

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2013

Thèse N° 104/13

# L'INFERTILITE MASCULINE ET LE SYNDROME DE KLINEFELTER (A PROPOS DE 5 OBSERVATIONS)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05/06/2013

PAR

M. YAAKOUBI MOUAD

Né le 09 Février 1985 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Azoospermie sécrétoire - Syndrome de Klinefelter - Caryotype  
Procréation médicalement assistée - TESE - ICSI

JURY

M. FARIH MOULAY HASSAN..... PRESIDENT

Professeur d'Urologie

M. KHALLOUK ABDELHAK..... RAPPORTEUR

Professeur agrégé d'Urologie

M. HARMOUCH TAOUFIQ.....

Professeur agrégé de Histologie embryologie cyto génétique

M.OULDIM KARIM.....

Professeur agrégé de Génétique

} JUGES

# ABREVIATIONS

ABP	: Androgen binding protein
ADN	: Acide Désoxyribonucléotide
ATPIII	: Adult Treatment Panel III
AMH	: Anti mullerian hormone
AZF	: Azoospermia Factor
DHT	: Dihydrotestostérone
DPI	: Diagnostic pré implantatoire
FSH	: Follicule stimulating hormone
FISH	: Hybridation par fluorescence in situ
GnRH	: Gonadotrophine Releasing Hormone
HOMA	: homeostasis model assessment
ICSI	: Intracytoplasmic sperm injection
IMC	: Indice de masse corporelle
INSL 3	: Insuline like 3
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LH	: Luteinizing hormone
LHRH	: Luteinizing hormone releasing hormone
NCEP	: National Cholesterol Education Program
OGE	: Organes génitaux externes
RPM	: Retard psychomoteur
P-Mod-S	: Peritubular factor that modulates Sertoli cell function
SK	: Syndrome de klinefelter
SRY	: Sex-determining Region of Y chromosome
TESE	: Testicular epididymal sperm extraction

TGF $\beta$  : Transforming Growth Factor b $\acute{e}$ ta  
TST : Testost $\acute{e}$ rone  
 $\beta$  NGF-R : Recepteur du b $\acute{e}$ ta nerve growth factor

# PLAN

INTRODUCTION .....	6
HISTORIQUE .....	9
RAPPEL .....	12
I. ANATOMIE ET FONCTIONS ENDOCRINES DU TESTICULE .....	13
A. ANATOMIE .....	13
B. HISTOLOGIE .....	17
C. LES FONCTION ENDOCRINES.....	24
D. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DES VOIES SPERMATIQUES .....	29
1. Les voies spermatiques intra testiculaires .....	29
2. Les voies spermatiques extra testiculaires .....	30
3. Les glandes annexes .....	33
II. PHYSIOLOGIE ET ANOMALIES DE LA SPERMATOGENESE .....	39
A. LA SPERMATOGENESE NORMALE.....	39
B. LA REGULATION DE LA SPERMATOGENES .....	42
1. Régulation hormonale .....	42
2. Régulation paracrine .....	44
C. EXPLORATION DU SPERME .....	46
D. LES ANOMALIES DE SPERMATOGENESE ET LEURS ETIOLOGIES.....	49
1. Les causes endocriniennes .....	49
2. Les causes testiculaires .....	50
3. Les altérations extrinsèques des spermatozoïdes.....	53
III. LES ASPECTS GENETIQUES DE LA SPERMATOGENESE.....	54
NOTRE ETUDES .....	59
I. MATERIELS ET METHODES .....	60

II.	LES OBSERVATION.....	60
III.	LES RESULTATS .....	67
	DISCUSSION .....	70
	A. GENERALITES SUR LES AZOOSPERMIES SECRETOIRES .....	71
	B. EPIDEMIOLOGIE .....	75
	1. L'INFERTILITE MASCULINE .....	75
	2. LE SYNDROME DE KLINEFELTER.....	76
	C. PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME DE KLINEFELTER .....	77
	1. LE DEVELOPPEMENT SEXUEL .....	77
	2. LE DYSFONCTION LEYDIGIENNE .....	77
	3. INFERTILITE ET SK .....	79
	D. INFERTILITE MASCULINE ET SYNDROME DE KLINEFELTER.....	81
	1. TABLEAU CLINIQUE .....	81
	a) Signes cliniques .....	81
	b) Troubles métaboliques.....	86
	c) Dysfonction sexuelles .....	88
	d) Les performances psychoaffectives et intellectuelles.....	90
	2. BIOLOGIE .....	91
	3. BILAN GENETIQUE .....	97
	4. IMAGERIE .....	99
	E. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .....	102
	a) LES AZOOSPERMIES NON GENETIQUES .....	102
	b) LES AZOOSPERMIES GENETIQUES .....	106
	F. TRAITEMENT .....	110
	1. Traitement substitutif par la testostérone.....	110
	2. L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION .....	116

a) Bilan Pré ICSI.....	116
b) Facteurs prédictifs de succès de TESE dans le SK .....	117
c) L'extraction testiculaire des spermatozoïdes (TESEE) .....	118
d) La cryoconservation des spermatozoïdes.....	120
e) Succès de TESE .....	120
f) Résultats de TESE-ICSI .....	122
G. PRONOSTIC .....	124
CONCLUSION .....	125
RESUME .....	127
BIBLIOGRAPHIE .....	131

# INTRODUCTION

L'infertilité masculine est un problème qui devient de plus en plus fréquente, qui a un retentissement important sur la vie de l'individu et du couple. Elle est soit d'origine excrétoire (obstructive), soit plus fréquemment d'origine sécrétoire.

Les causes de l'infertilité sécrétoire sont multiples, mais l'origine génétique y occupe une place capitale. Ainsi le syndrome de Klinefelter, qui est une dysgénésie gonadique caractérisée par un chromosome X surnuméraire, reste une cause fréquente de l'infertilité sécrétoire. Ce syndrome est caractérisé par une altération majeure de la spermatogénèse donnant le plus souvent une azoospermie. Cette altération a un retentissement sur les fonctions exocrines et endocrines du testicule, donnant ainsi un hypogonadisme de type hypergonadotrope. Cet hypogonadisme ne se manifeste de manière franche qu'après la puberté, ce qui explique le retard de diagnostic, qui se fait généralement à l'âge adulte à l'occasion d'un bilan d'infertilité.

Cliniquement, le syndrome de Klinefelter se manifeste surtout par des anomalies des organes génitaux externes, telles que l'atrophie testiculaire, un micro pénis, mais on peut avoir parfois d'autres malformations telles que la gynécomastie ou la cryptorchidie.

Le syndrome de Klinefelter est caractérisé par une azoospermie au spermogramme, et un hypogonadisme avec un taux élevé de la FSH et un taux légèrement diminué de la testostérone. Mais ces manifestations cliniques et biologiques ne sont pas spécifiques du syndrome de Klinefelter, d'où l'intérêt du caryotype qui permet de confirmer le diagnostic du syndrome de Klinefelter par la mise en évidence d'un caryotype 47,XXY.

La prise en charge thérapeutique du syndrome de Klinefelter porte d'abord sur le volet endocrine, l'instauration d'une androgénothérapie permettra d'éliminer les manifestations secondaires à l'insuffisance gonadique. Le second volet



thérapeutique est la procréation médicalement assistée, l'avènement de la PMA a permis aux sujets klinefelteriens considérés pendant plusieurs années comme étant définitivement infertiles d'avoir une chance de paternité.

Malgré les différentes investigations qui permettent de diagnostiquer le syndrome de klinefelter, l'âge de découverte reste avancé. C'est le cas des patients de notre série, qui ont venu tous pour un bilan d'infertilité.

A travers 5 cas de syndrome de Klinefelter documentés, nous essayerons de soulever les problèmes de cette affection et d'étudier ses différents aspects diagnostiques, étiologiques et thérapeutiques.

# HISTORIQUE

C'est en 1942 que "Harry Klinefelter" et ses collaborateurs avaient rapporté pour la première fois 9 observations de sujets de sexe masculin, âgés de 17 à 33 ans, présentant une gynécomastie, une infertilité et une azoospermie. C'est ainsi que cette nouvelle entité clinique fut décrite pour la première fois par "Harry Klinefelter" et fut nommé: syndrome de Klinefelter.

En 1945, Heller et Nelson rapportèrent 20 nouveaux cas et en achevèrent la description clinique du syndrome de klinefelter.

En 1953, Bar montra pour la première fois, dans le noyau cellulaire des sujets de sexe féminin; la présence d'un corpuscule chromatinien appelé «corpuscule de Bar ». La mise en évidence de ce résidu chromatinien chez un patient témoigne la présence de deux chromosomes X chez cet individu. Quelques années plus tard, Bradbury mit en évidence, cette chromatine sexuelle chez les sujets porteurs de ce nouveau syndrome (SK).

En 1959, Jacobs et Strong rattachèrent la symptomatologie clinique du syndrome de Klinefelter à la présence d'un chromosome x supplémentaire réalisant la formule caryotypique devenue classique 47, XXY.

Depuis cette date, on a pu décrire la sémiologie clinique et psychologique d'autres formules chromosomiques (48,XXXXY; 47,XXY/48,XXXXY; 48,XXYY; 49, XXXXY), qui sont très rares, à partir de la sémiologie de la formule classique 47,XXY du syndrome de klinefelter [1].

C'est en 1995 qu'ont été rapportés les premiers cas de grossesses obtenus en I.C.S.I chez des patients présentant une azoospermie obstructive, puis une azoospermie sécrétoire, voire même chez des patients avec un syndrome de Klinefelter

Malgré l'évolution de la PMA, la contrainte éthique pose un grand problème devant l'application de la PMA dans plusieurs pays. Un autre problème se pose, ce

sont les risques auxquels les enfants des klinefelteriens sont exposés, en particulier le risque de transmission de l'anomalie chromosomique.

# RAPPELS

# I-ANATOMIE ET FONCTIONS ENDOCRINES DES TESTICULES

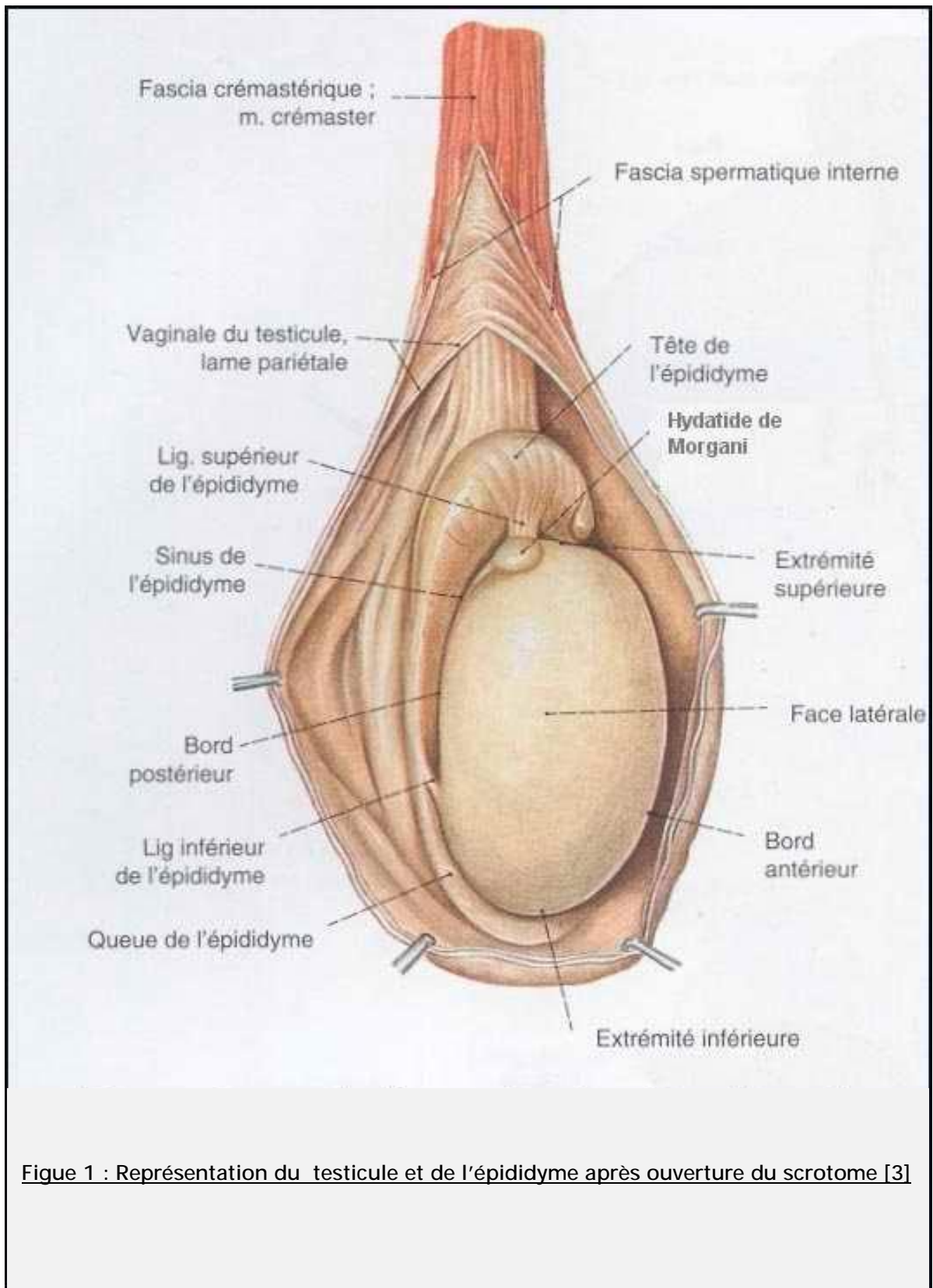
## A- Anatomie :

Le testicule est une glande paire, ovoïde, lisse et brillante de couleur nacré, sa consistance est ferme et régulière. Il mesure, en moyenne 4 à 5 cm de longueur, 2 à 3 cm de largeur, 2,5 cm d'épaisseur, et pèse 20g [2]. Son grand axe oblique en arrière et en bas, faisant avec l'horizontale un angle 60°. Généralement, chez les sujets qui présentent une azoospermie sécrétoire, le testicule est de taille très diminuée, et la consistance est molle.

Il présente 2 faces, une latérale convexe et médiale à peu près plane. 2 bords, postéro-supérieur en rapport avec l'épididyme et antéro-inférieur convexe et libre. 2 extrémités antéro-supérieur arrondie, surmonté par la tête de l'épididyme et postéro-inférieur donnant attache au ligament scrotal, qui va la fixé au fond du scrotum (Figure 1).

Il est coiffé, comme un cimier de casque, par l'épididyme qui s'étend tout au long de son bord postéro-supérieur [3]. L'épididyme mesure 5cm de longueur, 12mm de largeur et 5mm d'épaisseur. On lui décrit une tête arrondie, lisse et volumineuse, un corps prismatique triangulaire, présente trois faces. Une face antérieure séparée du testicule par le cul de sac inter-épididymotesticulaire. Une face interne croisée par les vaisseaux du cordon spermatique, et une face supéro-externe tapissée par la vaginale (Figure 2). La queue de l'épididyme aplati de haut en bas, unie au pôle postérieure du testicule, elle se prolonge par le canal déférent.

Chez les azoospermes, l'examen de l'épididyme est généralement tout à fait normal.



Annexés au testicule et à l'épididyme, on trouve des vestiges des canaux génitaux, appelés hydatides de Morgani, pédiculée qui est un reliquat du canal de Wolff, d'aspect kystique, longue de 2mm, implantée sur la tête épидидymaire. Et l'hydatide sessile, qui est un reliquat du canal de Muller, implantée sur la tête de l'épididyme ou le pôle antérieur du testicule (Figure 1).

Le testicule est entouré d'une enveloppe de tissu conjonctif, épaisse et blanche, l'albuginée ; la consistance du testicule est ferme, à cause de cette albuginée, friable à la coupe (Figure 2). Si on incise l'albuginée, la pulpe testiculaire sous tension tend à s'échapper.

Chacun des deux testicules est suspendu dans le scrotum par le cordon spermatique, un pédicule vasculo-conjonctif qui sort par l'orifice externe du canal inguinal. Le scrotum sert à la régulation thermique. Sa provenance des bourrelets génitaux apparaît par un raphé médian, le raphé du scrotum. Il est amarré par son pôle inférieur au scrotum par le ligament scrotal.

Les lobules testiculaires, au nombre de 250 à 300, séparés par des cloisons fibreuses; ils contiennent chacun 3 ou 4 canalicules séminifères, dans lesquels se forment les cellules souches de la lignée séminale. Les cellules interstitielles sont des éléments sécréteurs correspondant à la fonction endocrine, situées dans l'épaisseur des cloisons fibreuses. Les canaux excréteurs représentés dans chaque lobule, par un tube droit, qui reçoit les canalicules séminifères; en s'anastomosant dans le corps de Highmore, les tubes droits constituent le réseau de Haller; en partent 10 à 15 canaux déférents qui se jettent dans le canal épидидymaire (Figure 2) [3].



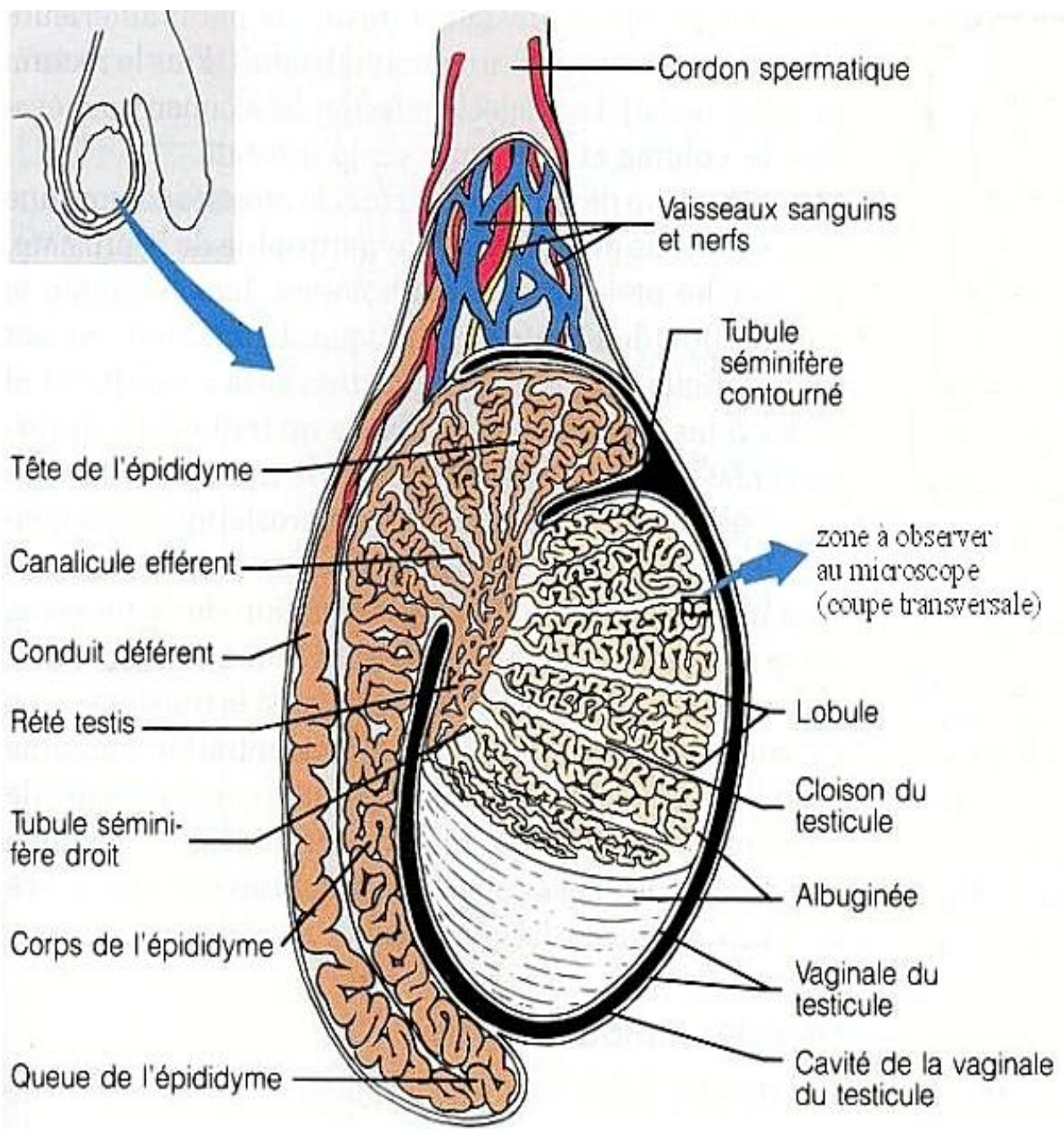


Figure 2 : coupe longitudinale du testicule [5]

## B- Histologie :

- Le testicule exocrine:

Les tubes séminifères sont le support de la production des gamètes mâles « spermatogénèse ». La paroi de chaque tube est constituée par l'épithélium séminifère, où sont associées les cellules somatiques de Sertoli et les cellules de la lignée germinale, reposant sur une enveloppe périvitubulaire ou lamina propria.

L'enveloppe périvitubulaire est composée d'une lame basale et de trois ou quatre couches concentriques de cellules périvitubulaires séparées par du matériel fibrillaire et collagène. Les cellules périvitubulaires, contractiles, permettent la progression du contenu luminal vers les voies excrétrices. Sous l'action de la testostérone, les cellules périvitubulaires sécrètent des facteurs paracrines régulant l'activité des cellules de Sertoli (P-mod S). Les altérations de cette enveloppe sont un signe d'accompagnement constant des atteintes de la spermatogénèse [5].

### § Les cellules de Sertoli:

Ce sont des cellules fixes qui occupent toute la hauteur de l'épithélium séminifère (70  $\mu\text{m}$ ) et envoient des expansions autour des cellules germinales. Elles exercent des fonctions mécaniques, par leur cytosquelette associé à des protéines contractiles, elles permettent aux cellules germinales de migrer au fur et à mesure de leur maturation, en direction de la lumière du tube séminifère. Elles exercent aussi des fonctions trophiques en assurant la maturation de la lignée germinale. Elle assure une fonction paracrines à l'égard des cellules germinales et elles sont responsables de la production du plasma séminal primitif (Figure 3).

Par les jonctions étanches qu'elles établissent entre elles (figure 3) vers leur pôle basal elles constituent une barrière physique séparant un compartiment basal en rapport avec l'interstitium contenant les capillaires sanguins et les cellules de Leydig productrices de testostérone et un compartiment apical, elles forment ainsi la

barrière hémato testiculaire [6]. Du côté basal, les spermatogonies et les spermatocytes qui reste en équilibre avec le compartiment interstitiel. Du côté apical, les spermatocytes I et les spermatozoïdes baignent dans un environnement constitué d'éléments synthétisés et transportés par les cellules de Sertoli. Il en va de même pour le fluide tubulaire ou plasma séminal primitif dont la constitution est entièrement contrôlée par les cellules de Sertoli.

