

Le syndrome de Klinefelter à l'âge pédiatrique et à l'âge adulte

Véronique Kerlan, Claire Bouvattier

En 1942, Harry F. Klinefelter décrit pour la première fois le syndrome de Klinefelter associant une gynécomastie, des testicules de petite taille, une absence de spermatogenèse et une augmentation de la FSH [1]. C'est en 1959 que ce syndrome est expliqué par la présence d'un chromosome X surnuméraire [2]. Le syndrome de Klinefelter (KF) est l'anomalie chromosomique la plus fréquente chez les hommes, avec une incidence de 1/400 à 600 naissances masculines [3]. Le caryotype est le plus souvent 47,XXY (80 %) mais des mosaïques 46,XY/47,XXY, ou bien la présence de plus d'un chromosome X surnuméraire sont possibles. Les caractéristiques physiques et psychologiques, ainsi que les co-morbidités sont très variables. Cependant, le tableau clinique adulte le plus couramment décrit comprend une grande taille, de petits testicules, une gynécomastie, une azoospermie, des troubles des apprentissages et du comportement et des difficultés psychosociales.

Le syndrome de Klinefelter à l'âge pédiatrique

Le diagnostic à l'âge pédiatrique est rarement posé

Le diagnostic de KF est posé en pédiatrie dans 3 circonstances : en prénatal, lors d'une amniocentèse pratiquée pour des marqueurs sériques élevés, dans la petite enfance, et à la puberté devant un tableau clinique proche de celui des adultes KF. Une série américaine récente de 153 KF de

Boston, âgés de moins de 18 ans, rapporte 20% de diagnostic prénatal, 26% de diagnostic avant 11 ans (dont 2/3 pour troubles des apprentissages), et 50% de diagnostic entre 11 et 19 ans, sur le phénotype génital habituel [4]. En France en 2012, nous connaissons les chiffres de l'Agence de Biomédecine : 71 KF diagnostiqués en prénatal (35% sur des signes échographiques, 37% sur des marqueurs sériques élevés, 10% sur âge maternel). Pour 13% de ces grossesses une IMG a été décidée, 48,5% des enfants sont nés vivants, il y a eu 7,5% de pertes fœtales et 35% des cas sont non renseignés (<http://www.agence-biomedecine.fr>).

La clinique du syndrome de Klinefelter en pédiatrie

En prénatal, le diagnostic de KF est fortuit.

Chez le nouveau-né KF, l'examen clinique est normal. Rarement, on peut trouver un micropénis, qui peut être traité avec succès par de la dihydrotestostérone locale ou une à trois injections de testostérone IM. La minipuberté biologique des enfants KF est normale [5].

Les nourrissons KF ne présentent pas de signes cliniques spécifiques. Une équipe américaine a analysé rétrospectivement les effets sur le développement cognitif de l'administration de testostérone IM (25 mg/mois pendant 3 mois) chez 34 enfants KF parmi un groupe de 101. Les enfants ont été traités entre 4 et 15 mois. Les enfants du groupe non traité (n=67) avaient

entre 3 mois et 11 ans. Des tests neuropsychologiques ont été proposés chez tous les enfants, à 36 et 72 mois. La parole, le langage et la lecture sont statistiquement différents, avec de meilleurs scores chez les enfants traités. Cet effet bénéfique persiste dans l'analyse des scores des enfants plus âgés [6].

Dans l'enfance, les patients 47,XXY sont grands, mais la plupart inférieurs au 90^{ème} percentile. Le volume testiculaire et les marqueurs biologiques sont normaux avant la puberté.

Le principal signe de KF à cet âge sont des difficultés neurocognitives, qui touchent 36-59% des enfants [4], avec un retard de la parole et parfois moteur, et des troubles de l'attention. Leur diagnostic est fait à un âge moyen de 10 ans, alors que les parents disent l'avoir repéré vers l'âge de 5 ans en moyenne [7]. La capacité cognitive est variable : chez des enfants KF évalués par rapport à leur fratrie, on retrouve un QI de 91 comparativement à une moyenne de 109 dans la fratrie masculine (-18 points sur le QI verbal, -11 sur le QI performance). L'influence, en terme de prévalence de troubles cognitifs, de l'âge au diagnostic est discutée, pour certains inexistante [4], pour d'autre en faveur du diagnostic précoce [8]. Quoi qu'il en soit, l'utilisation des services d'éducation et de l'orthophonie chez les enfants d'âge scolaire doit être recommandée. Un trouble de l'attention/hyperactivité serait présent chez 50 % des enfants KF, avec des symptômes particulièrement importants dans le domaine de l'inattention !

