



# American Hospital of Paris

,

Vincent Izard

14èmes journée  
sur l'Assistance Médicale à la Procréation  
de l'Hôpital Américain de Paris

Vendredi 6 décembre 2013

nous ne présentons pas de conflits d'intérêt



# Harry F. Klinefelter

20 mars 1912 - 20 février 1990

Harry Fitch Klinefelter est un médecin endocrinologue né aux USA.

Il aura côtoyé successivement l'University of Virginia, le John Hopkins Hospital et le Massachusetts General Hospital de Boston.

Il publie avec ses complices du Massachusetts General Hospital et de la Harvard Medical School de Boston un article dans JCEM décrivant le morphotype particulier de jeunes hommes.

Syndrome Characterized by Gynecomastia, Aspermatogenesis without A-Leydigism, and Increased Excretion of Follicle-Stimulating Hormone.

Harry F Klinefelter Jr, MD, Edward C Reifenshtein Jr, MD and Fuller Albright Jr, MD

*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism November 1, 1942  
vol. 2 no. 11 615-627.*



# Aneuploïdie gonosomique

Ce n'est qu'en 1959 que le syndrome décrit par Klinefelter est rattaché à la présence d'une aneuploïdie gonosomique homogène [47,XXY] individualisée sur le caryotype sanguin constitutionnel.

A case of human intersexuality having possible XXY sexdetermining mechanism.

Jacobs PA, Strong JA

*Nature* 1959, 2:164-167.



# Le syndrome de Klinefelter

- La fiche Orphanet accessible sur la toile...
- Numéro Orphanet : ORPHA484
- Synonyme : 47,XXY
- Prévalence : 6-9/10 000
- Héritéité : sporadique
- Age d'apparition : Adolescent / adulte jeune
- CIM-10 : Q98.0 Q98.1 Q98.2 Q98.4
- UMLS : C0022735 C2930823
- MeSH : C531723 D007713
- MedDRA : 10023463
- SNOMED CT : 26830003 405769009



# Forme homogène et mosaïques

- Au moins un X supplémentaire dans un caryotype 46,XY
- 47,XXY : 1/500 hommes
- 48,XXYY & 48,XXXY : 1/17.000 à 1/50.000 naissances de garçons
- 49,XXXXY : 1/85.000 à 1/100.000 naissances de garçons



# AMP : micro-TESE & ICSI

- Comparison of sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection outcome in patients with and without Klinefelter Syndrome.
- Sabbaghian M, Modarresi T, Hosseini J, Farrahi F, Dadkhah F, Chehrazi M, Khalili G, Sadighi Gilani MA
- Urology 2013
- 134 patients avec un Klinefelter Syndrome (KS) homogène
- TESE+ : groupe KS 28.4% (38/134) vs NOA contrôle 22.2% (119/537)
- Critère âge dans le groupe KS : TESE+  $30.0 \pm 0.65$  vs TESE-  $33.6 \pm 0.6$  ( $p=.001$ )
- Testostéronémie KS : TESE+  $3.4 \pm 0.48$  vs TESE-  $2.33 \pm 0.23$  ng/ml ( $p<.001$ )
- Dans le groupe TESE des azoospermie non obstructives (NOA), les chances de trouver des spermatozoïdes en TESE sont supérieurs chez les patients aneuploïdes que chez les patients euploïdes.
- L'âge lors de la TESE est significativement plus jeune dans le groupe KS où le prélèvement TESE est positif.
- Le taux de testostéronémie est significativement plus élevé dans le groupe KS où la TESE est positive.

# AMP : micro-TESE & ICSI

- Severe testicular atrophy does not affect the success of microdissection testicular sperm extraction.
- Bryson CF, Ramasamy R, Sheehan M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN.
- J Urol 2013
  
- NOA & volume testiculaire  $\leq 2$ ml 106/1.127  
Prévalence KS: 72.6% si  $\leq 2$ ml vs 5.3% si  $>2$  ml ( $p < .0001$ )  
Critère âge KS: TESE+ 31.1 ans vs TESE- 35.2 ans  
Caryotype: KS/TESE+ 82.2% vs NKS/TESE+ 55.6% ( $p < .05$ )  
KS  $<30$ ans 81.8% vs NKS  $>30$ ans 33% ( $p < .01$ )

Toujours le critère favorable de l'aneuploïdie en cas de petit volume testiculaire et le critère du jeune âge au sein des patients aneuploïdes.