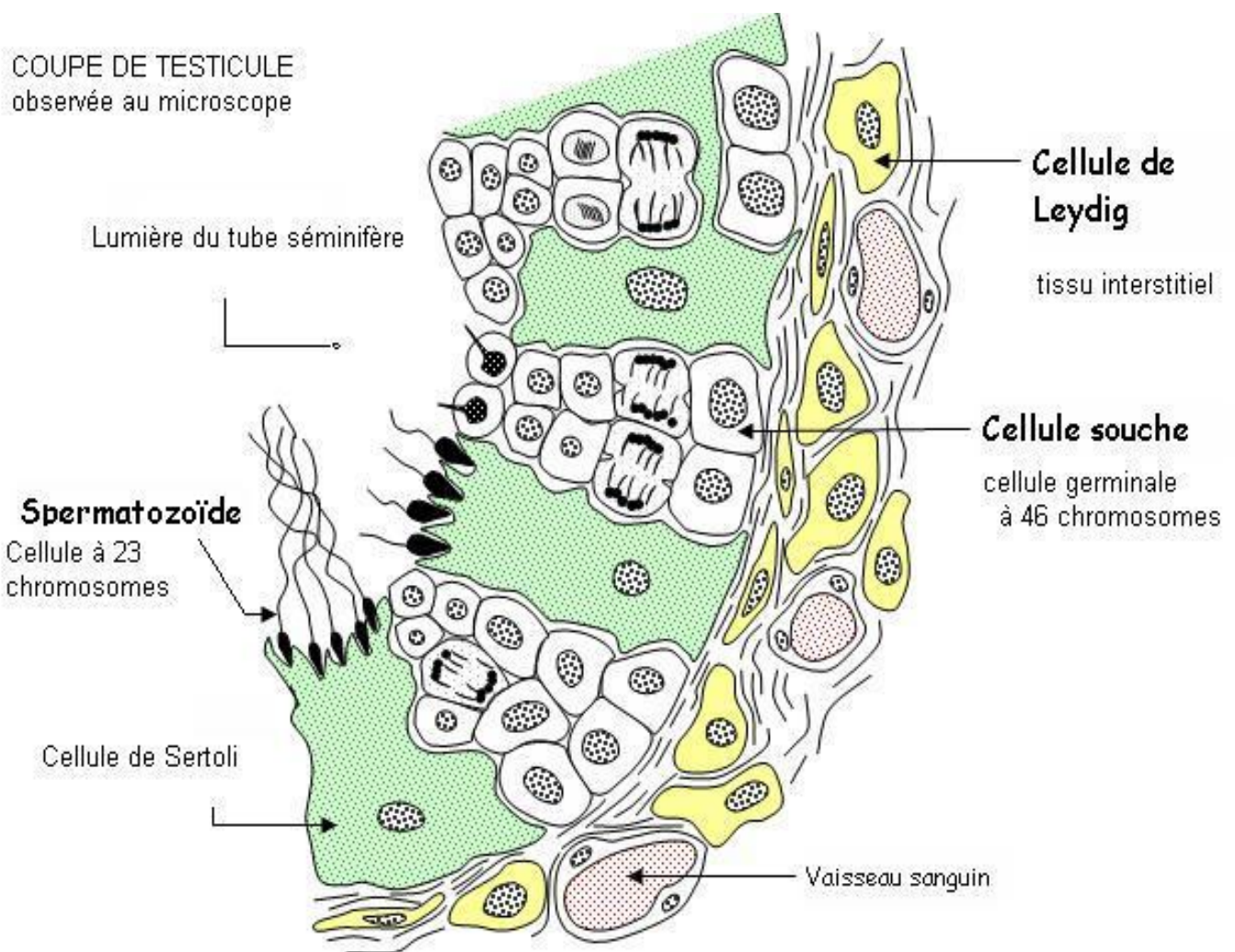


Figure 3 : Schéma montrant la structure du tube séminifère

Le principal effet de la barrière sang-testicule est d'empêcher la reconnaissance de sites antigéniques exprimés sur les éléments de la lignée germinale à partir des stades méiotiques, par les cellules du système immunitaire maintenues en deçà du dispositif de jonctions serrées. Toute rupture importante de cette barrière, traumatique, post infectieuse, post biopsique, est à même d'amorcer un processus d'auto-immunisation pouvant évoluer dans les cas sévères vers une azoospermie [5].

Parmi plusieurs protéines synthétisées par les cellules de Sertoli, et qui sont nécessaire au contrôle de la prolifération, la différenciation et au métabolisme des cellules germinales, deux molécules sont bien connues, L'inhibine et l'ABP. L'inhibine est une glycoprotéine dimérique formée par une chaîne  $\alpha$  et une chaîne  $\beta$  de taille différente. L'inhibine inhibe la synthèse et la libération de FSH par les cellules hypophysaires in vitro et in vivo. L'inhibine agit également comme facteur paracrine intragonadique.

L'ABP lie la testostérone et la dihydrotestostérone avec une haute affinité. Son rôle physiologique exact reste mystérieux 15 ans après sa découverte. Trois hypothèses ont été proposées : le stockage de la testostérone dans les tubes séminifères, le transport de la testostérone du tube séminifère vers l'épididyme, le transport de la testostérone dans les cellules de Sertoli ou les cellules germinales. Cette dernière hypothèse a été récemment étayée par la découverte de l'internalisation de l'ABP dans les cellules germinales de singe. Ce mécanisme de transport actif permettrait d'atteindre des concentrations intracytoplasmiques (cytoplasme sertolien et germinale) d'androgènes bien supérieures à celles que fournirait un mécanisme de diffusion passive universellement admis aujourd'hui [7].

### § La lignée germinale:

Elle est constituée de cellules qui migrent au fur et à mesure de leur maturation du pôle basal de l'épithélium séminifère vers son pôle apical où sont libérés sous formes de spermatozoïdes, éléments différenciés de cette lignée. On entend par cycle spermatogénétique le temps que dure la succession des cellules germinales qui, depuis la spermatogonie, aboutit à la libération des spermatozoïdes. Il est de 74 jours environ chez l'homme. Dans une région déterminée de la paroi d'un tube séminifère, le départ d'une nouvelle lignée à partir d'une spermatogonie est déclenché environ tous les 16 jours, périodicité qui constitue le cycle de l'épithélium séminifère [7] (Figure 4). Les spermatogonies sont les cellules souches diploïdes de la spermatogenèse, disposées au contact de la membrane basale. La multiplication se fait par des mitoses normales et l'évolution de la lignée s'amorce à partir de l'une des deux cellules filles de la cellule initiale, alors que l'autre contribue au maintien de la réserve de spermatogonies. La spermatogonie recrutée effectue alors une réplication de l'ADN suivie de la première division de méiose qui la transforme en spermatocyte I contenant encore 46 chromosomes mais appariés par deux et se présentent comme 23 chromosomes doubles. Le spermatocyte I est donc tétraploïde. L'achèvement de cette première division conduit à deux spermatocytes II. Le spermatocyte II est donc diploïde. Chacun subit alors la deuxième division de méiose, sans nouvelle synthèse d'ADN, ce qui conduit à la formation de deux spermatides haploïdes. La dernière phase est la spermiogenèse, longue de 23 jours, conduit les spermatides à se transformer en spermatozoïdes (Figure 4). Pendant cette étape, se produira la réorganisation du noyau, le développement et la mise en place de l'acrosome à partir de l'appareil de Golgi, l'assemblage des structures de flagelle, la réorganisation du cytoplasme qui aboutit à la spermiation, c'est-à-dire la libération des spermatozoïdes dans la lumière des tubes séminifères

[8]. Chez le klinefelterien, on note un arrêt de maturation des cellules au stade de spermatogonie, avec déclenchement de l'apoptose, responsable de l'azoospermie.

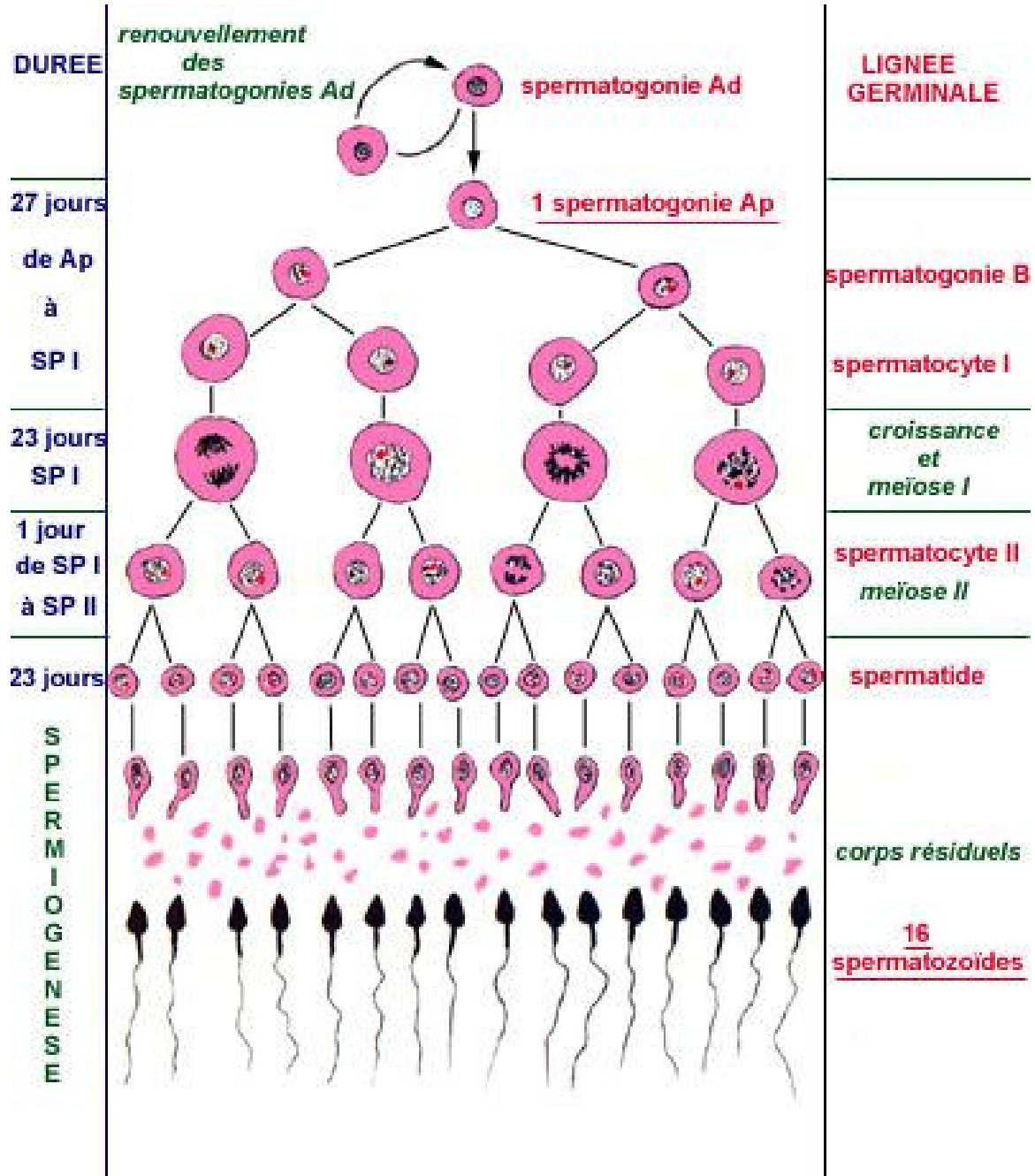


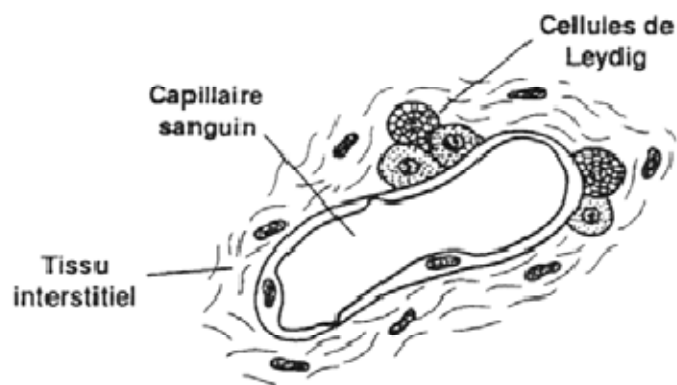
Figure 4 : Maturation de la lignée germinale

- Le testicule endocrine:

C'est la partie du testicule située au niveau du compartiment interstitielle, constituée essentiellement par l'ensemble des cellules de Leydig situées dans le tissu conjonctif lâche des espaces intertubulaires.

Sur le plan histologique, les cellules de leydig apparaissent comme des cellules polyédriques de 10 à 15  $\mu\text{m}$  de diamètre groupés en axes autour des capillaires sanguins et entourés par une lame basale discontinue (Figure 5). La présence dans le cytoplasme d'un abondant réticulum endoplasmique lisse, de nombreuses mitochondries à crêtes lamellaires ou tubulaires, d'un appareil de Golgi développé et d'inclusions lipidiques sont caractéristiques d'une activité de stéroïdogénèse. Elles renferment également des enclaves pigmentaires et des inclusions protéiques spécifiques (cristalloïdes de Reinke). Chez l'adulte le nombre de cellules de Leydig est compris entre 700 et 800 millions pour les deux testicules et diminue d'environ 80 millions par décade à partir de 20 ans [5].

EN résumé, chez le klinefelterien, on note une dégénérescence accrue des cellules de la lignée germinale. Qui débute in utéro, mais s'accroît à l'adolescence et après la puberté. Cela entraîne éventuellement une grande fibrose et hyalinisation des tubes séminifères, ainsi qu'une hyperplasie du compartiment interstitiel (cellule de leydig) à l'âge adulte.



**Figure 51 :** La cellule de LEYDIG. Aspects en microscopie photonique et électronique.

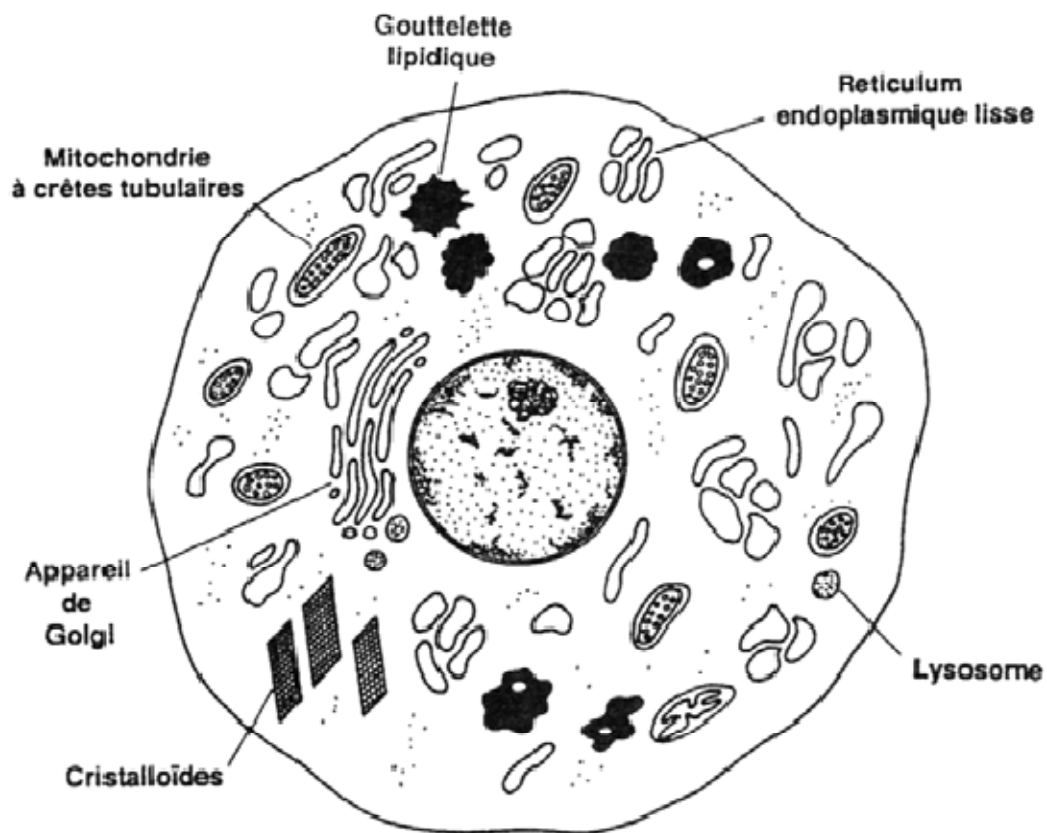


Figure 5 : Aspect en microscopie photonique de cellule de leydig [5]



## C- Les fonctions endocrines :

Le testicule est une glande mixte formée par un contingent endocrine et un contingent exocrine. La production d'hormones stéroïdes (95 % de la testostérone plasmatique) est assurée par les cellules de Leydig. La sécrétion exocrine de spermatozoïdes est réalisée par les tubes séminifères contenant les cellules germinales et les cellules de Sertoli. Au cours des dernières années, la rigidité de la distinction entre fonctions exocrine et endocrine s'est atténuée. Le contrôle de l'axe hypothalamo hypophysaire s'est précisé et le système de régulation s'est enrichi par la mise en évidence d'interaction paracrine et autocrine intratesticulaire [5].

- La fonction endocrine des cellules de Leydig:

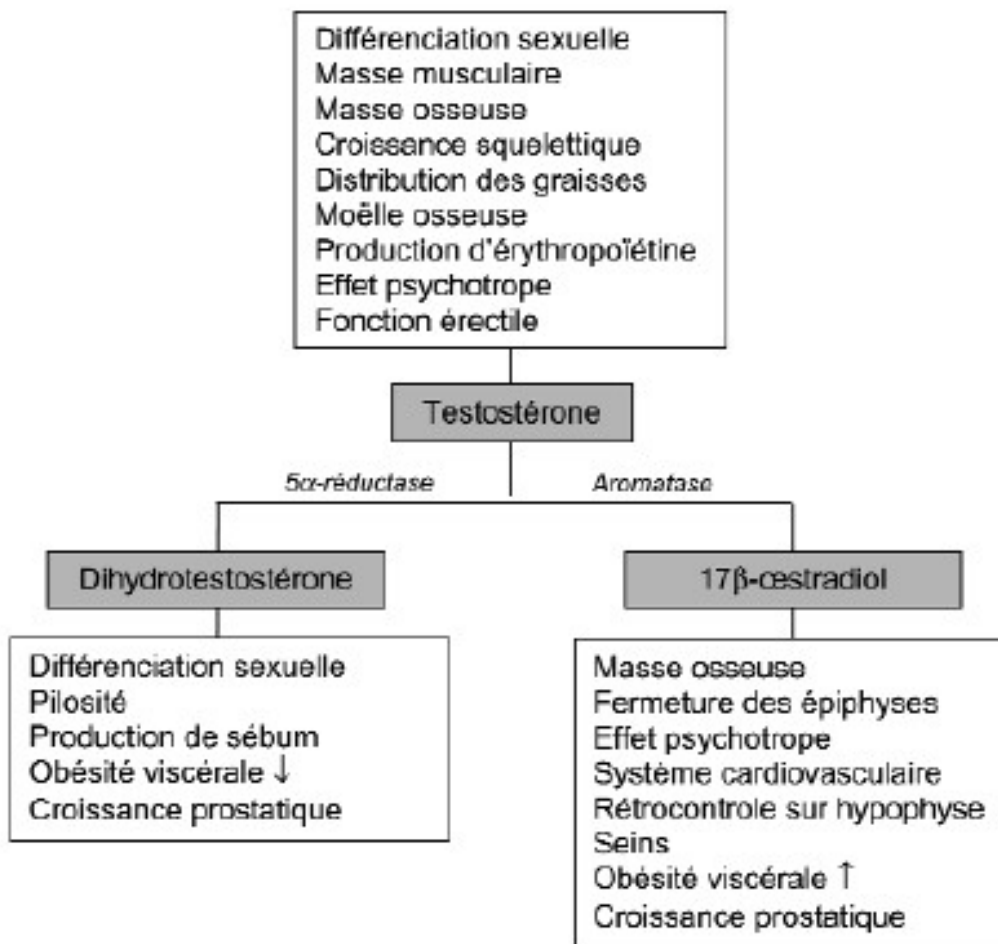
Les cellules de Leydig sont la pièce maitresse de la synthèse des hormones testiculaires. Situées au niveau de l'espace interstitielle testiculaire, ces cellules sécrètent des substrats intermédiaires de la testostérone et des hormones finales. Ces produits synthétisés par les cellules de Leydig sont tous le résultat de la stéroïdogénèse à partir d'un précurseur commun, le cholestérol. Les principaux stéroïdes testiculaires sont la testostérone, la dihydrotestostérone et le 17- $\beta$ -œstradiol.

La testostérone est le principal androgène circulant. Elle est produite de façon presque exclusive (plus de 95%) par les cellules de Leydig. La sécrétion globale de la testostérone est de 5 à 7,5 mg/24h chez l'homme adulte normal. Quand à la dihydrotestostérone, c'est l'androgène actif au niveau des tissus périphérique (prostate, épидидyme, vésicule séminale) grâce à la présence de la 5- $\alpha$  réductase. Elle résulte de la réduction de la testostérone par la 5- $\alpha$  réductase. La DHT produite au sein du testicule intervient dans la régulation de la spermatogénèse mais la quantité libérée dans la circulation est négligeable au regard de la production par les tissus périphériques.

En fin vient le 17- $\beta$ - estradiol qui est sécrété par le testicule mais ne représente que 20 % du 17- $\beta$ - estradiol circulant (le reste provenant de la conversion périphérique de la testostérone).

Les androgènes ont pour principales fonctions la différenciation sexuelle masculine, le développement des organes génitaux internes et externes (action conjointe de l'AMH), le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires. La testostérone agit directement pour la différenciation des dérivés wolffiens, le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires. Mais la testostérone doit être métabolisée en DHT pour induire la virilisation du sinus urogénital et des organes génitaux externes, le développement de la prostate et du follicule pilosébacé à la puberté. La testostérone a par ailleurs une action anabolisante au niveau de tous les tissus, en particulier musculaire et osseux, et intervient dans le dimorphisme sexuel cérébral et la physiologie du comportement sexuel. En association avec la FSH, la testostérone est essentielle pour l'initiation et le maintien de la spermatogenèse [5]. Elle agit sur les cellules de Sertoli, et sur les cellules péricubulaires, via des récepteurs spécifiques, stimulant ainsi la spermiogénèse par voie paracrine. Des études récentes ont constaté que la modification du ratio testostérone/œstradiol peut être responsable de développement d'une gynécomastie, voir même une infertilité. Le tableau suivant résume les actions des différents androgènes [9].

La figure (6) résume les différentes actions tissulaires et fonctionnelles des androgènes chez l'homme.



*Figure 6: Activités tissulaires et fonctionnelles spécifiques de la testostérone et de ses principaux métabolites*

• La fonction endocrine des cellules de Sertoli:

§L'AMH ou müllerian inhibiting substance (MIS) est une glycoprotéine, dont la structure la rattache à la famille des facteurs de croissance, en particulier du TGFβ, de l'activine et de l'inhibine. Elle est produite par les cellules de Sertoli immatures chez le fœtus mâle sous contrôle du gène SRY. Elle est maximale à la huitième semaine, progressivement décroissante pendant la gestation, chez l'enfant et à la puberté, avec une variation inversement proportionnelle entre testostérone et AMH. Elle est responsable de la régression des canaux de Müller et serait un facteur de régulation paracrine de la prolifération des cellules de Leydig (Figure7) [8]. Une anomalie du gène de l'AMH ou de son récepteur peut à l'origine du syndrome de persistance des canaux de Müller ou syndrome de « l'homme à utérus » [10].

§L'inhibine est une glycoprotéine hétérodimère constituée de deux sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  reliées par deux ponts disulfures ; l'activine est un homodimère de 2 sous-unités  $\beta$ . Il existe une grande homologie de structure entre ces deux glycoprotéines et les facteurs de croissance de la famille du TGF $\beta$ , impliqués dans la régulation de la prolifération et différenciation cellulaire.

Dans le testicule, l'inhibine et l'activine sont principalement produites par les cellules de Sertoli. La sécrétion d'inhibine par la cellule de Sertoli est directement influencée par la FSH qui stimule la production de la sous-unité  $\alpha$  sans modifier celle de la sous-unité  $\beta$  (Figure7).