Tableau 1. Anomalies présentées par les patients atteints de syndrome de Klinefelter (d'après Groth et al. [18])

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

Les recommandations récentes de l'Académie Américaine de Pédiatrie conseillent une analyse chromosomique dans l'évaluation des enfants ayant un retard de développement et/ou un retard intellectuel. Si les enfants 47,XXY, ont souvent un retard isolé du langage beaucoup plus qu'une déficience intellectuelle, le profil neurocognitif est relativement constant [9]. Les personnes atteintes de KF ont de moins bonnes capacités verbales que leurs pairs, bien que ceci ne soit pas toujours le cas. Les difficultés les plus largement observées touchent le codage de l'information verbale, auditive, le traitement des données, la compréhension et la rapidité de traitement [10]. La parole et la fluence verbale sont aussi affectées. Comme, dans une certaine mesure, la capacité verbale interagit avec des processus comme la mémoire de travail verbale, les patients KF

ont un défaut du fonctionnement exécutif, avec des difficultés dans l'attention et une inhibition [11]. Ces caractéristiques sont variables en fonction du stade de développement. Les résultats des manœuvres d'intervention sur les symptômes neurocognitifs et psychiatriques sont variables et leurs conclusions sont principalement tirées d'analyses transversales de petits sous-groupes. Cependant, certaines données suggèrent que le traitement par testostérone pourrait positivement affecter le bien-être général, la concentration, la fluence verbale et les fonctions motrices. Des études prospectives sont nécessaires pour répondre définitivement à cette question.

Des problèmes neurologiques et moteurs ont été signalés : on note une baisse des performances dans la coordination et la fonction motrice chez les garçons KF par rapport à des témoins appariés. Ces

déficiences motrices semblent être atténuées chez les garçons recevant un traitement de testostérone suggérant que certains aspects de la fonction motrice pourraient être directement liés aux androgènes.

A l'âge de la préadolescence, les enfants sont grands et les organes génitaux normaux. L'apport d'androgènes à la période péripubertaire, quand la FSH et la LH commencent à augmenter, est recommandé par certains, pour permettre un développement pubertaire normal et le développement, à un âge approprié, de la masse musculaire et osseuse.

A l'adolescence, la puberté survient à un âge normal. Le volume testiculaire augmente peu. La testostérone est normale dans la plupart des cas. L'inhibine B diminue alors que les gonadotrophines s'élèvent [12]. Le traitement par testostérone chez les garçons pubères KF augmenterait l'énergie et l'endurance, améliorerait l'humeur, la concentration, et les relations aux autres. Mais aucune étude randomisée contrôlée n'a évalué l'effet de cette approche à l'heure actuelle. La gynécomastie touche 50 % des patients. Elle est très mal tolérée et peut être opérée rapidement.

L'adolescence est la période où l'on discute de la fertilité. Depuis l'avènement de l'ICSI dans les années 1990, les patients KF ont une possibilité de concevoir avec leurs propres gamètes. L'extraction de sperme testiculaire permet de retrouver du sperme chez les adultes dans 50% des cas. Ceci est le cas aussi dans une étude prospective lyonnaise qui vient de rapporter la présence de sperme testiculaire chez 12/21 garçons KF âgés de 16 à 19 ans [13]. Les chances de retrouver du sperme étaient les mêmes chez les hommes de moins et de plus de 20 ans. L'âge ne semble donc pas être un facteur pronostique. La micro-TESE semble donner de meilleurs résultats que la biopsie standard. L'effet délétère du traitement antérieur par testostérone reste à démontrer.