# Préservation chez l'adolescent

- The feasibility of fertility preservation in adolescents with Klinefelter syndrome.
- Rives N, Milazzo JP, Perdrix A, Castanet M, Jly-Hélas G, Sibert L, Bironneau A, Way A, Macé B.
- Human Reprod 2013
- 8 adolescents (15-17ans) sont reçus au CECOS de Rouen (2008-2011)
- Des consultation préliminaires s'imposent (3 CS) familiales et individuelles.
  
- Sur 7 patients azoospermes XXY : 2 refus de BT & 5 BT bilatérales
- 1 cas permet de préserver des spermatozoïdes
- 1 cas permet de préserver des spermatides allongées et des spermatocytes I.
  
- 1 patient OAT mosaïque XXY/XY pourra préserver des spermatozoïdes avec quatre éjaculats avant la prise de testostérone.

# micro-TESE & préservation

- Successful testicular sperm retrieval in adolescents with Klinefelter syndrome treated with at least 1 year of topical testosterone and aromatase inhibitor.
- Mehta A, Bloyakov A, Rosma J, Schlegel PN, Paduch PA.
- Fertil Steril 2013
  
- 10 patients (14-22 ans)
- Il sont traités préalablement sur 1 à 5 ans.
- Des spermatozoïdes sont retrouvés 7 fois sur 10.
  
- L'inhibiteur de l'aromatase ne bénéficie pas d'une AMM en France dans cette indication.



# Expérience urologique

- Nous avons passé en revue la consultation personnelle d'urologie entre 1986 et 2013, principalement sur le site de Bicêtre, Bécclère, l'Institut Montsouris et le cabinet.
- Nous rapportons l'histoire singulière de quelques uns des 138 hommes consultant pour infécondité et se découvrant porteurs d'une aneuploïdie documentée par un caryotype sanguin constitutionnel attestant de l'anomalie, parmi lesquels on retrouve 19 mosaïques.



# KS Original Miscellany™

- 1. Déjà père dans une précédente liaison? L'apoptose n'explique pas toujours tout et ce père azoosperme aneuploïde conforte a posteriori ce soupçon de l'infidélité de la mère de ses premiers enfants...
- 2. T... TESE dans le nouveau couple avec l'azoospermie secondaire ? T... tribunal face à l'ex-compagne qui souhaite la garde exclusive de l'enfant conçu en ICSI avec un spz de l'éjaculat cryptozoosperme de jadis!



# KS Original Miscellany™

- 3. Une compagne reproche à un solide gladiateur aneuploïde venu de Tizi Ouzou de l'honorer trop souvent, description d'un sympathique micro-orchide Sans-Papiers à la confortable libido.
- 4. L'amniocentèse boulimique à 40 ans sans signes d'appel ramène le verdict angoissant prénatal du fœtus Klinefelter qu'il faudra accompagner, enfant, dans la période pubertaire.

# KS Original Miscellany™

- 5. Le couvreur turc demande un arrêt postopératoire prolongé pour ne pas tomber du toit. Biopsie itérative sur Istanbul ? Les urologues français familiers de l'hétérologue chercheraient moins que leurs homologues turcs.
- 6. L'annonce extemporanée intimiste de la biopsie négative bouleverse Madame, préparée, mais qui fond en larmes néanmoins; l'arrivée de la famille maghrébine au grand complet bouleverse la sortie ambulatoire.



# KS Original Miscellany™

- 7. Le fumeur de 22 ans présente une mutation hétérozygote du Facteur II (A20210) et une numération gamétique OAT assez correcte pour une préservation de l'éjaculat.
- 8. La découverte d'une azoospermie perturbe les projets du couple dont la femme démunie vient d'arriver et relève du décret d'application du 17 octobre 2011 sur l'AME qui complique la prise en charge du couple.

# KS Original Miscellany™

- 9. Le caryotype de la compagne est demandé avant la consultation d'information génétique. La translocation 11/12 féminine découverte à 36 ans (DPI?) va peser contre la biopsie du patient aneuploïde homogène du même âge.
- 10. L'azoospermie sécrétoire a conduit à effectuer les sérologies sanitaires qui permettent de détecter la charge virale circulante HCV en prime chez le sujet aneuploïde.