À côté de leur action hormonale sur la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, l'inhibine et l'activine sont des facteurs paracrines, intervenant au cours du développement embryonnaire du testicule et dans la régulation des fonctions testiculaires [11]. Elles sont respectivement responsables de l'activation et l'inhibition de la stéroïdogénèse (figure 7).

§L'androgen-binding protein (ABP) est une glycoprotéine formée de deux sous-unités, et est synthétisée par les cellules de Sertoli à partir de la période prépubertaire. Elle présente une très grande homologie avec la TeBG (testosterone et estradiol-binding globulin), synthétisée par les hépatocytes, qui lie et transporte les stéroïdes dans le plasma. L'ABP est présente essentiellement au niveau du testicule et de la tête de l'épididyme, cependant elle est également exprimée dans le cerveau dans les deux sexes [12]. Trois hypothèses ont été proposées : le stockage de la testostérone dans les tubes séminifères, le transport de la testostérone du tube séminifère vers l'épididyme, le transport de la testostérone dans les cellules de Sertoli ou les cellules germinales. Cette dernière hypothèse a été récemment étayée par la découverte de l'internalisation de l'ABP dans les cellules germinales de singe. Ce mécanisme de transport actif permettrait

d'atteindre des concentrations intracytoplasmiques d'androgènes bien supérieures à celles que fournirait un mécanisme de diffusion passive universellement admis aujourd'hui. Il n'existe aucune hypothèse sur l'action de cette hormone sur la fertilité.

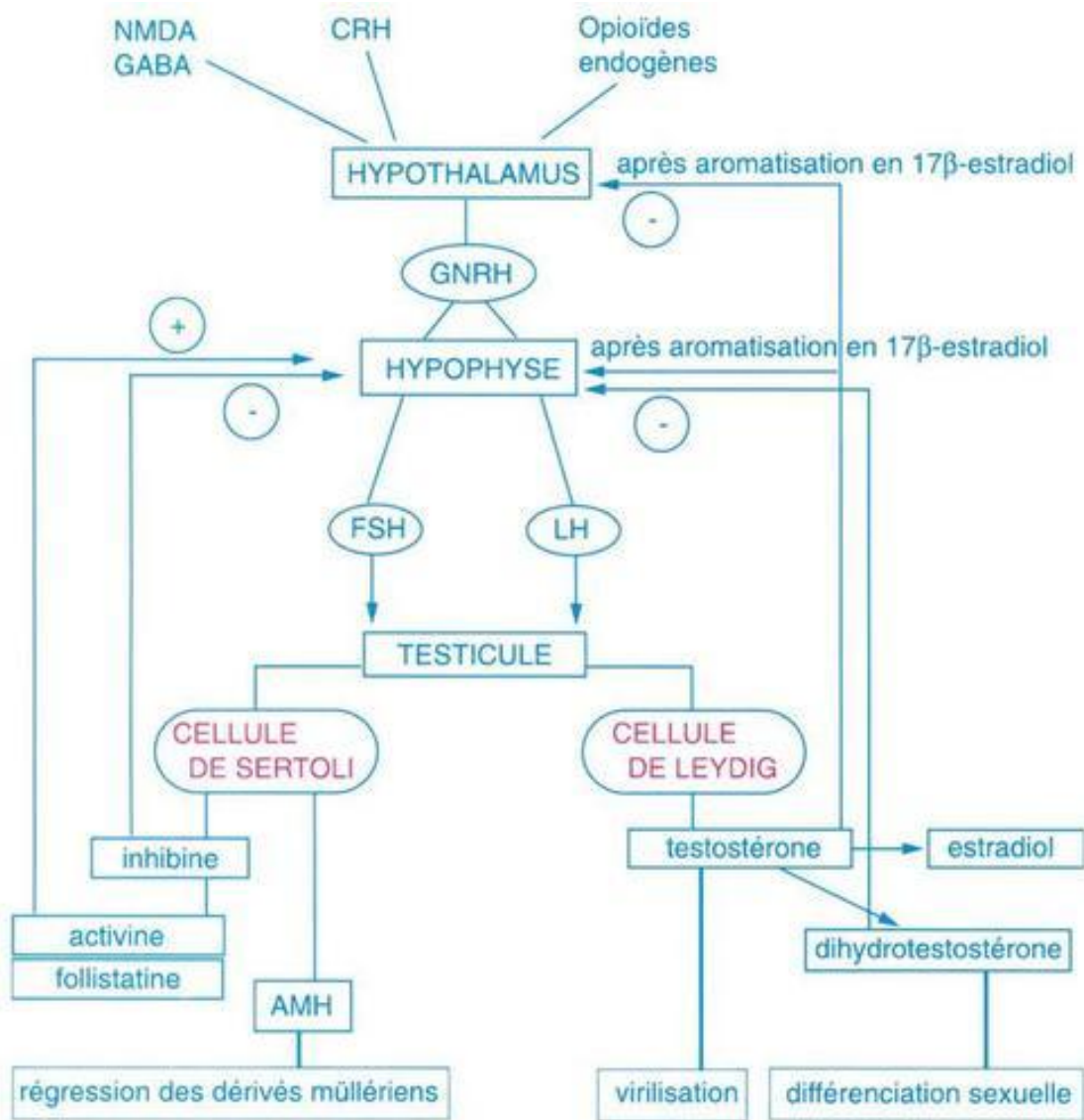


Figure 7 : Régulation de la fonction endocrinienne du testicule [5]

## D- Anatomie et physiologie des voies spermatiques

Les spermatozoïdes élaborés dans les tubes séminifères vont être évacués grâce à un système de canaux constituant les voies spermatiques.

A ces conduits sont annexées des glandes dont les produits de sécrétion participent à la constitution du sperme. On appelle tractus génital mâle l'ensemble des voies excrétrices et des glandes annexes.

### 1. Les voies spermatiques intra testiculaires :

#### 1.1. Les tubes séminifères contournés :

Chaque lobule contient environ 40 tubes séminifères contournés qui atteignent dans le testicule mature un diamètre de 140 à 300 $\mu$ m et à l'état déroulé une longueur de 30 à 60 mm. C'est dans ces tubes que se forment les spermatozoïdes qui sont ensuite transportés dans les tubes séminifères droits (Figure 2) [3].

#### 1.2. Les tubes séminifères droits:

Le tube séminifère droit a une longueur de 1 mm. Sur le plan histologique le tube droit est tapissé d'un épithélium simple cubique ou aplati. Ils relient les tubes séminifères à un réseau de canalicules appelé rete testis (Figure 2) [13].

#### 1.3. Le rete testis ou réseau de Haller :

C'est un réseau de canalicules contenu dans un épaissement de l'albuginée appelé le médiastinum testis. Sur le plan histologique il est recouvert d'un épithélium cubique simple.

Longtemps considérés comme de simples canaux vecteurs, on leur attribue des fonctions d'échange contribuant à modifier la composition du fluide testiculaire. Les spermatozoïdes, immatures et immobiles, traversent les voies spermatiques intratesticulaires, poussés par la pression du liquide séminal primitif sécrété de

façon continue par les cellules de Sertoli. Ce liquide serait remanié lors de son passage dans les tubes droits et le rete testis.

## 2. Les voies spermatiques extra- testiculaires :

### 2.1. Canalicules efférents :

Par l'intermédiaire du rete testis les spermatozoïdes pénètrent dans 12 à 20 canalicules efférents qui représentent la majeure partie de la tête de l'épididyme. Chaque canalicule efférent a une longueur d'environ 20 cm mais il se tortille en un petit peloton conique de 2 cm dont le sommet commence à la pointe du rete testis et dont la base s'abouche dans le canal épидидymaire (Figure 2).

Les cellules ciliées, munies de véritables cils vibratiles, aident à la progression des spermatozoïdes déjà poussés par la pression du liquide séminal (modifié par la sécrétion des cellules glandulaires). L'épithélium est cerné par un manchon de quelques fibres musculaires lisses contenues dans un tissu conjonctif lâche très vascularisé : les contractions péristaltiques de la tunique musculaire lisse participent aussi au transit des spermatozoïdes.

On note aussi à ce niveau une réabsorption du fluide testiculaire (eau et Na<sup>+</sup>) entraînant une concentration des spermatozoïdes et une modification de la composition de ce fluide [13].

### 2.2. Canal épидидymaire :

Il a une forme pelotonné sur lui-même (5cm), avec une longueur d'environ 6 m s'il était déployé. Sa lumière augmente de 150 µm à 400 µm ; il s'étend de la tête jusqu'à la queue de l'épididyme qui stocke les spermatozoïdes qui atteignent leurs mobilité après leurs passage dans ce conduit [3].

Sur le plan microscopique il comprend un épithélium régulier fait de cellules à stercils et de cellules basales qui reposent sur une membrane basale. Le canal

épididymaire n'est pas seulement une voie excrétrice du sperme, il joue un rôle déterminant dans la composition du fluide épидидymaire dans lequel les spermatozoïdes poursuivent leur maturation:

Dans la partie initiale du canal, se fait la réabsorption de 90% du liquide séminal primitif. Les cellules de la tête et du corps épидидymaire synthétisent et sécrètent des protéines et des glycoprotéines, dont certaines se fixent sur la membrane plasmique des spermatozoïdes. Les cellules du corps concentrent en plus, à partir du sang, des molécules comme la carnitine. Quand aux cellules de la queue, elles synthétisent et sécrètent des lipides.

Les cellules glandulaires épидидymaires ont donc un rôle important au cours du trajet épидидymaire. Elles sécrètent de nombreuses substances assurant la nutrition des spermatozoïdes, l'acquisition de leur mobilité et de leur pouvoir fécondant; elles produisent en outre un facteur de décapacitation se fixant sur la membrane des spermatozoïdes pour empêcher l'expression prématurée de leur pouvoir fécondant [13].

Pendant le transit épидидymaire et en cas de séjour prolongé dans la queue de l'épididyme, de nombreux spermatozoïdes dégènèrent. Les cellules épидидymaires aidées de macrophages (spermiophages) assurent la digestion des spermatozoïdes vieillissants et dégénérés.

### 2.3. Canal déférent :

Il s'étend depuis la queue de l'épididyme jusqu'à la base de la prostate. Il chemine sur la face médiale du testicule puis traverse successivement la racine des bourses, la région inguinale, la fosse iliaque et la cavité pelvienne.

Sa longueur est de 35 à 45 cm, diamètre externe de 2 à 3 mm, sa paroi très épaisse lui confère une résistance particulière qui permet de le palper facilement car : il se déroule sous les doigts [2].



Le canal déférent se dilate à son extrémité distale pour constituer l'ampoule du déférent. La structure de cette ampoule est comparable à celle des vésicules séminales (Figure 8). Elle s'ouvre dans sa partie basse et marque le passage du canal déférent au canal éjaculateur. L'ampoule du canal déférent apparaît comme un réservoir à l'intérieur duquel s'accumule le sperme dans l'intervalle des éjaculations.

Le canal déférent joue un rôle primordial au moment de l'éjaculation. En effet les plis de la muqueuse se distendent et permettent ainsi le passage, dans la lumière canalaire dilatée, des nombreux spermatozoïdes stockés dans la queue de l'épididyme. La musculature émet des ondes péristaltiques puissantes et brèves assurant l'expulsion rapide des spermatozoïdes. Ces phénomènes sont sous le contrôle nerveux de fibres orthosympathiques adrénergiques qui deviennent nombreuses à la fin de l'épididyme et le long du canal déférent [13].

Les anomalies du canal déférent peuvent être à l'origine d'une infertilité masculine de type excrétoire. Pour ces anomalies, il y a celles qui sont congénitales (agénésie) et acquises (post-infectieuse).

#### 2.4. Canal éjaculateur :

Il est formé par l'union de la vésicule séminale et du conduit déférent correspondant, est situé dans la quasi-totalité dans l'épaisseur de la prostate. Il s'abouche dans l'urètre au niveau d'une zone bombée : Le colliculus séminal (ou veru montanum) long de 2 cm sur 1 mm de diamètre, son calibre diminue progressivement de son origine à sa terminaison. Le canal éjaculateur est un simple conduit vecteur [3] (figure 8).

### 3. Les glandes annexes :

Trois glandes sont annexes aux voies excrétrices masculines:

Les vésicules séminales (droite et gauche), la prostate (impaire et médiane) et les glandes de COWPER. Elles participent à l'élaboration du liquide séminale.

#### 3.1. Les vésicules séminales :

Chaque vésicule séminale est une sorte de sac ovalaire, de 5 à 8 cm de long sur 1 à 3 cm de large, dont la surface très bosselée est cernée par une capsule de tissu conjonctif fibreux. La vésicule séminale est une évagination du canal déférent sous la forme d'un ou plusieurs tubes très contournés baignant dans une atmosphère conjunctivo-élastique richement vascularisée et innervée.

La paroi du tube comprend une muqueuse, une musculuse et une adventice.

Les vésicules séminales forment avec les ampoules déférentielles et les canaux éjaculateurs une entité physiologique, le complexe ampulo-vésiculo-ductal, auquel on attribue 3 types de fonction:

- une fonction de sécrétion
- une fonction de spermatophagie vis à vis des spermatozoïdes anormaux
- une fonction de réabsorption de sécrétion prostatique ayant reflué au cours de l'éjaculation, ou de sécrétions vésiculaires.

Leur fonction de sécrétion est hormono-dépendante : l'absence de testostérone entraîne une atrophie glandulaire et l'absence de sécrétion. Les vésicules séminales sécrètent plus de la moitié du liquide séminal, environ 60%, (le reste provenant essentiellement de la prostate) ce liquide jaunâtre, visqueux et alcalin, est riche en fructose, vitamine C, protéines et prostaglandines; le fructose joue un rôle important dans la nutrition et la mobilité des spermatozoïdes [2;3].

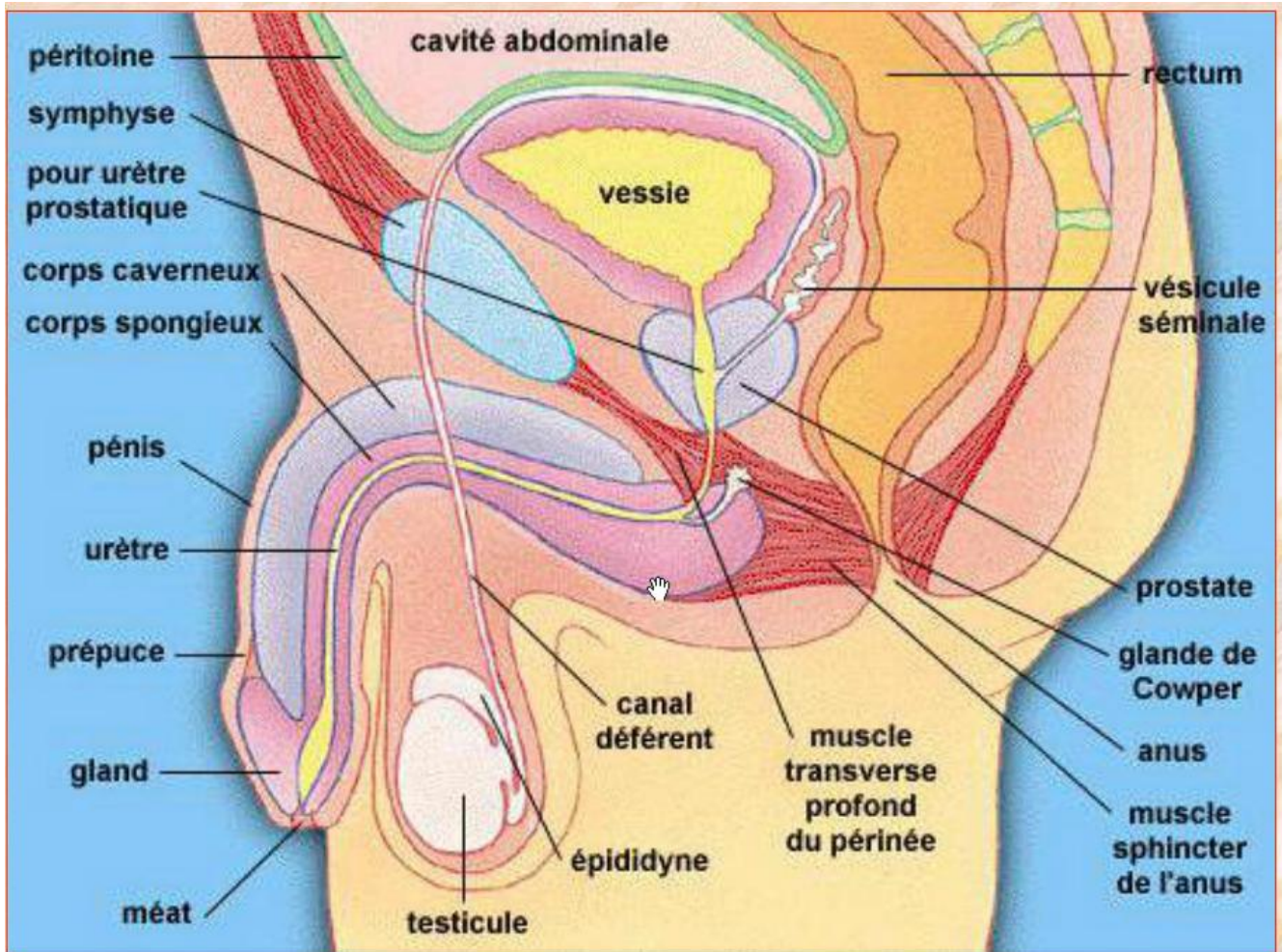


Figure 8 : Schéma montrant la disposition des voies spermatiques extratesticulaire

### 3.2. Prostate :

Elle apparaît comme un organe musculo-glandulaire impair et médian. Elle est située entre le fond de la vessie et le muscle transverse profond du périnée de 1 à 1,5 cm en arrière de la symphyse et en avant du rectum à partir duquel elle peut être palpée. La prostate est perforée par l'urètre et par les deux canaux éjaculateurs [3;13]. Elle possède deux sphincters (Figure 9) :

- un sphincter interne formé de fibres musculaires lisses (sphincter lisse) entoure la partie supérieure de l'urètre. La tonicité de ce sphincter empêche l'écoulement l'éjaculation rétrograde.
- un sphincter externe, formé de fibres musculaires striées (sphincter strié) comprend un anneau à la partie inférieure de l'urètre prostatique, et une extension en forme de bouclier sur les faces antérieure et antéro-latérales de la prostate. Le sphincter externe est responsable de la continence urinaire.

Les glandes prostatiques sont réparties topographiquement en 3 groupes de glandes concentriques : les glandes péri-urétrales internes, les glandes péri-urétrales externes et les glandes prostatiques principales qui assurent l'essentiel de la sécrétion prostatique. Le liquide prostatique est épais, blanchâtre, riche en acide citrique, en phosphatases acides, en protéines et glycoprotéines (fibrinolysine, albumine etc.), en zinc, magnésium et calcium.

La prostate est une glande à sécrétions externes. Son fluide représente environ 30 % du volume total d'un éjaculat. La centrifugation de celui-ci permet de séparer les spermatozoïdes qui représentent le spermatocrite (de volume négligeable) du plasma séminal. L'essentiel de plasma provient des vésicules séminales (60%) et de la prostate (30%). Les glandes bulbo-urétrales participent, de façon très accessoire, à la constitution de la fraction toute initiale du plasma

séminal. Le fluide prostatique représente la première partie de l'éjaculat. Ses principaux constituants ont donc pu être isolés par recueil et analyse de la première fraction de l'éjaculat. Il se présente sous la forme d'un fluide d'aspect laiteux et légèrement acide (pH : 6,5) en raison de la présence de citrate à de fortes concentrations (375 mg/100 ml). Les autres constituants principaux sont représentés essentiellement par des protéines, souvent enzymatiques, analysées par électrophorèse sur gel de polyacrylamide à deux dimensions ; mais on trouve également des lipides et des électrolytes sécrétés par les cellules épithéliales des acini et tubules glandulaires de la prostate. Les 3 principales protéines prostatiques sont :

- La PSA : Sa concentration dans le fluide prostatique est d'environ 3 g/l (0,7 g/l de plasma séminal). Sa demi-vie est de 2,2 jours. Le rôle physiologique du PSA est reliquification du sperme par hydrolyse de deux protéines sécrétées par les vésicules séminales et jouant un rôle important dans la gélification de l'éjaculat : la séménogéline et la fibronectine. La sécrétion du PSA semble être quantitativement équivalente dans toutes les zones glandulaires [14].
- La phosphatase acide prostatique représente la protéine la plus abondante du fluide prostatique (25 %). Son rôle physiologique demeure méconnu : en milieu acide, elle est capable d'hydrolyser les esters de phosphates en phosphates inorganiques. Il a été suggéré que la PAP joue un rôle dans la capacitation des spermatozoïdes et la liquéfaction du sperme. Sa production est stimulée par la testostérone et la DHT.
- La protéine de sécrétion prostatique : Dont la concentration dans le plasma séminal est de 1,3 g/l mais on la retrouve dans plusieurs autres tissus comme la muqueuse trachéale ou gastrique. Son rôle n'est pas

encore démonté, mais on suppose qu'elle joue un rôle dans la capacitation des spermatozoïdes [14].

### 3.3. Les glandes de COWPER : ou glandes de MERY COWPER

Ce sont 2 petites glandes tubulo-acineuses, de la taille d'un petit pois, entourées d'une capsule conjonctivo-élastique et contenues dans un stroma conjonctif riche en fibres musculaires lisses et en fibres élastiques. Elles sécrètent un liquide mucoïde, semblable au liquide prostatique, qu'elles déversent dans la région postérieure de l'urètre membraneux.

Ce liquide participe à la lubrification de l'urètre. Lors de l'éjaculation, il est excrété en plus grande quantité et précède l'arrivée du sperme. Cette sécrétion est androgéno-dépendante [14].

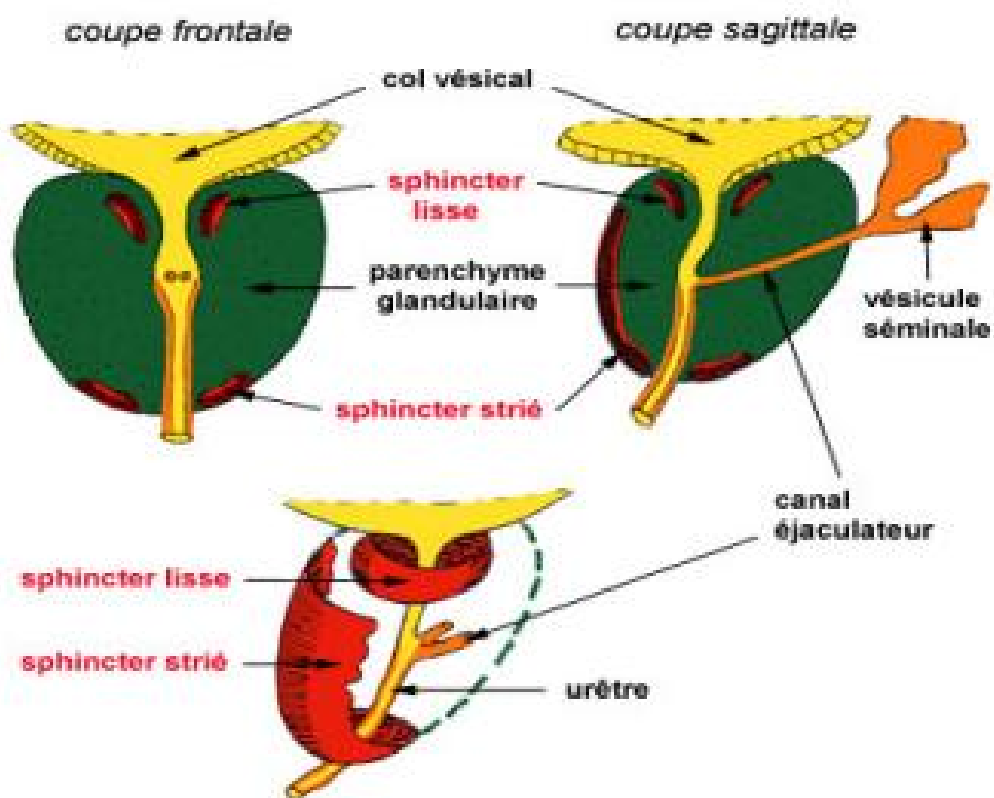


Figure 9 : Coupe montrant la structure prostatique

## II- PHYSIOLOGIE ET ANOMALIES DE LA SPERMATOGENESE

### A- LA SPERMATOGENESE NORMALE

C'est l'ensemble des phénomènes de division et de différenciation cellulaire permettant la formation des cellules haploïdes ( $n$ ) ou gamètes mâles (les spermatozoïdes) à partir des cellules diploïdes ( $2n$ ), cellules germinales (les spermatogonies). Elle a lieu dans les tubes séminifères des gonades mâles ou testicules. Ce phénomène débute à la puberté, la spermatogénèse se poursuit quoique diminuée jusqu'à un âge avancé [15;16]. (Figure n° 4).