L'annonce du diagnostic

Malgré sa forte incidence, 75 % des patients KF resteront non diagnostiqués au long de leur vie et seulement 10 % seront diagnostiqués avant la puberté [3, 10]. On dispose de peu de données quant à l'expérience de la vie avec un enfant KF, et peu

de recherches se sont concentrées spécifiquement sur l'impact du diagnostic de KF sur les parents. Les quelques études ayant analysé l'impact du diagnostic prénatal de KF suggèrent que les circonstances dans lesquelles les parents reçoivent le diagnostic influencent leur réaction à ce diagnostic, toujours perçu comme une mauvaise nouvelle, un choc, voire une annonce qui provoque une réaction de deuil [10, 14].

Avant la naissance, le diagnostic de KF est fortuit, et l'amniocentèse pratiquée en général pour rechercher une trisomie 21. L'annonce provoque d'abord le soulagement, puis, en apprenant que KF est une particularité génétique qui va impacter la vie de leur enfant pour le reste de sa vie, les parents décrivent de l'inquiétude, de la confusion, de la tristesse. La personne qui annonce le diagnostic a aussi une grande importance : presque tous les parents indiquent que des informations incorrectes ou trompeuses ont été données par les professionnels de santé, ou que l'information présentée représentait le «pire scénario» pour leur enfant, décrite dans des études anciennes relatives au KF. Il est important que l'annonce du KF soit faite par des médecins qui voient des enfants KF, et non par des cytogénéticiens ou des obstétriciens. Les connaissances des traitements d'appoint (ergothérapie, orthophonie...) et les progrès considérables des dernières années concernant la fertilité doivent être connus des médecins impliqués dans l'annonce du KF. Les taux d'interruption volontaire de grossesse dans le KF après diagnostic prénatal sont extrêmement élevés en Europe (70%). Bien que ces chiffres diminuent, 30 à 60 % des grossesses aboutissent à une IMG, dont la demande est fortement dépendante du professionnel qui fait l'annonce [15, 16].

Quand le diagnostic est fait au cours de l'enfance ou à l'adolescence, l'inquiétude des parents est grande. Les parents signalent leurs préoccupations au sujet de la sexualité, de la masculinité et de la fertilité de leur enfant.

La prise en charge des patients atteints de KF doit être multidisciplinaire: orthophonistes, psychologues, médecins généralistes, pédiatres, endocrinologues et spécialistes de l'infertilité [17, 18].

Le syndrome de Klinefelter à l'âge adulte

Le diagnostic à l'âge adulte

Le phénotype clinique classique d'un patient porteur d'un KF inclut la présence de petits testicules (inférieurs à 6 ml), une gynécomastie bilatérale, un hypogonadisme, une grande taille et une infertilité. À l'âge adulte, le diagnostic peut être porté devant une gynécomastie ou une infertilité. En effet, le KF est retrouvé chez 11 % des patients porteurs d'une azoospermie et chez 4 % des hommes infertiles [19]. C'est la palpation des testicules qui permet alors de faire le diagnostic. En effet, les patients atteints de KF ont, dans 95 % des cas, des testicules petits et de consistance ferme. Le volume testiculaire moyen mesuré par échographie est de 5,5 ml [20].

Sur le plan biologique, chez l'adulte, le profil est celui d'un hypogonadisme hypergonadotrophique : les dosages des gonadotrophines LH et FSH sont augmentés et le dosage de testostérone totale est inférieur à la normale dans 65 à 85 % des cas [20], mais il peut être normal. Les dosages d'estradiol et de SHBG peuvent être, selon les études, supérieurs à la normale [20] ou non [21], tandis que l'inhibine B est le plus souvent indosable [22]. Il faut donc rappeler que tout patient ayant une infertilité et des petits testicules doit faire l'objet d'une exploration hormonale et d'un caryotype, même si la testostéronémie est normale.

Le diagnostic est génétique. La majorité des patients (80 à 90 %) présentant un KF ont le caryotype classique XXY, mais il peut également s'agir d'une mosaïque (47 XXY/46 XY), de variants avec plusieurs X (48 XXXY, 48 XXXY, 49 XXXY) ou d'anomalies structurelles du chromosome. Si le caryotype standard sur lymphocytes est le plus souvent suffisant, des méthodes plus récentes, comme le FISH (*Fluorescence In Situ Hybridation*) peuvent être très utiles pour détecter des mosaïques par l'analyse de plusieurs noyaux en interphase [23].

