys with Klinefelter syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:92–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02554.x>.
- [24] Zitzmann M, Depenbusch M, Gromoll J, Nieschlag E. 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;89:6208–17. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1424>.
- [25] Høst C, Skakkebaek A, Groth KA, Bojesen A. The role of hypogonadism in Klinefelter Syndrome. *Asian J Androl* 2014;16:185–91. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.122201>.
 - [26] Samango-Sprouse C, Stapleton E, Chea S, Lawson P, Sadeghin T, Cappello C, et al. International investigation of neurocognitive and behavioral phenotype in 47,XXY (Klinefelter syndrome): Predicting individual differences. *Am J Med Genet A* 2018;176:877–85. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38621>.
 - [27] 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;2:623–31. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2014.00231.x>.
 - [28] 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6263–7. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2322>.
 - [29] Damani MN, Mittal R, Oates RD. Testicular tissue extraction in a young male with 47,XXY klinefelter's syndrome: potential strategy for preservation of fertility. *Fertil Steril* 2001;76:1054–6. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)02837-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02837-0).
 - [30] Plotton I, d'Estaing SG, Cuzin B, Brosse A, Bouchaib 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:961–7. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3083>.
 - [31] Renault L, Labrune E, Giscard d'Estaing S, Cuzin B, Lapoirie M, Bouchaib 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. *Hum Reprod* 2022;37:2518–31. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac203>.

Annexe 1

Tableau 1 : description population à l'entrée et en fin de puberté

	Début de puberté (P2)	Fin de puberté (P5)
Age (moyenne +/- DS)	12,6 +/- 1,26 ans	17 +/- 1,42 ans
Taille (moyenne +/- DS)	159 +/- 10,1 cm	184 +/- 6,788 cm
IMC (moyenne +/- DS)	18,1 +/- 5,5 kg/m ²	22,9 +/- 7,22 kg/m ²
Gynécomastie (%)		42
THS (%)		72%
Age introduction THS (moyenne +/- DS)		16,6 +/- 1,59 ans
Testostérone (moyenne +/- DS)	0,457 +/- 0,0978 ng/mL	3,56 +/- 0,367 ng/mL
LH (moyenne +/- DS)	0,079 +/- 0,979 UI/L	13,5 +/- 1,05 UI/L
AMH (moyenne +/- DS)	769 +/- 112 pmol/L	31,7 +/- 8,52 pmol/L
FSH (moyenne +/- DS)	2,90 +/- 0,643 UI/L	30,8 +/- 3,39 UI/L

Annexe 2

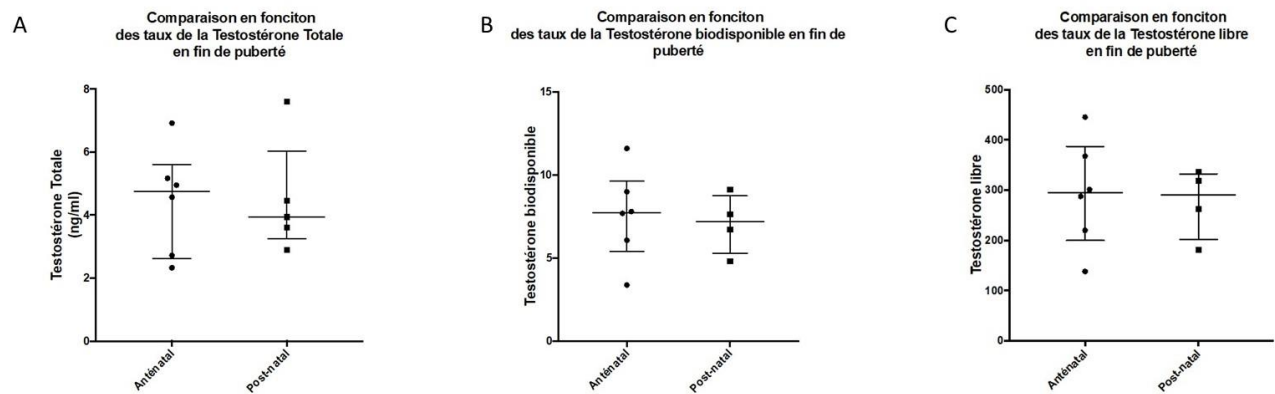


Figure 16 : Comparaison des taux de testostérone (A) totale (B) biodisponible (C) totale en fin de puberté en fonction des circonstances diagnostiques

AUTEUR : Nom : TREDEZ **Prénom :** Axelle
Date de Soutenance : 16/09/2024

Titre de la Thèse : Evolution de la fonction testiculaire au cours de la puberté dans le syndrome de Klinefelter

Thèse - Médecine - Lille 2024
Cadre de classement : Pédiatrie
DES : Pédiatrie

Mots-clés : puberté, syndrome de Klinefelter, insuffisance testiculaire

Contexte : Le syndrome de Klinefelter correspond à une formule chromosomique 47XXY chez un individu de phénotype masculin. Sa prévalence est d'environ 1/600 garçons, cependant le diagnostic est posé chez seulement 25% des patients et dans seulement 10% des cas avant la puberté. Le phénotype est variable d'un patient à l'autre, l'insuffisance testiculaire est présente chez 80% des patients à l'âge adulte. L'objectif principal de notre étude était de déterminer le moment de l'installation du déficit testiculaire au cours de la puberté. Les objectifs secondaires étaient de décrire le phénotype en sortie de puberté des patients suivis depuis la période pré-pubertaire et comparer les phénotypes à l'âge adulte en fonction des circonstances de diagnostic du syndrome de Klinefelter.

Matériel et Méthodes : étude rétrospective, observationnelle et descriptive sur la cohorte de patients suivis depuis la période pré-pubertaire pour un syndrome de Klinefelter au CHU de Lille âgés de 9 à 25 ans.

Résultats : Les patients débutent spontanément leur puberté à un âge standard mais le tempo pubertaire est lent. L'insuffisance testiculaire s'installe rapidement après l'initiation de la puberté (12 mois pour le déficit sertolien et 36 mois pour le déficit leydigien). En fin de puberté 80% des patients présentent une insuffisance leydigienne et 94% une insuffisance sertolienne. Le phénotype hormonal en fin de puberté est plus sévère chez les patients diagnostiqués en post-natal (LH significativement plus élevée chez les patients diagnostiqués en post-natal ($p < 0,03$) et inhibine B significativement plus basse dans le même groupe ($p < 0,01$)).

Conclusion : Notre travail confirme les données antérieures de prévalence de l'insuffisance leydigienne et sertolienne en fin de puberté chez les patients porteurs d'un syndrome de Klinefelter. Il a également permis de préciser le moment d'apparition des insuffisances leydigienne et sertolienne. La précision du moment d'installation pendant la puberté du déficit sertolien mais également leydigien fait alors poser de nouveau la question du moment le plus opportun d'une exploration de la fertilité puisque les études antérieures s'appuient sur des limites d'âge civil arbitrairement fixées et non sur ce moment de la puberté pendant lequel se dégradent les fonctions testiculaires.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Stéphane Leuteurtre
Assesseurs : Madame le Docteur Christine Lefèvre
Monsieur le Docteur Hamza Benderradji
Monsieur le Docteur Simon BouSSION
Directeur : Madame le Docteur Clara Leroy