La spermatogénèse peut être divisée en trois phases distinctes.

a- Pendant la première phase, les spermatogonies se multiplient par des mitoses somatiques normales. Ces divisions permettent le renouvellement des spermatogonies mais aussi la différenciation de ces cellules en spermatocytes I.

b- La seconde phase qui correspond à la méiose, va permettre la transformation des spermatocytes I (cellules diploïdes), en passant par deux divisions successives, en spermatides (cellules haploïdes) (figure10).

Au cours de la première division méiotique (division réductionnelle), les chromatides des deux chromosomes homologues appariés sont séparés sur toute leur longueur par une structure tripartite appelée complexe synaptonémal. C'est à cette étape précise de la méiose que se produisent les crossing over (échange des fragments chromosomique).

Au cours de la deuxième division méiotique (division équationnelle), les deux spermatocytes II se divisent en 4 spermatides haploïdes (figue n°4).



Chez l'homme, le nombre de spermatides produits par chaque spermatocyte ne correspond pas au rendement maximal de quatre pour un, 25% des cellules germinales dégènèrent entre le stade spermatocyte et le stade spermatide [13].

Les raisons de cette dégénérescence massive des spermatocytes en division sont encore mal connues.

c- La troisième phase est constituée par la spermiogenèse, la spermatide subit de façon concomitante trois événements : la condensation du noyau, la formation de la pièce intermédiaire et du flagelle, ainsi que la formation de l'acrosome.

La durée complète de la spermatogenèse humaine, appelée cycle spermatogénétique est de 74 jours.

Les spermatogonies souches (de renouvellement), entrent en spermatogenèse en groupe et non individuellement et restent reliées entre elles par des ponts cytoplasmiques, qui mettent en contact direct les cytoplasmes de ces cellules et jouent un rôle dans la synchronisation du développement de groupes isogéniques des cellules germinales (figure n°10). Au terme de la spermatogenèse, le gamète possède toutes ses structures morphologiques indispensables à la fécondation. Toutefois, le spermatozoïde testiculaire subit, aussi bien dans les voies génitales masculines que dans les voies génitales féminines, de nombreuses modifications physiologiques et biochimiques, nécessaires pour l'accomplissement des étapes précoces de la fécondation, à savoir : reconnaissance et pénétration de la zone pellucide puis fusion ovocytaire.

Théoriquement, le mauvais fonctionnement d'une de ces étapes peut causer une infertilité. Pour préciser à quelle étape le défaut a eu lieu, on peut avoir recours à l'analyse du sperme du patient et dans certains cas à l'étude microscopique d'une biopsie testiculaire.

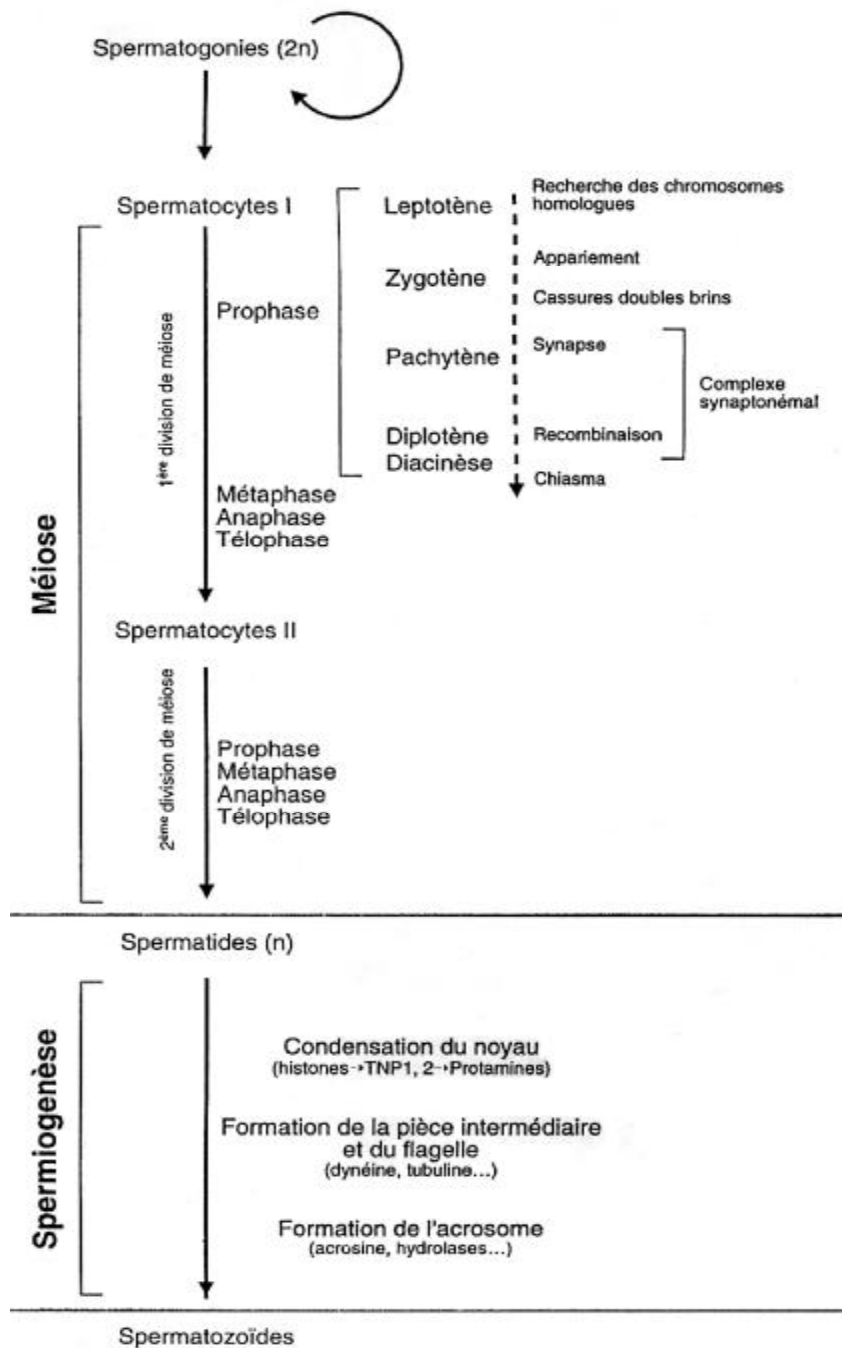


Figure n° 10 : Schéma des différentes étapes de la spermatogénèse

## B- LA REGULATION DE LA SPERMATOGENESE :

### 1. Régulation hormonale:

La régulation des fonctions testiculaires est placée sous le contrôle du système hypothalamo-hypophyso-testiculaire, dont l'activité est modulée par un rétrocontrôle assuré par les hormones testiculaires de nature stéroïdienne (testostérone) ou protéique (inhibine).

L'hormone lutéinisante (LH) a pour cible les cellules de Leydig et stimule la synthèse des androgènes. L'hormone folliculo-stimulante (FSH) en association avec la testostérone agit sur les tubes séminifères par l'intermédiaire des cellules de Sertoli pour assurer l'initiation et le maintien de la spermatogenèse (Figure 11) [17].

La sécrétion des deux gonadotrophines, élaborée conjointement par les cellules gonadotropes dans les lobes antérieur et tubéral de l'hypophyse est contrôlée par un décapeptide d'origine hypothalamique le GnRH. Cette hormone se fixe sur les récepteurs membranaires spécifiques des cellules gonadotropes [18].

D'autres hormones circulantes peuvent participer à la régulation de la spermatogénèse. La prolactine module la production de testostérone, mais le mécanisme de cette action n'est pas encore bien élucidé. Chez l'homme, l'hyperprolactinisme chronique s'associe à une inhibition de l'axe hypothalamohypophysaire et à une diminution de la sécrétion de testostérone [18].

Chez l'adulte, la spermatogenèse est entièrement dépendante de LH/testostérone, et la récupération quantitative nécessite aussi de la FSH. En effet, il existe une bonne corrélation entre le taux de FSH et le nombre de spermatogonies [5].

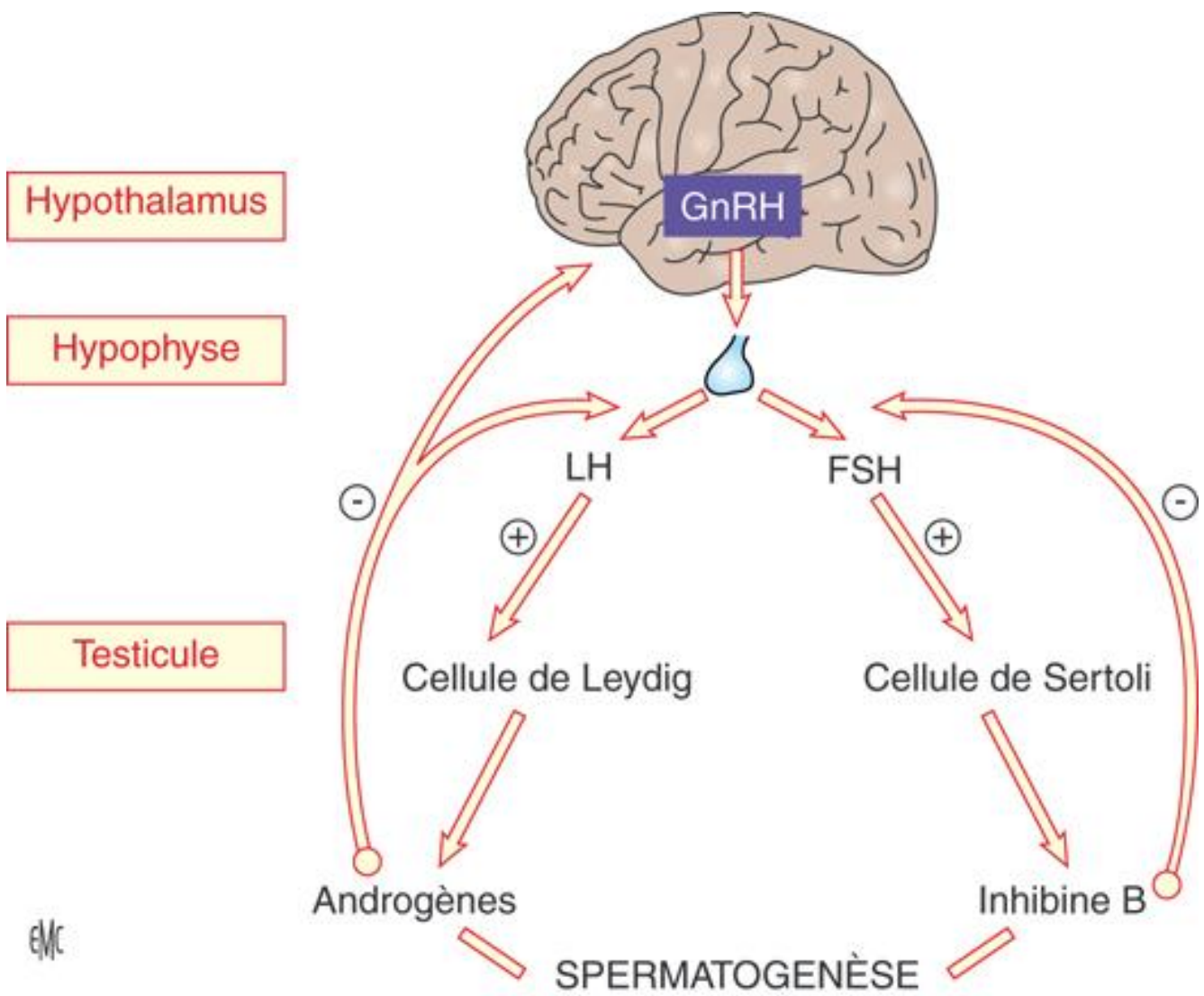


Figure 11: Contrôle de la spermatogénèse par l'axe hypothalamo hypophysaire [63]

## 2- La régulation paracrine

Elle est due à des substances appelées parathormones, sécrétées par une cellule ou un groupe de cellules et qui agissent sur des cellules voisines à l'intérieur du testicule [20].

Ces substances sont responsables d'interactions réciproques entre les cellules de Leydig, les cellules de Sertoli et cellules germinales [18].

La cellule de Sertoli synthétise un grand nombre de substances, notamment :

- L'inhibine qui est un produit de cellules de Sertoli qui inhibe la synthèse d'ADN et donc les mitoses des spermatogonies (Figure 12) [18;21].
- L'IGF I joue un rôle important dans la régulation des fonctions endocrine et exocrine du testicule. La part respective de l'IGF I circulant et de l'IGF I produit in situ par les cellules de Leydig et Sertoli sous influence de LH et FSH, est difficile à préciser. L'IGF I a une action mitogène sur les cellules somatiques et germinales. Il augmente le nombre de récepteurs à LH et la capacité stéroïdogénique de la cellule de Leydig. Il stimule, dans la cellule de Sertoli, la production de lactate et de l'activateur du plasminogène, facteurs importants d'interaction avec les cellules germinales (Figure 12)
- Le TGF $\beta$  est produit et agit sur les cellules somatiques en inhibant leurs fonctions différenciées en réponse aux gonadotrophines. Il diminue l'activité de plusieurs enzymes de la stéroïdogénèse et la production de testostérone de la cellule de Leydig ; il inhibe la production de lactate de la cellule de Sertoli. Il a des effets opposés à l'IGF I (Figure 12) [5].
- L'EGF et TGF $\alpha$  sont deux peptides proches agissant via le même récepteur et pourraient être des modulateurs de la spermiogénèse et des fonctions leydigiennes et sertoliennes.

- Les IL 1 et 6 sont sécrétées principalement par les cellules de Sertoli où elles interviendraient comme régulateurs essentiels des stades précoces de la spermatogenèse (Figure 12) [22].

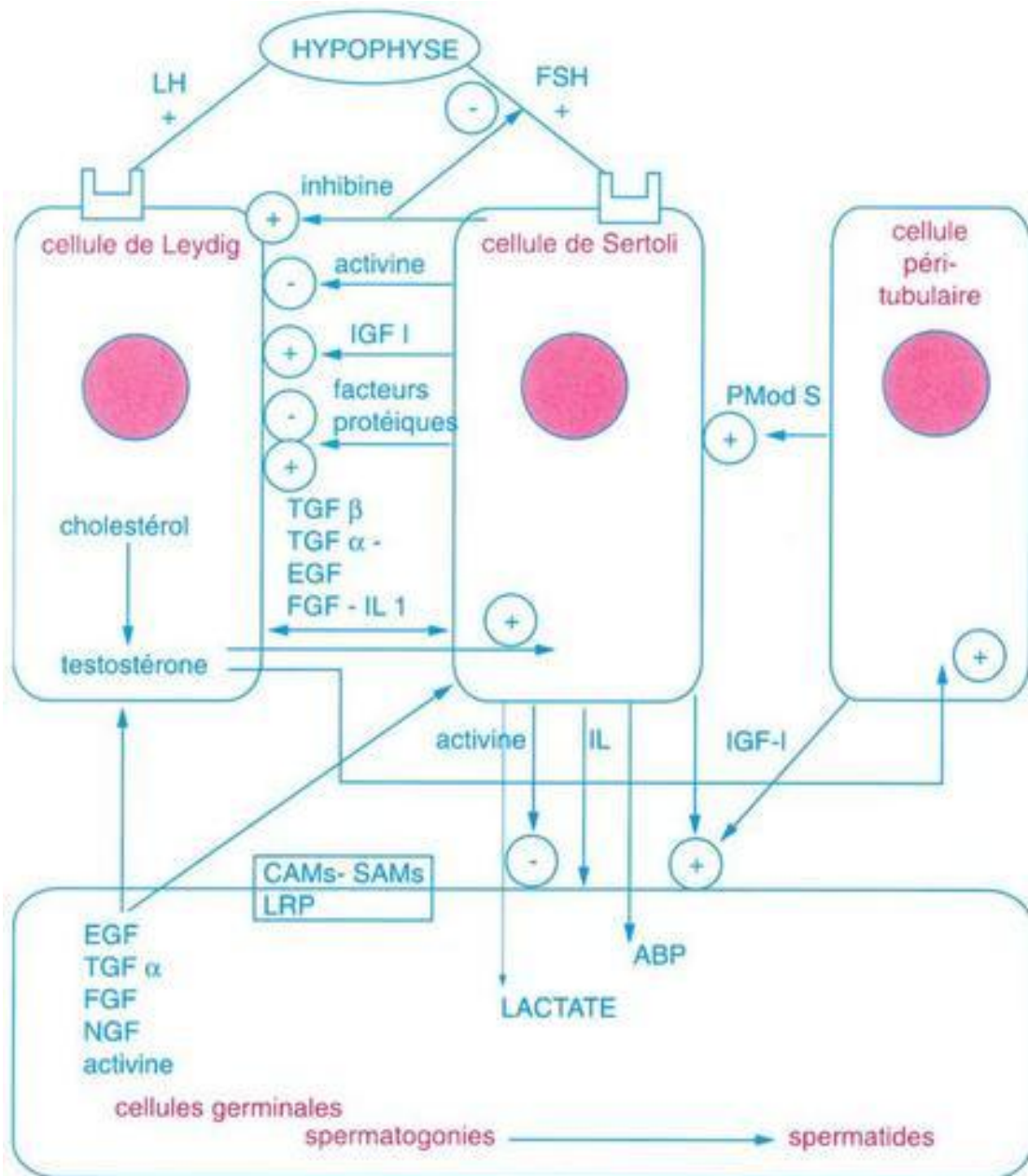


Figure12 :Régulation paracrine intratesticulaire [5].

LH : luteinizing hormone/ FSH : follicle stimulating hormone/ IGF : insulin like growth factor.

TGF : transforming growth factor/ EGF : epidermal growth factor/ FGF : fibroblast growth factor IL : interleukine

NGF : nerve growth factor /CAMs : cell adhesion molecules/ SAMs : substrate adhesion molecules

LRP : liver regulating protein/ ABP : androgen binding protein

## C- Exploration du sperme :

### 1. Le spermogramme

La réalisation d'un spermogramme, est un des premiers examens de l'infertilité masculine. Le spermogramme est informatif lorsque interprété dans le plus large contexte de l'histoire du patient. Une analyse ne peut pas être définie simplement comme normale ou anormale. Il est important pour le clinicien si le spermogramme a été réalisé dans un centre de référence, de connaître les signes cytologiques révélateurs d'une dysfonction testiculaire pour tenter une évaluation approximative de fertilité masculine [17].

### 2. Recueil du sperme

Le recueil du sperme doit être fait après un délai d'abstinence ne dépassant pas 2 à 3 jours. Après ce délai, si la numération des spermatozoïdes augmente, en revanche leur mobilité et leur vitalité sont sensiblement diminuées. Le recueil par coït interrompu est à proscrire ainsi que le recueil dans un préservatif. On considère comme normal un volume d'éjaculat compris entre 1,5 et 5 mL.

### 3. Interprétation

- Le volume : Il renseigne sur le fonctionnement du système glandulaire. Un faible (hypospermie) <1,5ml, peut traduire un hypogonadisme, une testostérone basse ou une agénésie vésiculaire. En outre une prostatite ou une vésiculite peuvent diminuer le volume séminal. Quand à l'hyperspermie (volume >6ml) peut traduire une infection ou une éjaculation rétrograde.
- Le pH : L'éjaculat est un mélange de sécrétions prostatiques acides, et de sécrétions vésiculaires basiques. Un pH acide <7,2 traduit une insuffisance ou une absence de sécrétions vésiculaires. Alors qu'un pH >7,8 évoque une insuffisance prostatique (prostatite chronique).

- Numération :

La numération des spermatozoïdes permet d'établir quatre classes de spermes :

Une normospermie est définie par une numération de spermatozoïdes entre 20-200 millions/mL. L'absence totale de spermatozoïdes dans l'éjaculat (0/ml) définit l'azoospermie. Elle peut être d'origine obstructive ou sécrétoire. L'oligospermie : ou l'oligozoospermie est équivalente à une numération inférieure à 15 millions/mL. Alors qu'un taux de spermatozoïdes supérieur à 200 millions/mL est appelé polyspermie [24].

La variation intra-individuelle des résultats de la numération est très grande en fonction du temps et il faut renouveler un spermogramme avant de conclure à une oligospermie.

- Mobilité : La mobilité est un des paramètres les plus importants pour l'appréciation du pouvoir fécondant du sperme. L'évaluation doit être quantitative, exprimée en pourcentage de formes mobiles, mais aussi analytique, prenant en compte le type de mouvement et la vitesse de déplacement des spermatozoïdes [24].

Ces analyses fines du mouvement se font de façon automatisée (vélocimètre).

L'OMS a défini 4 grades de mobilité. Le grade (a) correspond à une mobilité normale rapide et progressive; le grade (b) pour une mobilité diminuée lente ou faiblement progressive. Le grade (c) caractérisés par des mouvements sur place et non progressifs; alors que dans le grade (d) les spermatozoïdes sont immobiles. Un éjaculat normale doit contenir au moins  $\geq 32\%$  de spermatozoïdes avec une mobilité progressive de type (a+b) ou  $\geq 40\%$  de type (a+b+c). Ainsi, l'asthénospermie est définie par un pourcentage  $< 20\text{à}30\%$  de spermatozoïdes avec mobilité normale.



- Vitalité : L'étude de la vitalité des spermatozoïdes prend tout son intérêt lorsque le pourcentage de spermatozoïdes mobiles est bas car il permet de faire la distinction entre les spermatozoïdes vivants immobiles (utilisables dans les techniques de fécondation in vitro avec micro-injection) et les spermatozoïdes morts. Dans le sperme normal on observe plus de 58 % de formes vivantes.

La présence d'une proportion importante de spermatozoïdes morts dans le sperme éjaculé (nécrospermie) est le plus souvent idiopathique. Dans ce type de nécrospermie la biopsie testiculaire permet souvent de trouver des spermatozoïdes encore vivants au niveau des tubes séminifères [26].

- Morphologie : Le spermocytogramme évalue la morphologie des spermatozoïdes sur étalements fixés et colorés. La plupart des biologistes français utilisent le système de cotation de David qui répertorie les anomalies de la tête, de la pièce intermédiaire et du flagelle. L'Organisation mondiale de la santé considère qu'un spermocytogramme est normal lorsque la proportion de spermatozoïdes présentant des anomalies morphologiques est inférieure à 80 %. Au-dessus de cette valeur le sperme est classé dans la catégorie des tératozoospermies [26].

Certaines anomalies ont une valeur étiologique comme les flagelles «enroulés» évocateurs d'une cause infectieuse et les têtes à formes allongées fréquemment associées aux varicocèles. D'autres ont une valeur pronostique quant à fécondance du sperme comme les anomalies majeures du flagelle ou l'absence d'acrosome.