La physiopathologie et le lien entre la présence du chromosome X surnuméraire et le phénotype restent encore flous.

Comme chez les femmes, l'un des deux chromosomes X est inactivé, et c'est la présence de gènes non inactivés provenant du chromosome X surnuméraire qui pourrait expliquer le phénotype. Le rôle de l'origine maternelle ou paternelle du chromosome surnuméraire dans l'expression des signes présentés par les patients porteurs de KF est controversé : selon certains auteurs, l'origine paternelle du chromosome X surnuméraire pourrait être impliquée dans les troubles du développement neuro-psychomoteur présentés par certains patients [24] mais plusieurs études n'ont pas trouvé de différence selon l'origine maternelle ou paternelle du chromosome X surnuméraire. La présence d'une inactivation asymétrique du chromosome X surnuméraire, définie par un rapport de 80 % pourrait également jouer un rôle dans le phénotype des patients [23, 24].

Mortalité/morbidité du KF

Le Tableau 1 résume les anomalies que peuvent présenter les patients porteurs d'un KF. Il est important de dépister les patients atteints de KF pour les traiter et suivre leur comorbidités.

L'espérance de vie des patients atteints d'un KF dans la cohorte danoise, est réduite de 1,5 à 2 ans par rapport à celle de la population générale, du fait de l'augmentation de la mortalité liée à la présence de pathologies métaboliques (diabète de type 2, syndrome métabolique), de pathologies thrombo-emboliques et d'une augmentation des cancers [25]. Dans la cohorte britannique qui a suivi 3 518 hommes atteints de KF, le taux de mortalité standardisé (*Standardized Mortality Ratio* ou *SMR*- correspondant au rapport du nombre observé de patients décédés sur le nombre attendu de patients décédés) est élevé pour les cancers du sein ($SMR = 57,8$), les lymphomes non hodgkiniens ($SMR = 3,5$). Le taux de mortalité standardisé pour le cancer du sein est particulièrement élevé parmi les patients qui présentent une mosaïque ($SMR = 222,8$) [26-28]. La cohorte danoise ne retrouvait pas cette augmentation du risque de cancer du sein chez les patients atteints de KF mais mettait en évidence une augmentation du risque de

Tableau 2. Proposition de suivi annuel d'après Groth et al. [18], et Aksglaede et al. [44]

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

tumeurs médiastinales, en particulier chez l'enfant et le jeune adulte [25].

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

Composition corporelle

Plusieurs études cliniques ont mis en évidence une modification de la composition corporelle chez les patients porteurs d'un KF. Dans une étude clinique comparant 70 patients atteints d'un KF et un groupe témoin apparié sur l'âge, Bojesen *et al.* trouvent chez les patients porteurs d'un KF un tour de taille significativement supérieur (109 cm vs 92 cm) et un excès de graisse tronculaire de 8 % par comparaison au groupe contrôle [29]. Les adultes atteints de KF auraient également une masse musculaire plus faible, associée à une diminution de la force musculaire et une diminution de la consommation d'oxygène par les muscles

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

Syndrome métabolique et diabète

Le risque relatif de développer un diabète de type 2 est élevé (risque multiplié par 5 par rapport à la population générale chez les patients porteurs d'un KF) [29]. Dans une étude portant sur 71 patients, un

syndrome métabolique (selon la définition NCEP/ATPIII) est présent chez 44 % des patients *versus* 10 % dans le groupe témoin. L'insulinémie à jeun a été trouvée significativement plus élevée et l'insulinosensibilité, mesurée par l'index HOMA, plus basse chez les patients atteints de KF [30]. Ishikawa *et al.* ont retrouvé des données similaires avec LDL cholestérol augmenté, un HDL cholestérol abaissé et une augmentation du tour de taille chez 34 % des patients atteints de KF [31].

Les études épidémiologiques danoises et britanniques montrent également une augmentation du risque de décéder d'un diabète avec un risque relatif de 1,6 et un SMR de 5,8. Pour les patients atteints de KF, le risque relatif d'être hospitalisé pour un diabète de type 2 est de 3,71 [32].