# KS Original Miscellany™

- 11. Le recours à l'IAD est la solution mais Madame est transmettrice pour la myopathie de Duchenne et il faudra se résoudre à convenir d'une IMG après l'insémination hétérologue.
- 12. L'asthénie et la dépression du provincial harassé aura indiqué le traitement par injections salutaires d'échantillonnage de testostérone et préservé le squelette. Sa femme repose la question de la biopsie depuis qu'il va mieux.



# KS Original Miscellany™

- 13. Un couple se disloque après conception hétérologue. L'homme vit mal la séparation après la naissance de l'enfant. La femme s'offusqua jadis violemment de ne pas assister à l'examen écho masculin. Triste autolyse masculine réussie.
- 14. L'interniste envoie un célibataire d'âge moyen pour préserver l'éjaculat avant chimio. Azoo. Micro-orchidie. Pas de biopsie. Chimio urgente. Le caryotype confirmera l'aneuploïdie. A reconvoquer après rémission pour digérer.

# L'imagerie médicale sur Bicêtre

- Laurence Rocher a effectué une imagerie testiculaire sur des hommes présentant une aneuploïdie gonosomique à partir d'une population de sujets inféconds explorés sur Bicêtre. Elle est sur le point de publier ces données.
- Elle a évalué les nodules selon leur taille (2a: <3mm 2b: >3mm), les microlithes classés en grade (Grade 1: 5-10, Grade 2: 11-20, Grade 3: 21-30, Grade 4: >30). Elle a apprécié le volume testiculaire moyen dans cette population et apprécié les gonades présentant une texture multimicronodulaire, les nodules mesurables, les corrélations entre la taille des nodules et l'hypervascularisation. Elle recherche des corrélations éventuelles entre la testostérone, la FSH, la LH, l'âge et les constats échographiques.
- Tous les nodules retirés chirurgicalement à Bicêtre par abord inguinal dans les règles de l'art de la chirurgie uro-carcinologique correspondaient à des tumeurs bénignes à cellules de Leydig.



# Passeur de sa propre histoire...

Un témoignage d'un homme aneuploïde venu en consultation rencontrer Olivier Kernéis, médecin psychiatre psychanalyste, fait résonner en nous le parcours de cet homme qui s'engagera en couple dans une parentalité hétérologue, l'IAD et ils auront deux enfants.

A quoi renvoie cette supposée perte de virilité, comment redevenir acteur de sa propre vie, passeur d'une histoire, dépasser ce handicap, défendre l'amour et la vie.

# Cinéma : que fait la Critique ?

- En 2007, le film hispano-argentin « XXY » de Lucía Puenzo a obtenu en 2007 le Grand prix de la Semaine Internationale de la Critique à Cannes.
- Dans le logo du film « XXY », la branche inférieure droite du troisième X est arrachée pour former un Y, à l'image de la jeune Alex, adolescente hermaphrodite qui doit convenir de perdre une partie de soi.
- « L'utilisation comme titre de film du code XXY, caractéristique du syndrome de Klinefelter, pour un sujet sur les états intersexués est tout à fait erronée, voire malveillante pour les porteurs du syndrome : en effet, ce sont sans aucune contestation possible des sujets de sexe mâle, dont le seul réel problème est une stérilité quasi totale. » Wikipedia

# Y songer chez l'adolescent...

- Klinefelter syndrome: are we missing opportunities for early detection ?
- Nahata L, Rosoklija I, Yu RN, Cohen LE
- Clin Pediatr 2013
  
- Une étude rétrospective porte sur les moins de 20 ans.
- 50% des 47XXY sont diagnostiqués entre 11 et 19 ans
- Troubles cognitifs : difficultés d'apprentissage 67%, troubles psychosociaux 33%, défaut d'attention 27%
- Or la taille de ces adolescents est à peine plus grande que celle de la population générale du même âge (SD 0.64)
  
- Devant des troubles neurocognitifs chez l'adolescent, penser à prescrire le caryotype sanguin constitutionnel.



# Des repères et compères parmi d'autres dans le syndrome de Klinefelter

Alain Jardin, Didier Delafontaine,  
Dominique Marmor, Sophie Ferlicot,  
Jacques Young, Nicole Morichon-Delvallez,  
Claire Bouvattier, Édouard Amar,  
et les autres...