## D- LES ANOMALIES DE SPERMATOGENESE ET LEURS ETIOLOGIES

Deux mécanismes peuvent être à l'origine d'un déficit de la spermatogénèse : un défaut de stimulation du testicule par atteinte de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire ou un état pathologique touchant primitivement le testicule.

### 1) Les causes endocriniennes :

Elles sont secondaires à un état pathologique touchant l'hypothalamus, l'hypophyse ou l'action périphérique des androgènes.

En l'absence de gonadotrophine, le défaut de la spermatogénèse est associé à une insuffisance testiculaire endocrine (hypoleydigisme) qui donne une symptomatologie propre : absence de développement pubertaire chez l'enfant et hypogonadisme à l'âge adulte (régression des caractères sexuels secondaires et troubles sexuels) [27].

#### ◆ L'hypogonadisme hypogonadotrophique congénital:

C'est une pathologie congénitale, caractérisée par l'absence de sécrétion de LHRH hypothalamique et par conséquent absence de sécrétion de gonadotrophine et absence de puberté. Différentes mutations sont décrites. La forme la plus fréquente est celle retrouvée dans le syndrome de Kallmann. Celui-ci a une incidence de 1 pour 10 000 naissances et associe un développement sexuel pubertaire minime ou absent, un micro pénis, une cryptorchidie, une anosmie et parfois des anomalies rénales et des déformations osseuses [28].

#### ◆ Les insuffisances hypothalamiques ou hypophysaires organiques :

Elles sont dues à une atteinte directe de l'hypothalamus ou de l'hypophyse. Parmi les causes multiples de cette insuffisance organique, on a les tumeurs hypothalamiques, les adénomes hypophysaires, l'hémochromatose et la radiothérapie de la région hypothalamo-

hypophysaire. Ces causes provoquent en général une insuffisance de sécrétion de l'ensemble des hormones hypophysaires [27].

◆ Les insuffisances gonadotropes fonctionnelles :

Elles sont caractérisées par une inhibition de la sécrétion de gonadotrophines. Exemple : hyperprolactinémie (inhibition sécrétion GnRH par la prolactine), hyperplasie congénitale des surrénales, apport exogènes d'androgènes (dopage) [28].

◆ Les déficits fonctionnels en androgènes :

On note une altération de l'effet des androgènes sur les testicules. Les principales causes de cette altération sont tout d'abord le déficit en 5  $\alpha$ -réductase de type 2 qui transforme la testostérone en sa forme active. Chez ces patients le phénotype est variable allant d'un simple hypospadias à l'ambiguïté sexuelle. L'infertilité est quasi constante. L'autre cause est le syndrome d'insensibilité aux androgènes (SIA) lié à une mutation des récepteurs aux androgènes. Si dans sa forme complète l'individu a un phénotype féminin, dans sa forme partielle le phénotype est variable allant d'un phénotype féminin à un phénotype male complet mais infertile [28].

## 2) Les causes testiculaires :

Le processus pathologique se situe, dans ces cas, au niveau du testicule lui-même, avec diminution de la production de spermatozoïdes. Les altérations "quantitatives" de la spermatogenèse représentent la majorité des infertilités avec selon l'intensité du trouble, azoospermie ou oligospermie dites sécrétoires. Parallèlement à l'oligospermie, il existe, souvent associées, des anomalies de la mobilité, de la morphologie et du pouvoir fécondant du sperme.

◆ Les causes génétiques :

Parmi les causes génétiques il y'a les anomalies chromosomiques surtout celles touchant les chromosomes sexuels. Le syndrome de Klinefelter (47 XXY), est l'anomalie cytogénétique la plus fréquente dans ce cadre. Sur le plan clinique le phénotype est variable avec une atteinte plus ou moins sévère de la spermatogenèse.

Les autres causes sont les dysgénésies gonadiques mixtes (mosaïque 45X/46XY) et le syndrome du male XYY. La présence d'un chromosome Y surnuméraire (47 XYY) ne s'accompagne d'une infertilité que dans la moitié des cas.

Des altérations autosomiques peuvent aussi être responsables d'infertilité.

Les anomalies du chromosome Y sont également une cause fréquente d'infertilité puisqu'elles seraient responsables de 7 % des infertilités masculines. Il s'agit surtout de micro délétions du chromosome Y [29].

Une autre anomalie génétique est la dyskinésie ciliaire primitive ou syndrome des cils immobiles qui a une incidence de 1 pour 20 000 naissances. C'est une anomalie autosomique récessive avec un dysfonctionnement de tous les cils de l'organisme. A l'infertilité s'associent des infections chroniques des voies aériennes (avec bronchiectasie et sinusite chronique).

Quand un situs inversus est associé, c'est le syndrome de Kartagener (50 % des cas).

◆ La cryptorchidie :

Correspondant à l'absence de descente d'un ou des deux testicules dans le scrotum, c'est une cause majeure d'altération de la spermatogenèse. La situation intra-abdominale du testicule entraîne une altération de la spermatogenèse (La physiopathologie exacte n'est pas connue mais implique probablement une modification de l'environnement thermique) [29].

◆ La varicocèle :

Correspond à la dilatation des veines spermatiques avec un reflux. Elle s'accompagne souvent, mais pas toujours, d'une altération de la spermatogenèse dont la physiopathologie reste controversée. L'anomalie correspond à une perturbation thermique des spermatozoïdes. Des études ont prouvé que les sujets atteints de varicocèle ont une température testiculaire supérieure à la normale. C'est une anomalie fréquente retrouvée chez 15 % de la population générale et 40 % des hommes infertiles [29].

◆ Lésions testiculaires :

Il s'agit le plus souvent d'une infection virale (oreillons : orchite ourlienne), ou plus rarement d'une infection à d'autres germes, ou des traumatismes testiculaires ...

◆ Exposition aux gonadotoxines :

De nombreuses substances et expositions ont été impliquées dans l'induction des troubles de la spermatogenèse. Les effets de ces gonadotoxines peuvent être réversibles ou irréversibles. Il peut s'agir d'une intoxication médicamenteuse (cimétidine, sulfasalazine, stéroïdes anabolisants, lithium...), ou après une chimiothérapie anticancéreuse, radiations, produits toxiques (solvant, alcool...)

Dans la majorité des cas, la cause exacte des altérations de la spermatogenèse reste inconnue, on qualifie alors ces azoospermies ou oligoasthénospermies d'idiopathiques [29].

### 3) Les altérations extrinsèques des spermatozoïdes [27]:

Dans ce cas des facteurs extrinsèques interviennent à la fin de la spermatogenèse et après formation de spermatozoïdes normaux et leur font subir des altérations morphologiques ou fonctionnelles. Exemple :

- ◆ Les infections du tractus génital masculin :

En dehors de l'obstruction séquellaire, l'inflammation du tractus génital entraîne aussi une diminution de la mobilité des spermatozoïdes (asthénospermie) et une diminution de leur pouvoir fécondant.

L'inflammation peut aussi entraîner la mort des spermatozoïdes (nécrospermie).

- ◆ L'auto-immunisation anti-spermatozoïde :

Il s'agit d'une anomalie de physiopathologie mal connue ou il y'a production d'auto anticorps anti-spermatozoïdes par l'homme. Ces anticorps provoquent l'agglutination des spermatozoïdes entre eux ce qui diminue leur mobilité et leur pouvoir fécondant. Les épидидymites et la vasectomie en seraient des facteurs favorisants.

### III-ASPECT GENETIQUE DE LA SPERMATOGENESE:

Depuis la découverte du syndrome de Klinefelter en 1957, de nombreuses études cytogénétiques ont montré que l'incidence des anomalies chromosomiques est plus élevée chez les hommes infertiles que dans la population générale [30].

Plus récemment, des progrès dans l'analyse moléculaire du chromosome Y et dans la connaissance des mécanismes moléculaires de la spermatogenèse, ont permis de progresser dans la compréhension de l'implication de certains gènes dans l'infertilité masculine. Il s'agit d'une véritable relecture de la spermatogenèse qui est un processus complexe [31]. Ce processus est contrôlé par différentes molécules et donc de très nombreux gènes.

Des études cytogénétiques ont permis d'identifier trois régions, les régions pseudoautosomiques (PAR1 et PAR2), la région euchromatique et la région hétérochromatique (figure 13). Les régions pseudoautosomiques correspondent aux régions du chromosome Y qui s'apparient au chromosome X durant la méiose et entraînent des échanges de matériel génétique à la suite de crossing over. Cependant la grande majorité du chromosome (95 %) est spécifique du chromosome Y. Cette région contient l'hétérochromatine et aussi l'euchromatine de ce chromosome. L'hétérochromatine est une région constituée de chromatine très dense avec beaucoup de séquences répétées, cette région est inerte génétiquement. Par contre, la région euchromatique Y, renferme des gènes impliqués dans le déterminisme du sexe, le contrôle de la taille, la spermatogenèse ou encore des gènes dont la délétion entraîne des symptômes Turnerien.

Des réarrangements importants du chromosome Y ont été observés dans le caryotype d'hommes atteints d'azoospermie sécrétoire dans les années 70. Les anomalies décrites comprenaient une délétion de la majeure partie du bras long du chromosome Y. Ces observations établies sur de nombreux patients ont conduit à

l'hypothèse de l'existence d'un facteur, nommé AzF (azoospermia Factors), indispensable à la spermatogenèse et codé par un ou des gènes portés par le chromosome Y.

Plus récemment, les travaux de Vogt al. (Heidelberg, Allemagne) portant sur 370 hommes stériles, ont permis de dénombrer 3 loci différents sur le chromosome Y, nommés AzFa, AzFb, et AzFc (Figure n° 8) [32;33].

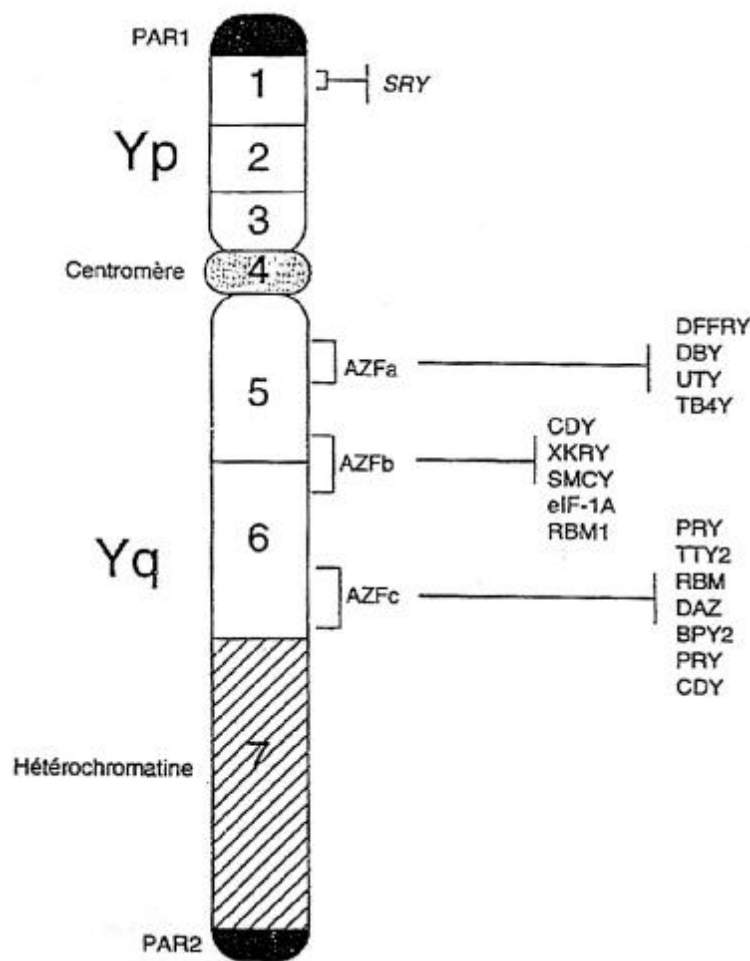


Figure n° 13 : Localisation d'AzFa, d'AzFb et d'AzFc sur le chromosome Y [29]

### 1-La région Azf a:

Plusieurs gènes ont été identifiés dans cette région. Ils comprennent [34;35] :

- DFFRY (Drosophila fal facet related, Y-linked), il a été proposé comme jouant un rôle dans la gamétogenèse. Récemment, une mutation de ce



gène a été décrite chez des patients présentant une oligospermie ou azoospermie liée à un arrêt de maturation de méiose au niveau des tubes séminifères.

- DBY (dead box Y), d'après des expériences rapportées sur des patients qui présente une mutation de ce gène, on a conclu qu'il est très probable que ce gène joue un rôle dans la phase préméiotique de la spermatogénèse.
- UTY: code pour un peptide d'antigène mâle responsable de l'histocompatibilité.
- TB4 Y : code pour une isoforme de Thymosin B4, qui est probablement impliquée dans la séquestration de l'actine.

Les délétions de la région AzFa sont associées au syndrome de "sertoli cell only" (absence totale de cellules germinales) et à un petit volume testiculaire, suggérant une anomalie pré-pubère de la spermatogénèse (Figure n° 13) [35].

## 2- La région Azf b :

Actuellement, 5 gènes ont été décrits : (schéma n°13)

- RBM (RNA-binding motif) code pour des protéines nucléaires spécifiques des cellules germinales. Une délétion de ce gène peut être responsable d'un défaut de développement des cellules germinales. Ainsi la spermatogénèse chez ces patients ne va pas au-delà de la méiose [36].
- CDY : chromodomaine Y. La chromodomaine est une succession de résidu d'acides aminés responsable de la modulation de la chromatine. Les deux gènes CDY et XKRY sont exprimés spécifiquement dans le testicule adulte.

CDY code pour une nouvelle protéine avec un chromodomaine qui interagit avec l'hétérochromatine et par conséquent modifie l'ADN ou les protéines chromosomiques [31].

- elf-1-A : eucaryotic translation initiation factor 1 A. Code pour une isoforme Y de elf-1-A, qui est un facteur essentielle pour l'initiation de la traduction génomique située sur le chromosome X [35].
- SMC Y : selected mouse cDNA on Y. La fonction biologique du gène SMCY est inconnue, mais il code pour un antigène mâle spécifique de l'histocompatibilité (H-Y) [35].
- XKRY : XK related Y. Ce gène code pour une protéine XK, qui est probablement responsable de transport membranaire. Son rôle dans la spermatogénèse n'est pas encore illucidé.

### 3- La région Azf c:

La région AZFc précédemment appelée région minimale AZF est localisée à proximité de l'hétérochromatine. Elle contient les gènes DAZ (deleted in azoospermia), deux copies de PTP-BL related Y (PRY), basic protein Y2 (BPY2- testis transcript Y2 (TTY2), des copies de CDY, RBM.

La fonction biologique du motif DAZ est inconnue, il est transcrit dans les cellules germinales de l'homme adulte. Des études élaborées sur des insectes (Drosophiles) ont constaté que l'homologue du gène DAZ chez la drosophile, est essentiel dans l'étape méiotique de la spermatogénèse de la drosophile [33].

A ce jour, aucune mutation n'a été mise en évidence dans les gènes DAZ, chez les patients azoospermiques non obstructifs, étudiés par Vereb et al. [32].

En effet, il est possible que les copies de DAZ sur le chromosome Y ne soient pas indispensables mais permettraient une spermatogenèse plus efficace et/ou plus stable chez l'individu.

Par ailleurs, il existe d'autres gènes localisés sur les autosomes ou sur le chromosome X impliqués dans la spermatogenèse, et jouant potentiellement un rôle dans la stérilité masculine. Ces gènes sont en cours d'identification et d'étude principalement grâce aux modèles animaux [37].

# NOTRE ETUDE

## I- Matériels et méthodes:

Nous avons recueillis rétrospectivement les dossiers médicaux de cinq patients pris en charge pour infertilité au service d'urologie et de Génétique du CHU Hassan II de Fès entre 2009 et 2011. Pour chaque dossier, Nous avons recueilli rétrospectivement les données épidémiologiques, cliniques, biologiques, ainsi que les données d'imagerie.

## II- Les observations:

### OBSERVATION 1 :( P1)

Il s'agissait du patient A.M. âgé de 43 ans, marié depuis 7ans, originaire et habitant Fès, de moyen niveau socio-économique. Il ne présentait pas d'antécédents particuliers. Il avait consulté en 2009 pour infertilité primaire.

Le patient présentait un bon état général, avec un morphotype normale et une taille de 1,76m. L'examen des organes génitaux externes avait objectivé la présence d'un hypospadias et une cryptorchidie gauche, le testicule droit était en place mais diminué de taille, alors que le testicule gauche était absent. A noter que le patient avait une diminution de pilosité mais il ne présentait pas de gynécomastie.

Dans le cadre de son infertilité, on avait réalisé un spermogramme objectivant une azoospermie totale. Par la suite on avait complété par un bilan hormonal, et qui avait objectivé un taux élevé de FSH et de LH, et un taux de Testostérone très diminué. Le diagnostic d'hypogonadisme hypergonadotrope avait été retenu.

Une échographie scrotale demandée avait objectivé la présence d'un testicule droit intrascrotal atrophié, et l'absence du testicule gauche.

L'échographie abdominal, réalisée après avait permis de localiser le testicule gauche en intra abdominal, de petite taille. Devant ce tableau, nous avons pensé à une origine génétique et nous avons demandé un caryotype.

Ainsi, le patient avait bénéficié d'un caryotype qui a permis de poser le diagnostic de mosaïsme. Syndrome de klinefelter mos 46,XX/47,XXY .



Figure 1 : Caryotype partiel du patient P1 mos 46,XX/47,XXY

Il s'agit enfin d'un syndrome de klinefelter avec hypoandrisme, infertilité et malformations génitales associées. Le patient avait refusé toute prise en charge chirurgicale de sa cryptorchidie. Nous avons également proposé une AMP mais le patient avait refusé.

## OBSERVATION 2 :( P2)

Il s'agissait du patient L.M. âgé de 36ans, marié depuis 5 ans, originaire habitant Fès, mutualiste. Sans antécédent pathologique notable. Son motif de consultation était une infertilité primaire.

Le patient présentait un bon état général, une taille de 1,78m, une gynécomastie bilatérale et une hypopilosité pubienne. L'examen des organes génitaux externes avait objectivé des testicules intrascrotals, de petite taille et de consistance ferme. Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

Dans le cadre de son infertilité, un spermogramme avait été réalisé et avait trouvé une azoospermie totale. Par la suite on a complété par un bilan hormonal sanguin, objectivant un taux élevé de FSH et de LH, et un taux de Testostérone à la limite inférieure de la normale. Le taux d'œstradiol n'avait pas été dosé.

Une échographie mammaire a été réalisée pour compléter le bilan et elle avait objectivé une gynécomastie homogène et bilatérale, sans masses solides ou kystiques.

L'échographie testiculaire n'avait pas été réalisée, et l'échographie abdominale était normale.

Ce tableau clinique avait évoqué d'emblée une infertilité sécrétoire, d'où la demande du caryotype à la recherche d'une cause génétique. Le caryotype avait permis de poser le diagnostic de syndrome de Klinefelter 47,XXY (figure 2).



Figure 2: Caryotype partiel d'un syndrome de klinefelter 47,XXY.

### OBSERVATION 3 :( P3)

Il s'agissait du patient I.O. âgé de 27ans, marié depuis 3 ans, originaire habitant Moulay Yacoub, mutualiste. Le patient avait bénéficié d'une appendicectomie 5ans auparavant. Son motif de consultation en 2009 dans notre service était une infertilité primaire.

Le patient présentait un bon état général, une taille de 1,72m, une gynécomastie bilatérale et une hypopilosité pubienne. L'examen des organes génitaux externes avait objectivé une verge de petite taille, des testicules de petite taille, de consistance encore souple, faisant évoquer une origine sécrétoire de l'infertilité. Le reste de l'examen somatique était sans particularité.

Dans le cadre de son infertilité, un spermogramme avait été réalisé et avait trouvé une azoospermie totale, puis on avait complété par un bilan hormonal objectivant un taux élevé de FSH↑ (28,77 U/l), un taux de LH à la limite supérieur de la normale (11,94U/l), et Testostérone légèrement diminué.

Une échographie scrotal était réalisée et avait objectivé des testicules en place, homogènes et de taille diminuée.

Le Doppler avait mis en évidence une petite varicocèle avec prédominance à gauche, et absence d'hydrocèle.

Le caryotype avait permis de poser le diagnostic de syndrome de Klinefelter homogène 47,XXY (Figure 2).



#### OBSERVATION 4 :( P4)

Il s'agissait du patient B.A. âgé de 32ans, marié depuis 4ans, originaire habitant Fès, mutualiste. Sans antécédent pathologique notable. Il avait consulté en 2010 pour infertilité primaire.

Le patient présentait un bon état général, une taille de 1,79m, un aspect longiligne avec une macroskélie, et une hypopilosité pubienne et axillaire. L'examen des organes génitaux externes avait objectivé un micro pénis, des testicules de petite taille, de consistance souple. Devant ce tableau clinique, nous avons évoqué une infertilité sécrétoire. Le reste de l'examen somatique était sans particularité.

Dans le cadre de son infertilité, un spermogramme était réalisé et avait trouvé une azoospermie totale. Puis on avait complété par un bilan hormonal objectivant un taux élevé de FSH↑ (26,35 U/l), un taux de LH normal (11,25U/l), et un taux de testostérone légèrement diminué alors que le taux la prolactine était normal.

Une échographie scrotale était réalisée, elle avait objectivé des testicules en intrascrotal, homogènes et de volume diminué (8ml).

L'écho Doppler n'avait montré aucune anomalie.

Le caryotype réalisé à la recherche d'une origine génétique de l'infertilité, avait permis de poser le diagnostic de syndrome de Klinefelter 47,XXY (Figure2).

### OBSERVATION 5:(P5)

Il s'agissait du patient R.A. âgé de 46ans, marié depuis 10ans, originaire habitant Fès, mutualiste de moyen niveau socio-économique. Sans antécédent particulier. Il avait consulté en 2011 pour infertilité primaire.

Le patient présentait un bon état général, avec une taille de 1,70m, une gynécomastie bilatérale et une hypopilosité, une distribution gynoïde des graisses. L'examen des organes génitaux externes avait objectivé une verge diminuée de taille et des testicules de petite taille. Le reste de l'examen somatique était sans particularité.

Dans le cadre de son infertilité, un spermogramme était réalisé et avait trouvé une azoospermie totale. Le bilan avait été complété par un bilan hormonal objectivant un taux élevé de FSH<sup>↑</sup> (25,17 U/l), un taux normal de LH, et un taux diminué de testostérone.

Une échographie scrotale faite avait objectivé des testicules en intrascrotal, atrophiés (6ml de volume) et homogènes.

Le caryotype réalisé avait permis de poser le diagnostic de syndrome de Klinefelter homogène 47,XXY (figure 2).

Le tableau suivant résume les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et génétiques des patients de notre série.

Tableau1 : Résumé des observations cliniques

	P1	P2	P3	P4	P5
Données générales	Age : 43ans 1,73m infertilité Ire	Age : 36ans 1,78m infertilité Ire Chirurgie il y a 5ans	Age : 27ans 1,72m, infertilité Ire	Age : 32ans 1,79m, infertilité Ire	Age : 46ans 1,70m, infertilité Ire
Clinique	Hypospadias, cryptorchidie, Hypopilosité, Petit testicule	Stérilité Ire, gynécomastie bilatérale, Hypopilosité, Petit testicule	Micro pénis, petits testicules, Hypopilosité, gynécomastie bilatérale	Aspect longiligne, macroskelie pilosité\ micro pénis et petits testicules	Gynécomastie bilatérale, pilosité\ micro pénis et petits testicules,
Biologie	AT FSH↗ LH↗ TST↘↘	AT FSH↗ LH↗ TST±↘	AT FSH↗ LH⊥ TST±↘	AT FSH↗ LH⊥ TST±↘	AT FSH↑ LH⊥ TST±↘
Imagerie	Testicule Dt atrophié. Testicule Gche intra abdominale	gynécomastie homogène bilatérale	Testicules atrophiés, Varicocèle srt à gauche	Testicules atrophiés, homogènes	Testicules atrophiés, homogènes
Caryotype	Mos46,XX /47,XXY	47,XXY	47,XXY	47,XXY	47,XXY

### III-RESULTATS :

Nous avons identifiés 5 dossiers médicaux .Tous nos patients étaient mariés. L'âge moyen des patients était de 37,75 ans (27-46ans). Ils ne présentaient pas d'antécédent pathologique notable.