L'une des hypothèses physiopathologiques pouvant expliquer l'association entre diabète de type 2 et le KF est l'hypogonadisme. En effet, des études transversales ont montré une relation inverse entre la testostéronémie et l'insulinorésistance [33]. D'autre part, le diabète est fréquent chez les patients hypogonadiques, et inversement, l'hypogonadisme est plus fréquent chez des hommes de caryotype normal présentant un diabète de type 2. La modification corporelle avec la présence d'une obésité abdominale et d'une augmentation de la masse grasse observée [29] chez les patients atteints de KF peuvent également contribuer à l'apparition d'un diabète de type 2. D'autres facteurs semblent également intervenir: par comparaison à un

groupe de patients présentant un hypogonadisme hypogonadotrope, la prévalence du diabète reste significativement plus élevée chez les patients présentant un KF (20,5 % chez les patients avec un KF *versus* 5 % chez les patients du groupe hypogonadisme hypogonadotrope). Des facteurs génétiques pourraient également intervenir. Par ailleurs, le mode de vie, avec une activité physique moindre et une moins bonne insertion sociale pourrait être un facteur favorisant.

Plusieurs études semblent indiquer un effet favorable du traitement substitutif par la testostérone sur la composition corporelle. Ainsi, un traitement par testostérone chez 61 hommes jeunes rendus volontairement hypogonadiques montre une augmentation dose-dépendante de la masse maigre, alors que la masse grasse est corrélée de façon inverse avec la dose de testostérone [34]. Dans l'étude de Bojesen *et al.*, par comparaison à ceux qui n'ont pas de traitement, les patients traités par testostérone tendent à présenter une réduction de la masse grasse tronculaire, du cholestérol total, de la glycémie à jeun [29].

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

Ostéoporose

Chez l'homme, l'ostéoporose est dépistée par la densité minérale osseuse (DMO) mesurée par ostéodensitométrie ; elle est définie par un T-score inférieur à -2,5 DS (déviation standard), et l'ostéopénie par un T-score entre -1 et -2,5 DS. Chez l'homme jeune, le Z-score peut être utilisé pour le diagnostic de l'ostéoporose : un Z-score inférieur à -2DS définit l'ostéoporose. Les patients atteints d'un KF sont à haut risque de développer une ostéoporose et de présenter des fractures liées à l'ostéoporose. Dans la cohorte britannique, le taux de mortalité standardisé est de 39,4 pour les décès par fractures du fémur [27, 28]. Le syndrome de Klinefelter est associé à une diminution de la masse osseuse dans 25 à 48 % des cas, liée à une diminution de la

formation osseuse et une augmentation de la résorption osseuse [35].

L'hypogonadisme présent chez les patients porteurs de KF peut en partie expliquer ce phénomène. En effet, la testostérone régule le métabolisme osseux indirectement par l'aromatation en estrogènes et directement par action sur le récepteur des androgènes des ostéoblastes; c'est le déficit de production de testostérone au moment de la puberté qui représente le plus important risque d'ostéoporose. Plusieurs études montrent qu'un traitement substitutif débuté avant 20 ans peut permettre d'atteindre une masse osseuse normale [36].

L'hypogonadisme n'est pas le seul facteur de risque pour l'ostéoporose : en effet, des patients atteints de KF avec un taux de testostérone normal peuvent également présenter une diminution de la masse osseuse [37]. La testostéronémie n'a pas été retrouvée comme un facteur prédictif de la densité minérale osseuse [38] et la DMO ne se normalise pas toujours après la mise en place du traitement substitutif [39]. La responsabilité des gènes du chromosome X non inactivé pourrait expliquer l'absence de normalisation de la masse osseuse par la testostérone. La concentration de vitamine D joue également un rôle. Le rapport défavorable masse grasse/masse maigre pourrait également être un facteur prédisposant à l'ostéoporose chez les patients atteints par un KF.

Il apparaît donc important chez les patients atteints de KF de vérifier le dosage de 25 OH vitamine D et de calcium et de mettre en place une substitution en cas de carence vitamino-calcique, de vérifier régulièrement la masse osseuse, tous les 2 à 5 ans si la testostéronémie est normale, et tous les 2 ans, en cas de testostéronémie basse selon Ferlin et al. [40], de mettre en place les règles hygiéno-diététiques habituelles. Un traitement substitutif androgénique peut être préconisé en cas de testostéronémie basse ; un traitement par biphosphonates peut être également discuté en cas de DMO basses, en conformité avec les AMM.