Tous nos patients avaient consulté pour infertilité primaire, la taille moyenne de nos patients était de 1,74m.

4 patients avaient un morphotype normal, alors qu'un seul patient (20%) présentait un aspect longiligne et une macroskelé. L'examen clinique avait trouvé une hypopilosité et des petits testicules chez les 5 patients, dans 3 cas (60%) on avait trouvé une gynécomastie bilatérale, un micro pénis chez 3 cas, un seul malade (20%) avait présenté un hypospadias et une cryptorchidie.

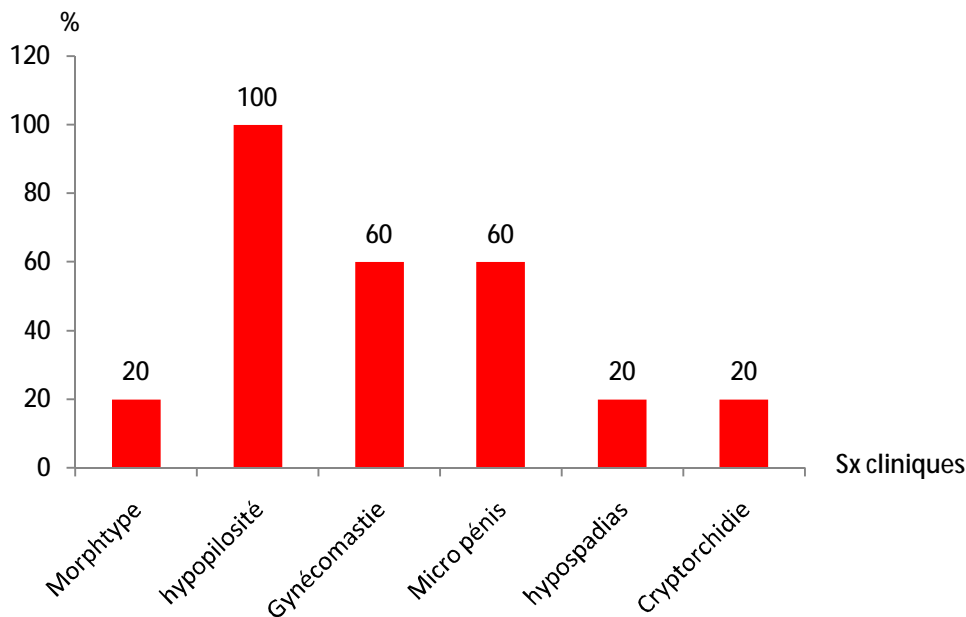


Figure 3: Répartition des patients selon les signes cliniques

Sur le plan biologique, tous nos patients avaient bénéficié d'un spermogramme, objectivant chez tous les patients une azoospermie totale. Le dosage de FSH était élevé chez les 5 cas, la LH était élevée dans 2 cas (40%), et le

dosage de la testostérone était diminué chez tous les patients de notre série, dont 1 avait un taux très effondré.

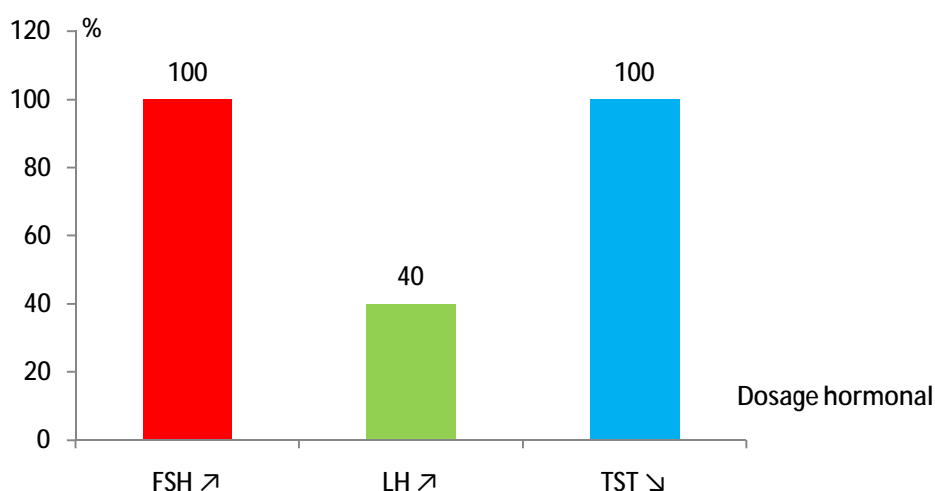


Figure 4: Répartition des patient selon le bilan hormonal

L'échographie scrotale, était réalisée chez 4 patients, avait objectivé des testicules intrascrotals, atrophiés et homogènes. Un de nos patients avait bénéficié d'une échographie mammaire, chez qui on avait trouvé une gynécomastie bilatérale homogène sans masse liquide ou kystique.

A noter que l'échographie abdominale était réalisée chez 1 cas, le patient qui présentait une cryptorchidie, et chez qui on avait trouvé un testicule intra abdominal.

Le doppler testiculaire a été réalisé chez 2 cas (40%), et chez qui nous avons suspecté une varicocèle. Le doppler était revenu normal chez un cas, alors qu'il avait objectivé une petite varicocèle avec prédominance à gauche, et absence d'hydrocèle.

Tous nos patients avaient bénéficié d'un caryotype, il avait objectivé le diagnostic de syndrome klinefelter homogène dans 4 cas (80%), et un syndrome klinefelter avec forme mosaïque dans un cas (20%).

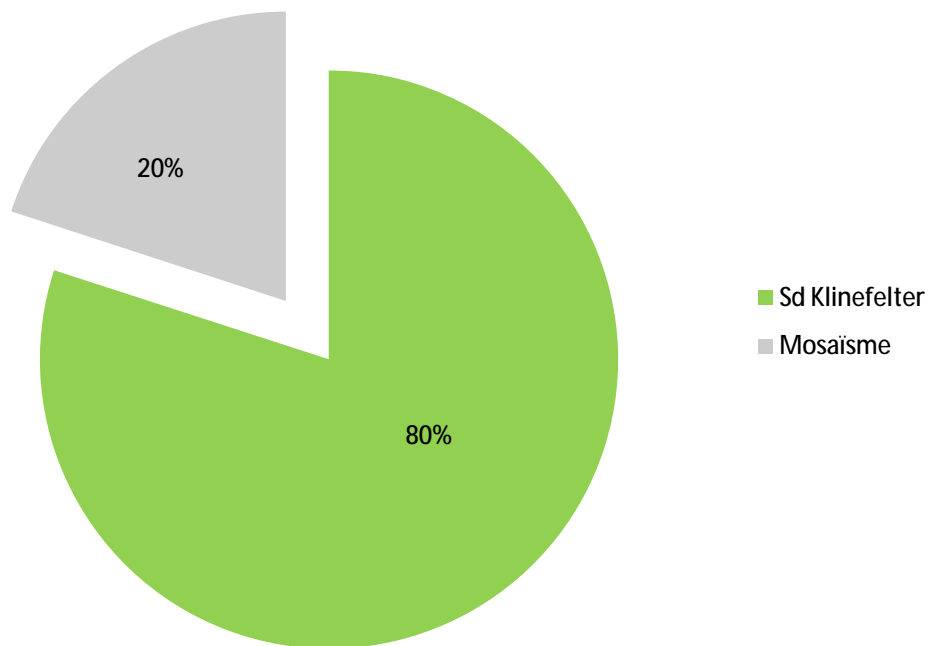


Figure 5: Répartition des patients selon leur caryotype

On a proposé chez nos patients une androgénothérapie pour améliorer les symptômes secondaires à leur hypogonadisme, aucun de nos patients n'a voulu tenter une procréation médicalement assistée.

# DISCUSSION

## A-GENERALITES SUR LES AZOOSPERMIES SECRETOIRES

L'azoospermie se définit par l'absence de spermatozoïdes à l'examen de l'éjaculat. Cette azoospermie peut être due soit à une anomalie des voies génitales empêchant les spermatozoïdes d'atteindre la prostate et se mêler au sperme; on parle donc de l'azoospermie excrétoire (obstructive). Soit à un défaut de fabrication des spermatozoïdes au niveau du testicule; on parle alors de l'azoospermie sécrétoire (non obstructive).

L'azoospermie est d'origine sécrétoire dans environ 60% des cas. Les anomalies chromosomiques représentent la cause la plus fréquente (20%). Dans 4,4% il s'agit d'une anomalie des gonosomes, notamment le syndrome de Klinefelter dont la fréquence augmente 44 fois plus chez les sujets infertiles que chez la population générale. Dans 1,5% des cas, il s'agit d'une anomalie des autosomes [38].

Le diagnostic se base sur l'examen clinique premier du patient qui permettra de définir la démarche diagnostique. La palpation ou non des canaux déférents va permettre de définir deux situations:

En cas des canaux déférents non palpables, il s'agit d'une absence bilatérale congénitale des canaux déférents. Le plus souvent le volume spermatique est inférieur ou égal à 1,5 ml, le fructose séminal est effondré, la FSH est normale et l'échographie de la prostate et des vésicules séminales va confirmer l'anomalie congénitale. Une échographie rénale est nécessaire car s'il existe une agénésie rénale associée, il s'agit plutôt d'une malformation ipsilatérale de tout le système Wolfien. En l'absence d'anomalie rénale, un bilan génétique doit être établi à la recherche de mutation du gène de la mucoviscidose (CFTR), l'absence bilatérale des canaux déférents étant considérée comme une forme génitale de la mucoviscidose [39].



En cas des canaux déférents palpables, la stratégie dépendra des résultats du spermogramme. D'autres éléments qui peuvent orienter l'enquête étiologique doivent être recherchés dans l'examen clinique. Le volume testiculaire, l'infection méatique, des malformations des OGE (hypospadias, épispadias...), une varicocèle, une gynécomastie, un aspect gynoïde, eunuchoïde [40]. L'azoospermie est confirmée par l'absence de spermatozoïdes après réalisation d'au moins deux spermogrammes à 3 mois d'intervalle [28]. Le dosage hormonal chez les patients azoospermes pour évaluer la fonctionnalité des compartiments sertoliens et leydigiens, dont les interactions complexes sont nécessaires au bon déroulement de la spermatogenèse. La fonction leydigienne est explorée par un dosage de la testostérone totale. En cas d'hypotestostéronémie, un dosage de la LH et de la prolactine complètent le bilan étiologique de l'hypogonadisme [41]. La fonction sertolienne est évaluée par des dosages de la FSH et d'inhibine B sérique. On distingue ainsi, les azoospermies sécrétoires à FSH élevée représentées essentiellement par le SK, et azoospermies sécrétoires à FSH diminuée représentées par les azoospermies d'origine hypophysaire. Une échographie du contenu scrotal est systématiquement pratiquée chez les patients azoospermes. Au cours de cet examen, le radiologue mesure le volume testiculaire, elle permettra d'éliminer une cause obstructive, ainsi qu'une anomalie malformative testiculaire ou des voies spermatiques (ectopie testiculaire, varicocèle, torsion du cordon spermatique...).

Les étiologies sont d'origine testiculaire ou centrale. Les causes génétiques sont les causes testiculaires les plus fréquentes. Elles sont dues à des anomalies du nombre et/ou de structure des chromosomes (syndrome de Klinefelter, microdélétions azoospermia factor [AZF] du chromosome Y, mutations inactivatrices du récepteur de l'hormone folliculo-stimulante [FSH]). D'autres causes dites

acquises sont rares (cryptorchidie, anorchidie, chirurgie inguinoscrotale, toxiques, traumatismes inguinoscrotaux, orchites infectieuses. . .).

Cependant, les azoospermies non obstructives d'origine testiculaire restent inexplicées et idiopathiques dans environ 50 % des cas. La varicocèle clinique agit comme un cofacteur susceptible d'aggraver un trouble préexistant de la spermatogenèse qui peut alors conduire à une azoospermie.

Dans les azoospermies sécrétoires centrales, il existe une anomalie de l'axe hypothalamohypophysaire gonadotrope aboutissant à un défaut de stimulation du testicule par la FSH et la (LH). Ces déficits gonadotropes (hypogonadismes hypogonadotropes) restent une cause rare d'azoospermie. Ils s'accompagnent de manière quasi-constante d'un hypoandrisme plus ou moins marqué et d'une hypotestostéronémie. Il peut s'agir de déficits gonadotropes congénitaux (impubérisme complet ou partiel); dont la liste des gènes impliqués ne cesse d'augmenter (syndrome de Kallmann-de Morsier, mutations des gènes codant pour le récepteur de la GnRH ou pour les sous-unités des gonadotrophines FSH et LH, mutations du gène GPR54, syndrome de Prader-Willy [29]; ou de déficits gonadotropes acquis (tumeurs hypothalamiques et hypophysaires, iatrogénie médicamenteuse, atteintes post-radiques ou postchirurgicales de la région sellaire, maladies infiltratives, anorexie mentale [39]).

Le traitement de l'infertilité repose sur le prélèvement micro-chirurgical testiculaire (TESE). Néanmoins il n'existe aucun facteur prédictif certain de la présence de spermatozoïdes dans le testicule. Le problème est donc de savoir s'il faut programmer « à froid » une biopsie testiculaire diagnostique. Il semble que la majorité des équipes françaises et internationales préfère le prélèvement testiculaire micro-chirurgical concomitant du prélèvement d'ovocytes avec ICSI en sachant qu'il faut compter qu'il y aura entre 40 et 50 % de prélèvements négatifs.

Les progrès de la congélation vont permettre de diminuer ces inconvénients, de même que la technique microchirurgicale des prélèvements. Il faut rappeler enfin qu'en cas de prélèvement testiculaire itératif, il faut respecter un délai de 6 mois entre chaque intervention.

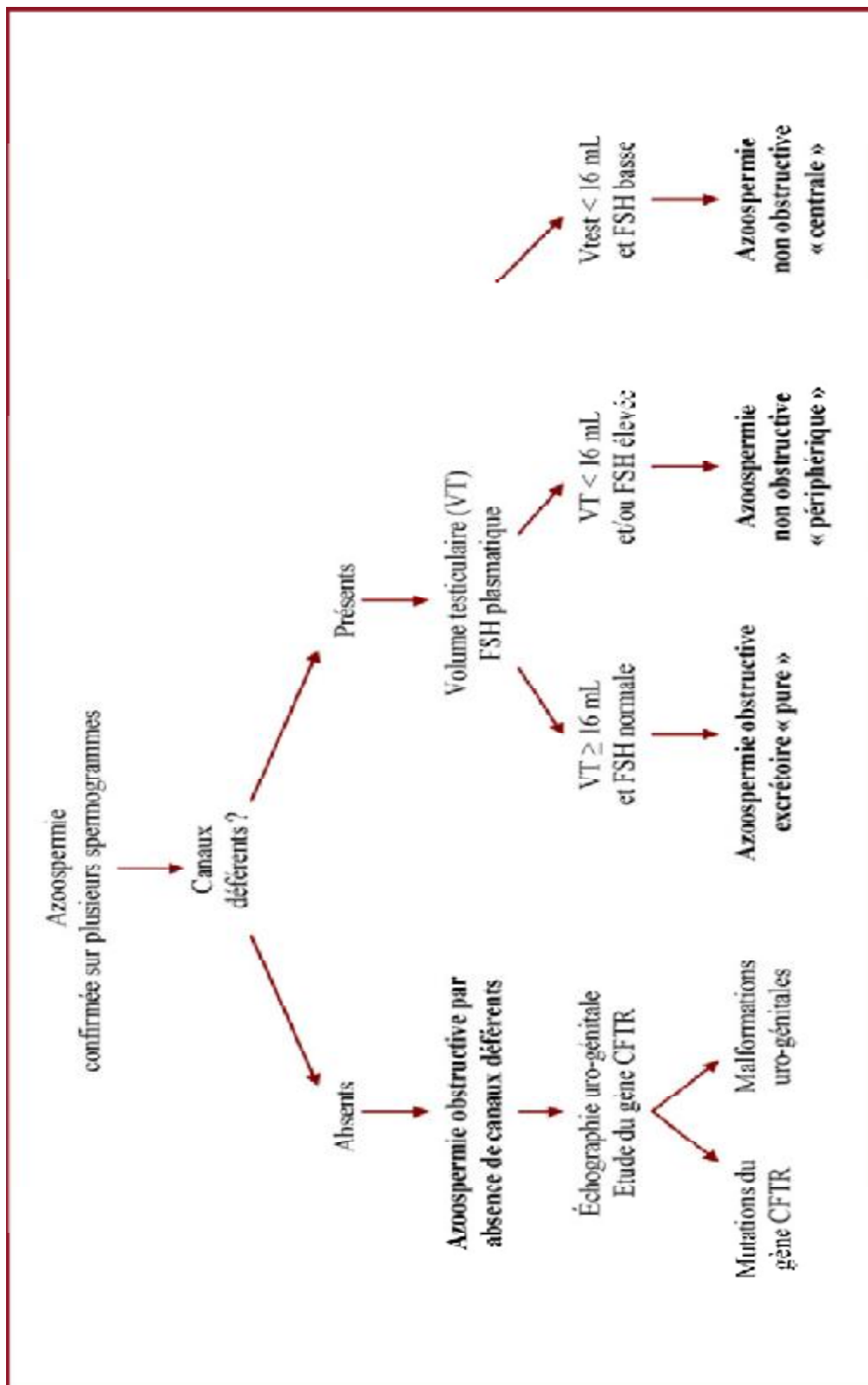


Figure 6: Conduite diagnostique face à une azoospermie d'après G. Robin et al [32].

## B-EPIDEMIOLOGIE

### 1-L'INFERTILITE MASCULINE:

L'infertilité est définie aujourd'hui par la FIGO (fédération internationale de gynéco obstétrique) comme l'incapacité à concevoir naturellement au bout d'un an de tentatives avec rapports sexuels non protégés. L'infertilité n'est pas synonyme de stérilité mais traduit une réduction des chances de concevoir un enfant spontanément. Selon l'Organisation mondiale de la santé, entre 60 et 80 millions de couples seraient infertiles et un couple sur six aurait besoin d'assistance pour concevoir [42;43].

Une stérilité est dite "primaire" lorsqu'il n'y a jamais eu de grossesse.

Au Maghreb, on avance le chiffre de 15% de couples infertiles. Les études et recherches maghrébines actuelles attestent l'infertilité est d'origine masculine dans environ 30% des cas [44].

En France, il est actuellement admis que 15 à 20% des couples consulteront à un moment donné pour une difficulté à concevoir. Parmi ces couples, 2/3 obtiendront une grossesse alors que l'autre tiers ne pourra pas réaliser son projet parental par la médicalisation.

Globalement, la cause de l'infertilité est [44;45;46]:

- d'origine féminine dans environ 30% des cas,
- d'origine masculine dans environ 20% des cas,
- d'origine mixte dans environ 40% des cas.

L'infertilité reste inexplicée dans un peu moins de 10% des cas

## 2- Syndrome de Klinefelter :

Le syndrome de Klinefelter représente l'anomalie chromosomique la plus fréquente dans le sexe masculin. Son incidence est de 1 pour 500 naissances masculines [47]. Cette incidence est pratiquement identique à celle de la trisomie 21 qui est de 0,2% et est 3 fois supérieur à celle du syndrome de Turner [47].

Son incidence varie selon les pays:

- Au Maroc on ne dispose pas d'étude épidémiologique fiable concernant ce syndrome
- 1 pour 1000 naissances masculines en France [48].
- 1 pour 1000 naissances masculines aux Etats Unis [49].
- 1 pour 600 naissances masculines au Mexique [50].

Cependant, il demeure encore méconnu plus de 50 ans après sa description initiale, et il reste encore sous-estimé, souvent trop tardivement diagnostiqué à l'occasion d'un bilan d'infertilité.

En effet, la prévalence du syndrome varie dans les études en fonction des populations concernées [51]:

- 0.78 ‰ à 1.1 ‰: en milieu militaire chez les jeunes conscrits.
- 1.2 ‰ à 2.1 ‰: lors d'examens systématiques chez des nouveaux nés.
- 2.4‰: en milieu psychiatrique, ainsi une étude cytogénétique chez 257 déficients mentaux des hôpitaux psychiatriques a montré 25 caryotypes pathologiques dont 3 cas de syndrome de Klinefelter [51].
- 15%: chez les sujets présentant une azoospermie.

L'âge des parents ne paraît pas jouer un rôle dans la détermination de cette anomalie, mais l'association à un âge maternel avancé est très fréquente. De plus, la présence d'une anomalie chromosomique parentale ou l'existence d'une trisomie 21 dans la famille augmente le risque d'avoir un enfant klinefelterien [52].

## C-PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME DE KLINEFELTER

### 1- Le développement sexuel :

Chez le sujet klinefelterien (47,XXY), les taux de testostérone diminuent typiquement à la fin de l'adolescence et l'âge adulte. Le début de la puberté est très varié d'un patient à un autre. La diminution la production d'androgènes est aussi variable selon les patients. Ainsi, le rapport testostérone/œstradiol peut être diminué, on aura donc une hyperoestrogénie relative, responsable de plusieurs manifestations cliniques comme la gynécomastie [52]. D'après plusieurs expériences, il semble que les hommes avec SK ont un degré varié de résistance partielle aux androgènes. Cela peut expliquer la persistance des symptômes cliniques après l'androgénothérapie. Cette résistance peut être liée à la réduction importante de la SHBG. Sur la base des observations de Paduch DA, la circonférence pénienne peut être diminuée chez certains adolescents, alors que les garçons de 48, XXXY peut avoir un épaissement de la peau du pénis avec circonférence et longueur élevée [9]. Le développement scrotale est normal, mais les testicules la taille est significativement diminué au cours de la puberté (entre Tanner II-III) secondaire à une détérioration progressive de l'épithélium germinal, Sertoli cellules, et la fibrose péritubulaire tandis que l'épididyme est épargné. En plus de dysfonctionnement testiculaire, certains garçons peuvent aussi présenter un déficit en hormone de croissance qui altère le développement musculaire et la crête osseuse pubertaire densité [53;54].

### 2- Dysfonctionnement leydigien :

La dégénérescence des testicules chez les patients KS peut être due à un défaut d'expression des gènes à partir d'un chromosome X supplémentaire dans la cellule ou à un défaut de divisions cellulaires. Cependant, les spermatogonies, les

cellules de Sertoli et les cellules de Leydig subissent divers degrés de dégénérescence conduisant à l'infertilité et des anomalies hormonales [55].

Les testicules des sujets klinefelteriens sont caractérisés par une hyalinisation tubulaire, l'espace testiculaire est occupé essentiellement par le compartiment interstitiel notamment par les cellules de Leydig. On parle donc d'une hyperplasie ou hypertrophie de cellules de Leydig. Des études basées sur la morphométrie réalisées dans plusieurs laboratoires, disent que la taille de la cellule de Leydig est réduite et il n'y a pas preuve que les cellules de Leydig subissent une division cellulaire active ou que leur nombre total est plus élevé que chez les non klinefelteriens (Paduch DA) [56]. La majorité des cellules de Leydig au cours du SK ont une morphologie normale [58].

Les études sur les cellules de Leydig isolées montrent que l'augmentation du rapport œstradiol/testostérone supprime environ 40% de la production de testostérone.

Différentes études ont cherché à mesurer l'activité leydigienne chez le sujet atteint du syndrome de klinefelter, mais le mécanisme de la diminution de l'activité des cellules de Leydig n'est pas encore élucidé [57].

La plupart des études montrent que indépendamment de l'âge, les valeurs médianes de la testostérone chez les hommes avec SK sont plus faibles; donc la fonction défectueuse des cellules de Leydig ou la conversion excessive de T à l'œstradiol dans le testicule est une caractéristique primordiale de SK [9].

Dans la culture des cellules de Leydig de l'adulte, l'activité stéroïdogénique après stimulation LH est diminuée. Les expériences réalisées indiquent que la baisse dans la synthèse des stéroïdes se produit en aval de CYP11A1 qui régule la conversion de cholestérol en prégnénolone. Les anomalies de cellules de Sertoli observées dans le SK sont l'insuffisance de maturité, et la diminution de récepteurs aux androgènes plutôt que la diminution de la surface cellulaire. Plusieurs

hypothèses ont été posées, si les troubles de la spermatogénèse sont dues aux changements des cellules Leydig et Sertoli, à l'augmentation de l'œstradiol intratesticulaire, ou à l'interaction de ces deux facteurs. La diminution de taille des testicules reste la seule caractéristique physique cohérente dans le syndrome de Klinefelter 47, XXY [9].

### 3- Infertilité et SK :

Les hommes avec SK sont généralement infertiles à cause d'une insuffisance testiculaire primaire. Alors que l'infertilité affecte 97% des Klinefelteriens, les adolescents avec SK (stades de Tanner II-III) ont peu de spermatozoïdes identifiés dans 70% des cas, et moins de 10% ont un sperme adéquat pour la cryoconservation dans l'éjaculat (Cryptozoospermie ou oligospermie). L'absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat, peut être due à la dégénérescence que subit la lignée germinale. La différenciation des cellules germinales est arrêtée souvent au stade de spermatogonie ou au stade de spermatocyte. Un processus d'apoptose est donc déclenché au lieu de continuer la différenciation de la spermatogonie. Il y a probablement une période de temps spécifique dans la puberté précoce au cours de laquelle du sperme éjaculé ou du sperme à partir de la biopsie testiculaire peuvent être obtenus pour la cryoconservation. Bien que la plupart des hommes adultes soient azoospermes, des cas de SK mosaïques rares ont eu une grossesse réussie sans la technologie médicale assistée [59]. Les adolescents ayant un SK, ont un retard de l'éjaculation (différence entre la première masturbation et l'éjaculation premier 2 mois à 46 XY versus 9 mois chez les patients KS moyenne) probablement secondaire à la carence en testostérone et au retard de développement du générateur de l'éjaculation au niveau de la moelle épinière, un centre S2-S4 dimorphisme sexuel qui dépend de la testostérone. Avec l'utilisation généralisée de microdissection testiculaire extraction de spermatozoïdes (TESE) et injection intracytoplasmique de



spermatozoïdes pour les SK 47,XXY, les patients atteints de SK ont augmenté les chances de récupération de sperme réussie (> 50%) et la reproduction ultérieure considéré comme équivalent aux hommes avec une azoospermie non obstructive d'autres causes [60;61]. Les hommes avec la testostérone de base normale avaient le taux de récupération des spermatozoïdes plus élevée (86%), alors que ceux nécessitant un traitement médical qui a répondu avec une testostérone de 250 ng / dl ou plus avaient augmenté le taux de récupération de sperme (77%) par rapport à ceux qui ont eu la réponse de testostérone moins optimale (55%). Ce résultat indique que la spermatogenèse optimale nécessite un environnement hormonal intratesticulaire optimal. La FSH au départ n'affecte pas la récupération de sperme.

## D-INFERTILITE MASCULINE ET SYNDROME DE KLINEFELTER

### 1- TABLEAU CLINIQUE DU SYNDROME DE KLINEFELTER

Le diagnostic de syndrome de klinefelter peut se faire dans différentes périodes de la vie. Dans notre travail, on va s'intéresser surtout aux manifestations cliniques observées durant la période pubertaire et péripubertaire.

Chez les sujets klinefelteriens, on a en général un retard pubertaire qui peut être de 2 à 3 ans dans 50% des cas [62], mais parfois la puberté survient à un âge normal.

Au cours de l'adolescence, les testicules sont de volume normal au début, subissent un arrêt du développement suivi d'une régression de leur volume vers l'âge de 15 à 16 ans et devenant durs et insensibles à l'âge de 18 à 20ans, le volume est à peu près égale à celui d'un olive. L'appréciation du volume testiculaire se fait généralement grâce à l'orchidomètre de Prader (figure 8).

La gynécomastie qui peut être uni ou bilatérale, retrouvée dans 60 à 80% des cas, et souvent plus tardive vers 16 à 17ans, elle peut être due au déséquilibre de la balance testostérone œstradiol, mais le mécanisme n'est pas très bien identifié.

Devant l'association d'une gynécomastie et d'une atrophie testiculaire le SK doit être évoqué et le caryotype doit être demandé.

#### a) Signes cliniques :

A l'âge adulte, les modes de révélation qui dominant sont la l'infertilité et la gynécomastie, plus rarement c'est l'exploration d'un hypogonadisme qui conduit au diagnostic.

Dans notre étude le diagnostic a été suspecté chez tous nos patients à l'âge adulte suite à un bilan d'infertilité.

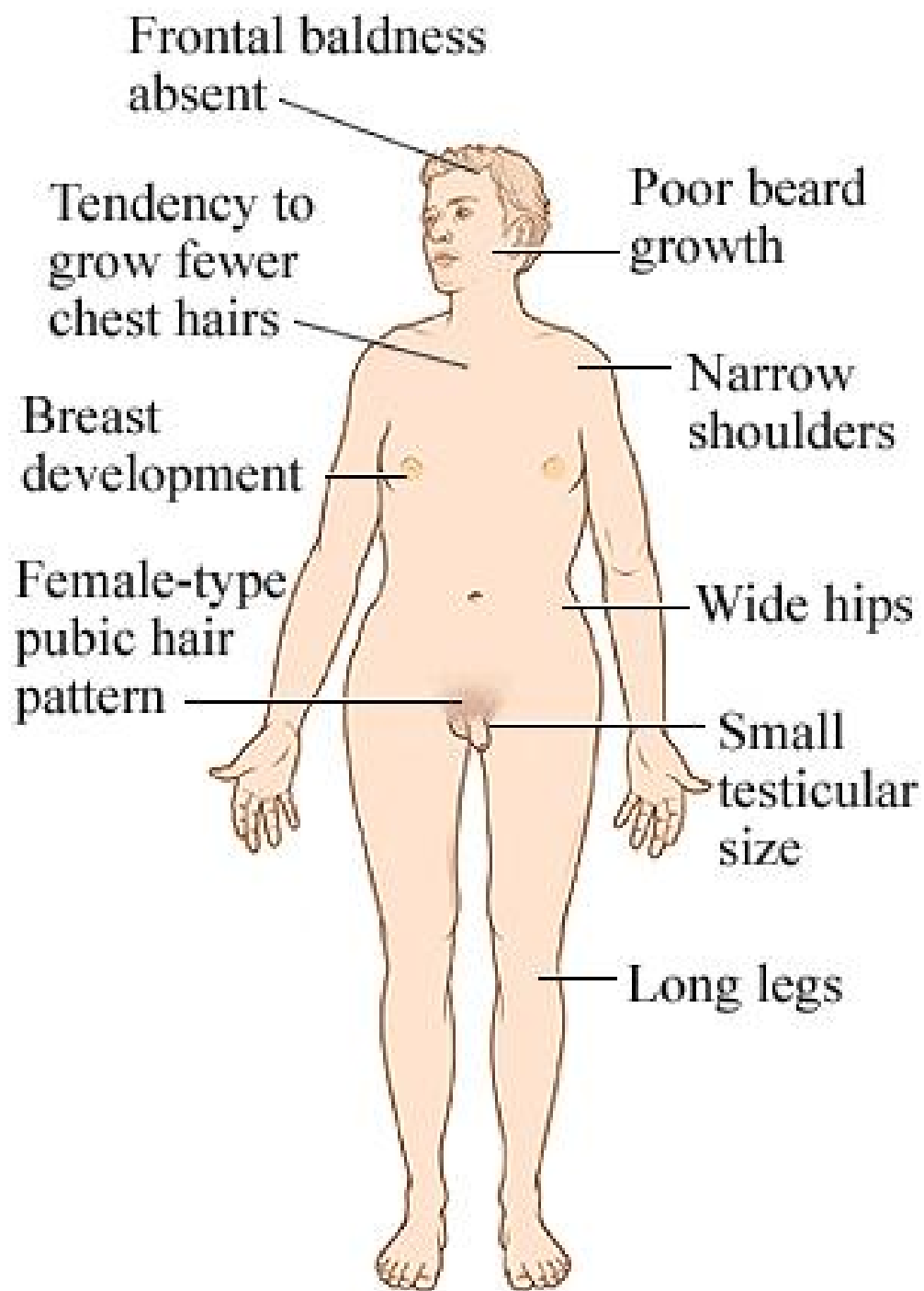
Le tableau clinique évoque facilement le diagnostic du SK.

Le sujet klinefelterien présente un aspect longiligne, avec une taille moyenne de 1,75m, supérieur à celle de la population générale [63]. On note aussi la présence d'une macroskelie (la taille des membres est supérieure à la moitié de la taille globale) dans 75% des cas, et d'une allure eunuchoïde (figure 7) par élargissement du diamètre bi-trochantérien [64]. Quand au poids moyen, il est inférieur à celui de la population générale, et 10% seulement des sujets sont obèses, avec une répartition gynoïde de la graisse. Pour la chevelure, elle est fine, sans golfes frontaux (Figure 7). D'après des études récentes. Chez le SK une hyperoestrogénie est souvent observée, avec une augmentation des ratios œstrogène-testostérone et l'augmentation retardée du taux de testostérone pendant la puberté étant responsable de l'apparition de la gynécomastie et l'allure eunuchoïde, l'augmentation de l'œstrogène et aussi responsable de la diminution de la pilosité du corps, du visage ainsi que la pilosité pubienne. Alors que la macroskelie, peut être due, selon des études récentes à des gènes exprimés dans les chromosomes sexuels (SHOX), et qui régule la croissance. Ce gène parvient à s'échapper à l'inactivation qui atteint les chromosomes X, et influe positivement la croissance.

Une étude de (Tournay et al., 1996) a rapporté la gynécomastie chez presque 50% des patients de cette série pour 12,4% dans la série de (Okada et al., 1999) alors qu'elle est estimée à 40% pour (Wainer et al) [65;66]. La taille moyenne et le poids des patients de la série étaient légèrement plus grand et plus mince que les hommes japonais du même âge.

L'élément sémiologique le plus important et le plus constant est la diminution de la taille des testicules qui est bilatérale. L'examen des testicules trouve des testicules atrophiques, indolores à la pression, et de consistance généralement ferme, la taille testiculaire est en général égale à celle d'un pois et

atteint rarement la taille d'une olive [67]. L'orchidomètre de Prader permet de mieux apprécier la taille testiculaire (figure 8). Cette atrophie testiculaire peut être expliquée par la dégénérescence des cellules germinales au niveau testiculaire ainsi que la réduction du nombre des tubes séminifères. La consistance ferme est due à la fibrose qui remplace en général les cellules des Sertoli (les tubes séminifères).



© Healthwise, Incorporated

Figure 7 : Caractéristiques cliniques du SK

En général, le testicule est moins de 2 centimètres de longueur, d'un 1cm de largeur et de 4ml de volume, en comparaison avec les grandeurs habituelles de 4 centimètres, 2,5 centimètres et au moins 15 millilitres respectivement. La cryptorchidie uni ou bilatérale peut se voir dans 7% des cas [68]. Dans la série de (Tournay et al., 1997) et la série de (Okada et al 1999) 95% des patients présentent des testicules de petites taille et une pilosité pubienne et corporelle très diminuées. Le volume testiculaire estimé chez le SK est de 6 ml [66;67]. Alors que la taille de la verge est souvent normale, et on a très rarement une verge diminuée de taille ou un hypospadias. L'examen de l'épididyme est normal.

La musculature du sujet klinefelterien est peu développée, la pilosité pubienne est normalement fournie, estimée à P4 de la classification de TANNER dans 75% des cas, et est souvent triangulaire, horizontale de type féminin dans 50% des cas [67]. Quand à la pilosité axillaire, elle est pauvre alors que le thorax est glabre. La barbe est faible et 50% des sujets sont imberbes (figure 7).

Dans notre série, l'examen clinique avait trouvé et des testicules atrophiés chez les 5 patients, la taille moyenne de nos patients était de 1,74m, alors que la macroskelie n'a été noté que chez un seul patient. un pénis diminué de taille chez 3 cas, un seul malade soit 20% avait présenté un hypospadias et une cryptorchidie. Tous nos patients présentaient une hypopilosité, et dans 3 cas (60%) on avait trouvé une gynécomastie bilatérale, les autres caractères n'ont pas été précisés.



Figure 8: L'orchidomètre de Prader

b) Troubles métaboliques:

Il a été montré précédemment que les adultes atteints de SK ont un risque cinq fois plus élevé de développer le syndrome métabolique par rapport aux sujets normaux du même âge [69]. Une étude récente menée par Bardsley et al en 2011 a démontré qu'une résistance à l'insuline et le syndrome métabolique était présent dans 24% et 7%, respectivement, (étude portant sur 89 enfants avec 47, XXY âgé de 4-12 ans) [70]. Dans les deux études l'obésité tronculaire, qui est liée au syndrome métabolique, était caractéristique chez les patients atteints de SK [71]. Les dépôts de graisse corporelle augmentés depuis la petite enfance a été évaluée par DEXA scan corps entier et par la mesure des plis cutanés sous-scapulaires et tricipitaux [71]. L'augmentation de ces paramètres a été rapportée chez les sujets 47,XXY [72]. Une étude avait montré une masse grasse corporelle très élevée (BFM) malgré un index de masse corporelle (IMC) normal chez ces patients. Cela prouve une composition corporelle défavorable déjà dans l'enfance et l'adolescence [71].

Selon une étude menée par American Diabetes Association (ADA 2006), le principal résultat de cette étude est la fréquence étonnamment accrue (44%) du syndrome métabolique dans le syndrome de Klinefelter, avec une fréquence élevée de l'augmentation de la graisse corporelle, le tour de taille, la résistance à l'insuline et une augmentation du cholestérol LDL, mais avec la pression de sang apparemment normale ainsi que le taux de l'adiponectine. Le meilleur indicateur du syndrome métabolique était l'adiposité et surtout la graisse tronculaire (BFtr). Pour toute valeur donnée d'IMC, les patients atteints du syndrome de Klinefelter ont un pourcentage plus élevé de BFtr que les sujets témoins, même dans la plage normale de l'IMC [69]. Près de la moitié des patients atteints du syndrome de Klinefelter remplissait les critères (NCEP / ATP III) pour le syndrome métabolique, pour seulement 10% des sujets témoins, même si aucune différence de la pression artérielle a été détectée. Les lipides plasmatiques furent augmentés, sauf pour le taux de HDL cholestérol, qui a été réduit. Une étude prospective d'hommes nippono-américains a montré que ceux avec les taux de testostérone dans la limite inférieure avaient un risque 2,3 fois plus élevé de développer un syndrome métabolique [73], légèrement inférieur au risque 5 fois plus élevé retrouvé dans l'étude (ADA 2006). Les patients atteints du syndrome de Klinefelter ont une fréquence plus élevée de diabète. Cela correspond au rapport de Nielsen et al. en 1969, qui a trouvé à 39% des patients atteints du syndrome de Klinefelter de cette étude ont un résultat positif du test de tolérance au glucose par voie orale [69]. Le calcul de la sensibilité à l'insuline par le modèle HOMA a montré une diminution significative chez les patients atteints du syndrome de Klinefelter, mais une augmentation significative de la fonction des cellules  $\beta$ , ce qui reflète le fait que les patients atteints du syndrome de Klinefelter sont en effet résistants à l'insuline et compensent avec une production accrue d'insuline. Ceci est partiellement contradictoire à un récent rapport dans lequel



l'hyperinsulinémie à était présente mais avec une diminution non significative de la sensibilité à l'insuline [74]. Les participants à cette étude étaient jeunes (22 ans) et assez maigre (IMC 24 kg/m<sup>2</sup>), et l'étude peut avoir été sous-estimée. Pei et al. ont constaté que les patients atteints du syndrome de Klinefelter (7patients) ainsi que les patients atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique (7cas) étaient résistants à l'insuline et hyperinsulinémique à en juger par un test de sensibilité à l'insuline et par le test de tolérance au glucose par voie orale [75].

Le déficit androgénique chez les hommes adultes en bonne santé est associé à un risque accru de développer ostéopénie/ostéoporose [76]. En conséquence, les adultes ayant le SK présente souvent une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) [76;77;78]. Dans l'étude de Bojesen et al on a constaté une faible DMO au niveau du rachis, de la hanche et de l'avant-bras chez 70 patients adultes atteints de SK par rapport à 71 témoins appariés selon l'âge [77]. Ferlin et al., n'ont trouvé aucune association entre la masse osseuse et la testostéronémie dans une étude de 112 patients atteints de SK non traités avec des androgènes. Il a été démontré que les jeunes hommes avec des mutations dans RXFP2 (le gène codant pour le récepteur INSL3) ont réduit la masse osseuse donc émis l'hypothèse que la diminution de la masse osseuse chez XXY peut être liée à des concentrations circulantes de basses INSL3 (Insuline like 3) [76;79].

Dans notre série, aucun de nos patients n'avait bénéficié d'un bilan à la recherche d'une perturbation métabolique.

c) La dysfonction sexuelle :

Corona et al. (2009a) ont analysé la prévalence et l'exploitation sexuelle spécifique corrélats de SK à une série consécutive de patients adultes de sexe masculin fréquentant une clinique externe pour des problèmes sexuels. Parmi une

série consécutive de patients 1386, une prévalence relativement élevée (1,7%) de SK que celui rapporté dans la population générale (Lanfranco et al., 2004), a été observée (Corona et al., 2009a) [80;81]. Cela indique que la dysfonction sexuelle est une caractéristique commune de SK et que les paramètres cliniques pour le traitement des problèmes sexuels sont idéals pour le diagnostic de SK. Dans cette population, comme prévu, SK a été associée à un faible niveau d'éducation, un taux fréquent de cryptorchidie, un retard pubertaire, des triglycérides élevés et un risque plus élevé de gynécomastie (Corona et al., 2009a) [81]. Lorsque les paramètres sexuelles ont été évalués, 22,7% des patients SK rapportent une dysfonction érectile sévère (une érection n'est pas suffisante pour la pénétration dans plus de 75% des cas), 60,9% une baisse du désir sexuel, 9,5% une éjaculation prématurée et 9,5% une éjaculation retardée [80]. La fréquence des rapports sexuels et la masturbation n'était pas significativement différente, tandis qu'un risque plus élevé de réduction du volume de l'éjaculat, et un renvoi plus tard à un service andrologie a été observée chez les patients ayant un SK par rapport aux témoins (Corona et al., 2009a). En outre, les patients atteints du syndrome de klinefelter avaient montré, même après ajustement androgénique selon l'âge, une prévalence plus élevée de l'hypogonadisme primaire manifeste. Lorsque les patients ayant un SK ont été comparés avec des sujets témoins avec un taux de Testostérone apparié, tous les problèmes sexuels et non sexuels mentionnés ci-dessus ne sont plus liés au SK, et seuls les traits typiques de SK (à savoir gynécomastie, une grande taille, plus grande fréquence de la cryptorchidie, retard pubertaire), retenu en association avec le syndrome de klinefelter (Corona et al., 2009a) [81]. En conclusion, cette étude cas-témoin indique que HSD, éventuellement présent dans les sujets KS, est plus liée à la carence en testostérone que de l'anomalie génétique [80;81].

Ainsi, dans une petite étude de contrôle de placebo sur l'effet de traitement par androgènes chez les sujets atteints de SK, il a été rapporté que l'augmentation de l'intérêt sexuel était observée au cours du traitement hormonal [82].

Chez nos patients l'interrogatoire avait objectivé une diminution de la libido, mais les autres caractères n'avaient pas été précisés.

#### d) Les performances psychoaffectives et intellectuelles

La personnalité du klinefelterien est marquée par une timidité, une apathie, un repli sur soi, des difficultés relationnelles, un manque de confiance en soi, une passivité et une instabilité émotionnelle [83].

Au niveau cognitif, l'intelligence de SK se situe dans la norme mais avec des traits spécifiques. Il existe une prévalence importante de retard du langage, un faible niveau verbal alors que les performances se situent dans la moyenne [84]. Les déficits du langage sont à l'origine de difficultés scolaires avec difficultés d'apprentissage de la lecture, une diminution des performances en mathématiques et des troubles de mémoires, et se poursuivent par des altérations des performances jusqu'à l'âge adulte [85].

Ces difficultés cognitives et du langage ainsi que ces troubles psychologiques sont potentiellement améliorés par une guidance anticipée et une prise en charge médicale et psychologique adaptées.

Le diagnostic du SK est évoqué par la présentation clinique et confronté par les examens complémentaires.

Dans notre série, tous nos patients n'avaient ni des troubles psychiatriques, ni des difficultés de langage. Les capacités intellectuelles de nos patients n'ont pas été appréciées.

## 2- BIOLOGIE:

### a) Spermogramme :

La réalisation d'un spermogramme en cas d'infertilité est systématique. Si les valeurs sont normales, un seul spermogramme est suffisant. En cas d'anomalies au premier spermogramme, il est nécessaire de contrôler les conditions d'examen (délai d'abstinence, condition de recueil) et un 2<sup>ème</sup> spermogramme doit être réalisé, à au moins un mois d'intervalle.

L'azoospermie est définie par une absence totale de spermatozoïdes dans le sperme. Le diagnostic repose sur 2 examens différents recherchant spermatozoïdes dans le culot de centrifugation [67].

Chez le sujet klinefelterien, le spermogramme fait état d'une azoospermie. Cette azoospermie, est due à la diminution de nombres tubes séminifères, et à la réduction du capital testiculaire en cellules germinales. L'arrêt de la spermatogénèse est secondaire à l'arrêt de la différenciation des cellules germinales au stade de spermatogonies ou au stade de spermatocyte. Il a été démontré que les klinefelteriens 47,XXY, peuvent avoir des foyers résiduels uniques avec une spermatogénèse préservée, ce qui explique les rares cas, où on a une spermatogénèse complète avec oligospermie, ces cas de SK restent toutefois exceptionnels. L'oligospermie peut se voir aussi dans les formes mosaïques (surtout 46,XX/47,XXY) [67]. Le pourcentage de l'oligospermie observé chez les sujets klinefelteriens est de 8,4% (11/131 cas) pour la série de Lanfranco et al. 7,7% (4/52) pour la série d'Abramsky et al. et 4,2% (2/47) pour la série d'Aksglaede et al [86].

Dans notre série, tous nos patients ont bénéficié d'un spermogramme objectivant une azoospermie chez tous les patients.