Pathologies cardio-vasculaires

Les pathologies thrombo-emboliques sont plus fréquentes chez les patients atteints de KF. D'après Campbell *et al.*, l'incidence des thromboses veineuses profondes est de 22,8 cas pour 10 000 chez les

patients atteints de KF âgés de 30 à 70 ans *versus* 4 cas pour 10 000 dans la population générale [41]. Ces données ont été confirmées dans la cohorte danoise avec un risque relatif de 5,29 pour les thromboses veineuses profondes, et de 3,60 pour les embolies pulmonaires. Le risque relatif d'infarctus du myocarde est de 1,71 dans la cohorte danoise [32]. L'augmentation du risque thrombo-embolique serait expliquée par une hypofibrinolyse liée au déficit androgénique. Le surpoids pourrait également jouer un rôle.

Troubles psychiatriques

Les patients ayant un KF sont spécialement à risque de développer certaines maladies psychiatriques, comme la schizophrénie et les psychoses, qui nécessitent des prises en charge psychiatriques spécifiques. Le taux de criminalité dans cette population est plus élevé mais peut être expliqué par un statut socioéconomique et une insertion moins bons.

Les fonctions neuro-psychologiques sont variables chez les garçons et les hommes atteints de KF. Mais de nombreux patients atteints de KF ne sont pas affectés par ces problèmes cognitifs ou comportementaux, et peuvent mener à bien une vie sociale et professionnelle normale.

Ici aussi le traitement androgénique a un effet positif sur le comportement, l'énergie, le bien-être et les capacités d'apprentissage décrits dans différentes études [42].

Auto-immunité

Les pathologies auto-immunes, en particulier rhumatologiques, seraient plus fréquentes chez les hommes porteurs de KF par rapport à la population masculine générale. Plusieurs cas de lupus érythémateux diffus (LED) ont été rapportés chez les patients porteurs de KF. D'après Scofield *et al.*, la prévalence du KF est 14 fois plus élevée chez les patients qui ont un LED [43]. D'autres pathologies auto-immunes ont également été rapportées de façon plus fréquente, comme la polyarthrite rhumatoïde. Certains auteurs attribuent cette fréquence plus élevée des pathologies auto-immunes à un effet gène-dose sur le chromosome X, lié à la présence d'un chromosome X surnuméraire. L'hypogona-

disme des patients avec un KF pourrait aussi jouer un rôle.

Traitement

Selon les équipes, le traitement substitutif peut être débuté dès le milieu de la puberté, ou quand les symptômes d'hypogonadisme apparaissent. Un traitement assez précoce aurait comme avantage d'assurer un bon développement des caractères sexuels secondaires, l'atteinte du pic de masse osseuse, et un bon développement musculaire, d'augmenter l'énergie et l'endurance, d'améliorer le rapport masse grasse/masse maigre, d'améliorer l'humeur, la concentration et les relations avec les autres et, chez l'homme jeune, d'améliorer l'activité sexuelle.

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

Cependant, ce traitement précoce est débattu. La diminution du taux de récupération du sperme chez les patients avec un KF ayant reçu auparavant de la testostérone serait un argument contre la mise en place systématique d'un traitement précoce par la testostérone chez les hommes atteints de KF.

Le problème de la fertilité doit être abordé tôt, dès l'adolescence (voir plus haut)

Conclusion

Le suivi des patients atteints d'un KF nécessite la prise en charge par une équipe spécialisée, multidisciplinaire mais centrée sur l'endocrinologue, le dépistage des comorbidités (diabète, syndrome métabolique, ostéoporose, maladies auto-immunes). Le traitement substitutif par testostérone apparaît nécessaire pour le traitement des symptômes de l'hypogonadisme mais aussi pour diminuer le risque de survenue des comorbidités. Cependant l'âge de début de ce traitement reste discuté, surtout vis-à-vis des chances de fertilité, considérablement améliorées par l'extraction de spermatozoïdes dans des prélèvements de tissu testiculaire.

Références

1. Klinefelter H RE, Albrigh F, J Clin Endocrinol Metab 1942 ; 2:615.
2. Jacobs PA and Strong JA, Nature 1959; 183:302.
3. Bojesen A et al, J Clin Endocrinol Metab 2003 ; 88:622.
4. Nahata L et al, Clin Pediatr (Phila) 2013 ; 52:936.
5. Cabrol S et al, J Clin Endocrinol Metab 2011 ; 96:E746.
6. Samango-Sprouse CA et al, Am J Med Genet A 2013 ; 161A: 501.
7. Visootsak J et al, Am J Med Genet A 2013 ; 161A:268.
8. Girardin CM et al, Horm Res 2009 ; 72:98.
9. Boada R et al, Dev Disabil Res Rev 2009 ; 15:284.
10. Herlihy AS et al, Med J Aust 2011 ; 194:24.
11. Leggett V et al, Dev Med Child Neurol 2010 ; 52:119.
12. Aksglaede L et al, Acta Paediatr 2011 ; 100:793.
13. Plotton I et al, J Clin Endocrinol Metab 2014: jc20143083.
14. Bourke E et al, Aust Fam Physician 2014 ; 43:38.
15. Gruchy N et al, Hum Reprod 2011 ; 26:2570.
16. Marteau TM et al, Prenat Diagn 2002 ; 22:562.
17. Bojesen A and Gravholt CH, Nat Clin Pract Urol 2007 ; 4:192.
18. Groth KA et al, J Clin Endocrinol Metab 2013 ; 98:20.
19. Van Assche E et al, Hum Reprod 1996 ; 11 Suppl 4:1.
20. Lanfranco F et al, Lancet 2004 ; 364:273.
21. Trabado S et al, Fertil Steril 2011 ; 95:2324.
22. Christiansen P et al, J Clin Endocrinol Metab 2003 ; 88:888.
23. Tuttmann F and Gromoll J, Mol Hum Reprod 2010 ; 16:386.
24. Stemkens D et al, Clin Genet 2006 ; 70:43.
25. Hasle H et al, Br J Cancer 1995 ; 71:416.
26. Swerdlow AJ et al, Ann Hum Genet 2001 ; 65:177.
27. Swerdlow AJ et al, J Clin Endocrinol Metab 2005 ; 90:6516.
28. Swerdlow AJ et al, J Natl Cancer Inst 2005 ; 97:1204.
29. Bojesen A et al, Diabetes Care 2006 ; 29:1591.
30. Yesilova Z et al, Endocrine 2005 ; 27:11.
31. Ishikawa T et al, Urology 2008 ; 71:1109.
32. Bojesen A et al, J Clin Endocrinol Metab 2006 ; 91:1254.
33. Grossmann M et al, J Clin Endocrinol Metab 2008 ; 93:1834.
34. Bhasin S et al, Am J Physiol Endocrinol Metab 2001 ; 281:E1172.
35. van den Bergh JP et al, Osteoporos Int 2001 ; 12: 55.
36. Kubler A et al, Exp Clin Endocrinol 1992 ; 100:129.
37. Seo JT et al, BJU Int 2007 ; 99:141.
38. Bojesen A et al, Osteoporos Int 2011 ; 22:1441.
39. Wong FH et al, Osteoporos Int 1993 ; 3:3.
40. Ferlin A et al, Mol Hum Reprod 2010 ; 16:402.
41. Campbell WA and Price WH, Clin Genet 1981 ; 19:275.
42. Nielsen J and Pelsen B, Hum Genet 1987 ; 77:188.
43. Scofield RH et al, Arthritis Rheum 2008 ; 58:2511.
44. Aksglaede L et al, Am J Med Genet C Semin Med Genet 2013 ; 163C:55.

Véronique Kerlan¹, Claire Bouvattier²

1- Service d'Endocrinologie, Hôpital de la Cavale Blanche, Université de Bretagne Occidentale, CHU Brest, 29609 Brest Cedex
 Tél : 02 98 34 71 19 ; Fax : 02 98 34 78 00
 veronique.kerlan@chu-brest.fr
 2- Service d'Endocrinologie pédiatrique, Hôpital Bicêtre, et Université Paris-Sud, 94275 Le Kremlin-Bicêtre
 Tél : 01 45 21 78 52 ; fax : 01 45 21 78 50
 claire.bouvattier@bct.aphp.fr