## b) Bilan hormonal :

### § La testostérone :

- La testostérone est le principal androgène circulant. Elle est produite de presque exclusivement par les cellules de Leydig du testicule. Le précurseur des androgènes est le cholestérol. La stéroïdogénèse est sous la régulation de l'axe hypothalamohypophysaire par l'intermédiaire des gonadotrophines (figure 11). La testostérone, et l'inhibine inhibent à leurs tours la libération des gonadotrophines, par le phénomène de Feed back négatif (figure 11). Le dosage de cette hormone permet d'évaluer la fonction leydigienne. Ainsi, le dosage de la testostérone plasmatique totale permet le diagnostic de l'hypogonadisme, qui se définit comme la concentration de testostérone inférieure à 3,45 ng/ml. La fourchette de normalité chez l'adulte est (10-40nmol/l). La difficulté de ce dosage est majorée par le caractère pulsatile de la sécrétion de testostérone chez les sujets normaux qui peuvent présenter parfois des nadirs compris entre 3 et 2 ng/ml, d'où l'intérêt d'effectuer plusieurs prélèvements et de confronter les chiffres aux manifestations cliniques. Généralement, le taux de la testostérone plasmatique chez ces patients se situe le plus souvent dans les valeurs basses de la normale pour l'âge (2 à 3 ng/ml chez l'adulte) et diffère très significativement de celui de la population témoin. Cependant, des valeurs franchement basses, moins de 1ng/ml, ont été retrouvées chez 25% des cas [87;88].

Dans la série (Okada 1999), portant sur 1987 patients atteints de SK, le taux moyen de testostérone était de 2,4 (0,2 à 7,1) ng/ml, avec 52,8% des cas ayant une testostéronémie diminuée, alors que 47% avaient un taux normal. Pour la série Aksglaed et al., les patients avaient une testostéronémie à la limite inférieure de la normale [65;71].

- Dans notre série, le taux de la testostérone était légèrement diminué chez 4 patients, alors qu'il était effondré chez un seul cas.

#### § Les gonadotrophines : [89;90]

- Les gonadotrophines LH et FSH constituent un dosage de seconde ligne, demandé par le clinicien devant une anomalie au spermogramme ou un abaissement de la testostérone plasmatique dans le but de distinguer son origine secondaire (déficit hypothalamohypophysaire ou hypogonadotrope) ou primaire (déficit testiculaire ou hypergonadotrope).
- Le dosage de la FSH permet d'évaluer la fonction de cellules de Sertoli, ce dosage permet de différencier entre une azoospermie sécrétoire (taux diminué ou augmenté selon le siège de l'atteinte) et une azoospermie excrétoire (taux normale). L'augmentation de FSH peut être la conséquence d'une insuffisance testiculaire primaire. L'élévation des gonadotrophines est habituellement franche, permettant de confirmer le caractère hypergonadotrope de l'hypogonadisme [91].
- Cette élévation est surtout très marquée pour la FSH en raison de l'altération de la fonction des cellules de Sertoli, entraînant une diminution du taux de l'inhibine responsable de la freination de synthèse de la FSH (figure 9). Elle est plus modérée et variable pour la LH car la fonction leydigienne peut être longtemps conservée, ainsi la testostérone inhibe préférentiellement la libération de LH que celle de la FSH. La fourchette normale de la LH est (1 à 9,3 mUI/ml).  
Généralement le taux moyen de la FSH chez les sujets klinefelteriens est de l'ordre de 25,09 ng/ml alors que la valeur normale est (1 à 12mUI/ml) [92].
- La suppression de cette hypersécrétion de FSH et LH nécessite des doses importantes et prolongées de testostérone suggérant une altération des mécanismes de feedback négatif (figure 9).

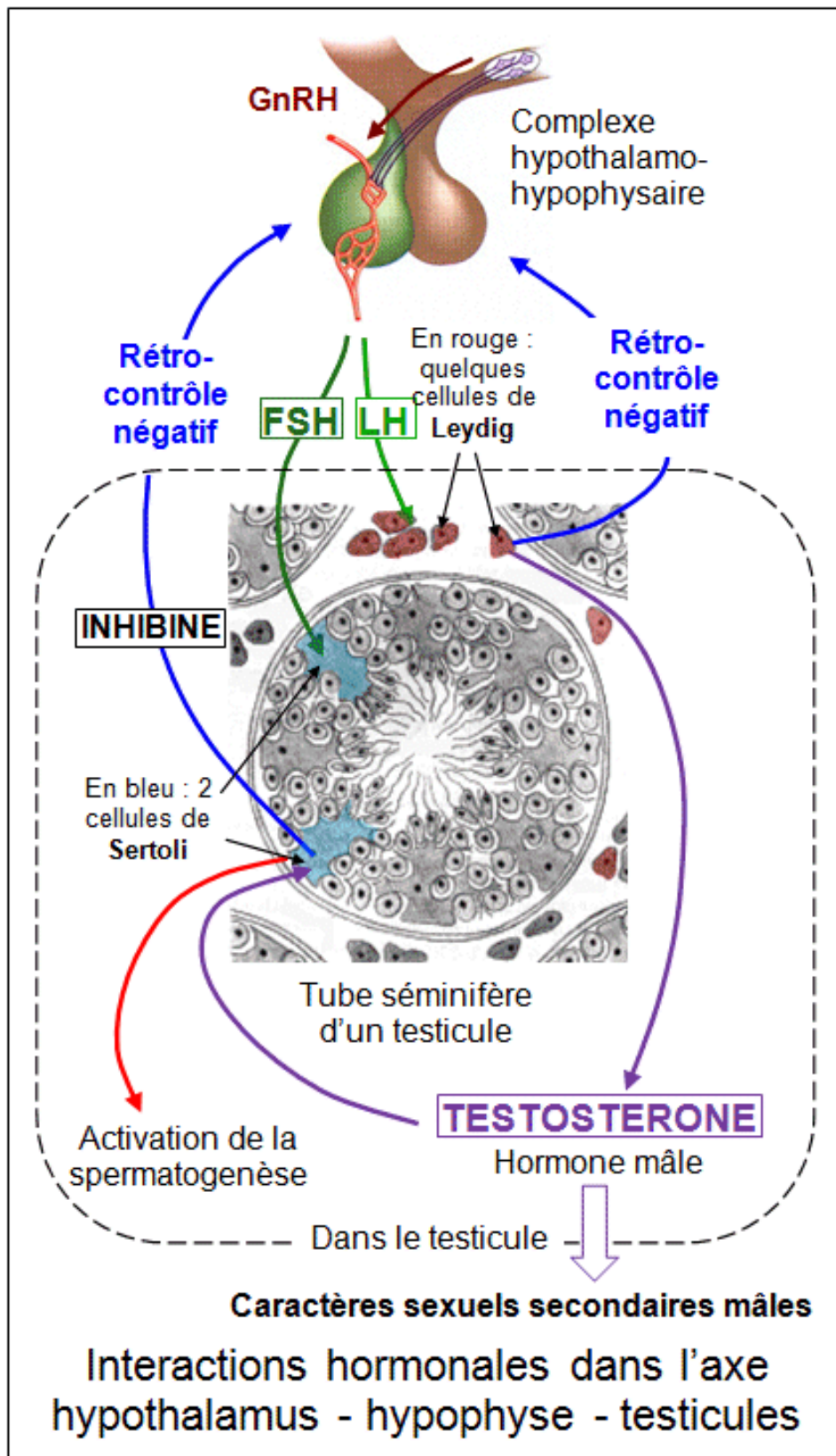


Figure 9 : Boucle de contrôle hypothalamo-hypophyso-testiculaire [88]

- Dans la série (Okada), le taux moyen de la LH était 14,8 (1,8 à 38) mUI/ml, alors que celui de la FSH était 32 (3,1 à 110) mUI/ml. 97% des patients de cette série avaient un taux élevé de FSH et/ou de LH, alors que 3% seulement avaient un taux normal [65].
- Dans quelques cas, les taux de gonadotrophines n'est que discrètement élevé. La stimulation par GnRH dont la réponse est toujours conservée démasque alors une riposte franche.

Chez les klinefelteriens avec une gynécomastie, l'indice de masse corporelle est plus élevé et une diminution significative de la testostéronémie a pu être notée. Par ailleurs, le rapport œstradiol/testostérone est significativement plus élevé chez les sujets porteurs d'une gynécomastie. Ce dernier point tient aux modifications de la testostéronémie, puisque l'œstradiol ne possède aucun caractère explicatif dans l'apparition de cette hypertrophie mammaire. Comme le taux de prolactine est également le même qu'il existe ou non une gynécomastie, la responsabilité de sa présence semble uniquement reposer sur la diminution de l'hormone mâle.

L'œstradiol est en moyenne plus élevé que chez des hommes normaux mais la majorité des adultes avec SK ont des concentrations plasmatiques qui sont dans les limites de la normale. Liée à l'hypotrophie testiculaire secondaire à la destruction postpubertaire des tubes séminifères. La sécrétion sertolienne d'inhibine B et d'hormone antimullérienne (AMH) est effondrée chez la majorité des malades klinefelterien, et elles sont presque indosable [93;94]. Des études chez des patients adultes avaient montré une augmentation du taux d'œstradiol (Salbenblatt et al., 1985; Lanfranco et al., 2004; Ferlin et al., 2011). Alors que l'étude de Aksglaede et al., 2007a avait objectivé une diminution de l'œstradiol [71].



\_ Dans notre série, on a dosé la FSH et la LH chez tous les patients. La FSH a été élevée dans les 5 cas, alors que la LH a été élevée chez 2 cas (40%). Les autres dosages n'ont pas été effectués.

Le tableau 2 illustre les résultats observés dans une étude rétrospective réalisée par Lanfranco et al. qui étudie les caractéristiques cliniques et biologiques de 189 patients adultes présentant un syndrome de klinefelter confirmé par caryotype [89].

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques d'une série de 189 patients adultes avec syndrome de Klinefelter (d'après Lanfranco et al., 2004) [89]

Caractéristiques	Moyenne	Ecart type
Age	29,9	0,7
Taille (m)	1,84	0,01
Poids (kg)	84,1	1,3
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,9	0,4
Envergure (m)	1,84	0,09
Testostérone (nmol/l)	11 ,1	0,4
Testostérone (pmol/l)	120	11,1
LH (U/l)	18,7	0,5
FSH (U/l)	33,7	1,1
Œstradiol (pmol/l)	82,4	3,2
Volume bitesticulaire par échographie en ml	5,5	0,3

### 3- Bilan génétique :

- La découverte d'un corpuscule chromatinien de Barr indiquant la présence d'un chromosome X surnuméraire conforte l'hypothèse diagnostique. Sa simplicité et sa rapidité en font un examen de dépistage fiable ne comportant pas de faux positif. En revanche, l'existence de nombreux faux négatifs en atténue l'intérêt diagnostique [87].
- Bien que cliniquement et biologiquement fortement suspectée, la réalité du SK ne peut être authentifiée que par l'examen du caryotype.

- Le caryotype :

Le caryotype est le processus d'appariement et de mise en ordre des chromosomes d'un individu, qui sert à détecter les anomalies de nombre et de structures chromosomiques.

Le caryotype se fait sur deux types de cellules, les cellules à indice mitotique élevé (cellules cancéreuses, testiculaires, médullaires et trophoblastiques) et les cellules à indice mitotique diminué (les lymphocytes sanguins, les fibroblastes et les cellules amniotiques). Les lymphocytes sanguins sont mis en culture stimulés par la phyto-hémagglutinine (PHA), puis bloqués en métaphase par colchicine, après 70h de culture, qui perturbe les fuseaux mitotiques.

Par la suite, les chromosomes seront dispersés par un choc hypotonique (K Cl ou sérum hypotonique), puis fixés par la mise dans un fixateur à base d'alcool et d'acétate pendant 30 minutes à températures ambiante.

Ces chromosomes seront sujets à une technique de marquage par bandes : permettant de mettre en évidence 400 à 500 bandes constantes et caractéristiques d'une paire chromosomique donnée.

Plusieurs marquages sont utilisés notamment celui des bandes R obtenues après dénaturation thermique ménagée des chromosomes puis coloration par Giemsa.

Enfin un logiciel va permettre de classer les différents chromosomes ainsi obtenu sous un ordre de taille décroissant selon la classification international (ISNG).

Les anomalies chromosomiques sont présentes chez 7% des hommes infertiles. La fréquence des anomalies du caryotype est inversement proportionnelle au nombre de spermatozoïdes: 10 à 15% en cas d'azoospermie et 5% en cas d'oligospermie. Le syndrome de klinefelter représente environ les 2/3 des anomalies chromosomiques observées chez l'homme infertile. Le caryotype est indiqué aux hommes qui présentant soit une azoospermie non obstructive, une oligospermie sévère inférieure à un million de spermatozoïdes/ml sur plusieurs prélèvement successifs ou une numération supérieure à un million de spermatozoïdes /ml associée à des antécédents familiaux de troubles de la reproduction [44].

Les caryotypes de type 47, XXY prédominent très largement. Les formes plus complexes ou les mosaïques qui sont habituellement rattachées au SK sont notées dans environ 4% des cas [87].

Cependant, les techniques utilisées méconnaissent très probablement certaines de ces mosaïques en raison de L'exploration d'un nombre relativement faible de cellules dont l'origine est uniquement sanguine. Il est ainsi possible que les discordances observées dans la présentation clinique soient en rapport avec des mosaïques méconnues [44].

Les formules de type 46, XY/47, XXY sont les plus souvent rencontrées.

D'autres combinaisons sont également possibles [44]:

- Mos 46,XX/47,XXY ;
- Mos 46,XX/46,XY/47,XXY ;

- Mos 45,X/46,XY/47,XXY ;
- Mos 46,XY/48,XXXY.

Ces variétés concernent des formes cliniques habituellement plus atténuées, mais cette notion n'est pas toujours vérifiée.

Des formules caryotypiques sont plus rares :

- 48, XXXY ;
- mos 47, XXY/48, XXXY ;
- 48, XXYY ;
- 49, XXXXY.

Dans ces formes complexes, le tableau clinique est souvent plus sévère, marqué par la fréquence des malformations associées et l'intensité des troubles psychiatriques.

Dans notre série, l'indication du caryotype était l'azoospermie sécrétoire chez tous les patients, le caryotype a objectivé un syndrome de Klinefelter homogène 47,XXY dans 80% des cas, et la forme mosaïque mos 46,XX/47,XXY dans 20% des cas.

#### 4- IMAGERIE :

##### a) Echographie scrotale :

Une échographie du contenu scrotal est systématiquement pratiquée chez les patients azoospermes. Au cours de cet examen, on doit explorer le testicule, les épидидymes et les voies spermatiques. Le radiologue mesure le volume testiculaire. La valeur seuil pour le diagnostic d'hypotrophie testiculaire est fixée à 16ml. L'échographie testiculaire dans le bilan étiologique d'une azoospermie est d'autant plus importante qu'il a été clairement démontré qu'il existait un lien entre cancer du testicule et infertilité masculine [60]. La recherche d'une varicocèle est également

systematique. Il faut rechercher les microlithiases, les calcifications du parenchyme testiculaire et les nodules hypoéchogènes solitaires. Il peut s'agir dans ce cas d'une petite tumeur séminomateuse ou non séminomateuse, d'une tumeur à cellules de Sertoli ou de Leydig qui ont une évolution imprévisible dont le diagnostic est essentiellement histologique [95].

Une étude a été réalisée à Bicêtre chez 30 cas présentant un SK, et qui a étudié les résultats de l'échographie scrotale chez ces patients [96] :

Tous les patients présentaient une hypotrophie testiculaire importante, en moyenne 1,9 cm<sup>3</sup> par testicule. Vingt quatre patients avaient des anomalies de l'échostructure : très grossière (12 patients), multimicro ou macronodulaire (14 patients). Des microlithiases de grade 1 ont été retrouvées chez 10 patients (33%). Une exploration pour nodule hypoéchogène vascularisé dominant, avec chirurgie d'exérèse partielle a été réalisée chez 4 patients. Il s'agissait d'hyperplasie leydigienne ou de petite tumeur bénigne à cellule de Leydig [96].

Dans notre série, l'échographie scrotale a été réalisée chez 4 patients, elle a objectivé des testicules intra scrotales atrophiés et homogènes chez 3 cas, alors que chez le quatrième patient elle a objectivé une cryptorchidie unilatérale gauche, le bilan a été complété par une échographie abdominale qui a pu situer le testicule en intra abdominal.

#### b) Echographie transrectale :

Cet examen n'a pas de place dans le diagnostic des azoospermies sécrétoires.

Elle est indiquée en cas d'azoospermie ou d'oligospermie sévère avec hypospermie quand les déférents sont palpables et les testicules de volume normal. Elle est indiquée surtout lorsqu'on suspecte chez l'azoosperme une cause

excrétoire, elle permet donc de s'assurer de la présence d'une obstruction ou une malformation des voies séminale [44].

Pour les patients qui présentent une suspicion d'atteinte des voies séminales profondes. Une étude échographique du carrefour prostatovésiculodéférentiel est réalisée par voie endorectale [96].

### c) Imagerie par résonance magnétique :

La réalisation de cet examen se conçoit lorsqu'une malformation urogénitale complexe est suspectée par l'échographie. Cela se traduit généralement par la découverte de structures canalaire très dilatées que même un opérateur averti a du mal à étiqueter malgré une analyse échographique précise [38].

En outre, cet examen permet de visualiser les canaux déférents sur l'ensemble de leur trajet pelvien, donc de diagnostiquer d'éventuelles agénésies sur des portions non accessibles à l'examen clinique [38].

L'IRM aide alors à reconnaître les structures en rétention, à faire le point sur les structures absentes, permettant ainsi de poser le diagnostic étiologique de l'infertilité (sténose ou agénésie des voies spermatique) nécessitant une prise en charge chirurgicale.

Les anomalies que l'IRM peut mettre en évidence sont d'abord les sténoses inflammatoires des voies séminales, les agénésies uni ou bilatérales des canaux déférents, cette malformation peut être associée à une agénésie des vésicules séminales. On peut avoir aussi des malformations syndromiques qui s'associent au syndrome de Kallmann de Morsier, et le syndrome de Prune-Bely. Très rarement l'IRM peut objectiver soit un kyste médian de l'utricule soit un adénocarcinome de l'utricule.

Dans notre série, aucun de nos patients n'a bénéficié de l'IRM vu qu'il n'y avait pas de suspicion de malformations urogénitales à l'échographie scrotale.

## E- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL:

Les infertilités sécrétoires se traduisent par des oligozoospermies plus ou moins sévères ou des azoospermies, et elles sont dues à une atteinte de la spermatogénèse. Le bilan hormonal est perturbé, en rapport avec un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique avec, comme principaux signes, bien qu'inconstants, une FSH augmentée et une inhibine B diminuée. La biochimie séminale est normale ou montre des marqueurs globalement diminués en cas d'hypogonadisme [97].

Les causes de l'azoospermie sont d'origines diverses.

### a) Les azoospermies sécrétoires non génétiques:

Antécédent de pathologie testiculaire :

Toute séquelle de pathologie testiculaire peut retentir sur la spermatogénèse et être ainsi à l'origine d'une oligozoospermie sévère, voire d'une azoospermie.

- Torsion du testicule :

Il s'agit en réalité d'une torsion du pédicule spermatique. Elle est liée à une anomalie congénitale de fixation du pôle inférieur du testicule à la face profonde du scrotum, permettant ainsi une rotation possible autour de l'axe du cordon spermatique. L'artère spermatique se trouve alors comprimée, entraînant une ischémie du testicule. C'est une urgence urologique. Le traitement est chirurgical et la détorsion doit être faite dans les 6 premières heures pour éviter des lésions testiculaires irréversibles. La torsion du testicule survient à tout âge, mais elle est plus fréquente chez le nouveau-né et à l'adolescence. Un diagnostic différentiel est l'orchépididymite, mais elle survient chez des patients plus âgés. Un échodoppler en urgence peut alors éviter une exploration chirurgicale s'il montre de manière indiscutable une bonne vascularisation du testicule. Sinon l'exploration chirurgicale s'impose au moindre doute [98].

- Tumeur testiculaire :

Il s'agit de la première cause de cancer chez des hommes jeunes, survenant souvent chez des patients présentant des antécédents de cryptorchidie, ce qui est déjà un facteur d'infertilité en soi. Il peut également y avoir des facteurs endocriniens qui altèrent la spermatogénèse : déficit hormonal primaire ou secondaire, élévation de beta human chorionic gonadotropin ( $\beta$ hCG), de LH, voire d'alphafoetoprotéine. Il peut également y avoir des facteurs immunologiques car ces patients présentent souvent des anticorps anti spermatozoïdes avant l'orchidectomie. Bien évidemment, le retentissement du traitement qu'il s'agisse d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie peut être délétère pour la fertilité d'où la nécessité de cryopréserver des gamètes avant toute thérapeutique chez ces patients. L'altération de la fertilité après traitement anticancéreux est variable et les effets de la chimiothérapie et de la radiothérapie dépendent des molécules utilisées, de la localisation de la surface irradiée, de la dose, de l'intensité, de la voie d'administration (voie orale ou intraveineuse), de la pathologie, de l'âge [98].

- Orchite, épидидymite :

Une orchite ourlienne survenue après la puberté entraîne une atrophie testiculaire irréversible. Le tropisme glandulaire du virus peut se localiser uniquement sur les testicules sans atteinte des parotides, se manifestant par une orchite isolée. Une localisation strictement épидидymaire sans atteinte testiculaire a également été décrite, entraînant dans ce cas une altération de la qualité spermatique, mais pas d'azoospermie. D'autres germes ayant un tropisme épидидymotesticulaire peuvent également affecter la fertilité (brucellose, lèpre, tuberculose *Escherichia coli*, etc.) [99].



- Cryptorchidie :

C'est une anomalie de migration testiculaire fréquemment retrouvée chez les patients infertiles. Elle survient chez 2 % à 3 % des nouveau-nés mâles et touche environ 30 % des nouveau-nés prématurés, avec des testicules localisés dans la cavité abdominale ou au niveau du canal inguinal. Elle peut être unilatérale dans 60% à 80 % des cas ou bilatérale dans 20 % à 40 %. Cliniquement, lorsque les bourses sont vides, le testicule pouvant être palpé en prépubien, dans le canal inguinal ou à l'orifice inguinal profond. Non palpé, il peut également être intra-abdominal, voire absent. Les testicules cryptorchides sont souvent normaux à la naissance, mais des altérations histologiques apparaissent fréquemment dès la première année de vie. L'incidence du cancer testiculaire chez l'adulte est alors accrue de 20 % à 40 % et l'altération de la spermatogenèse peut aller d'une atteinte modérée à l'azoospermie avec syndrome de Sertoli « Cell Only ». Une origine génétique est fortement suspectée car la descente testiculaire est sous la dépendance d'un certain nombre de gènes dont la mutation entraînerait une cryptorchidie : INSL3 (facteur insulino semblable 3) et son récepteur LGR 8 (récepteur de la relaxine), AMH (anti-mullerian hormone) et son récepteur de type II, androgènes et leurs récepteur aux androgènes [98].

Cause vasculaire :

La varicocèle est un syndrome anatomique de varices intrascrotales très fréquent présent chez 25% à 40% des hommes venant consulter pour l'infertilité contre environ 10% à 15% des hommes dans la population générale. La varicocèle est le plus souvent gauche pour des raisons anatomiques. C'est une affection bénigne, le plus souvent congénitale, mais, en cas de varicocèle acquise chez un adulte de 50-60 ans, il faut toujours penser à un envahissement de la veine rénale gauche et rechercher un cancer du rein sus-jacent. Le diagnostic se fait sur l'examen clinique et à l'échographie. À l'examen clinique, on retrouve une dilatation variqueuse du

cordon parfois visible. À la palpation, il existe une tuméfaction scrotale turgescente en poussée glotte fermée (manoeuvre de Valsalva) ou à la toux et qui disparaît en décubitus. Parfois, le patient peut se plaindre de pesanteurs scrotales, de douleurs scrotales aiguës augmentées ou déclenchées à l'effort [99].

La varicocèle altère la spermatogénèse par augmentation de la température à l'intérieur du scrotum, mais probablement aussi par l'existence d'anomalies de la microcirculation testiculaire. L'altération du sperme dans ce cas touche la numération avec une oligozoospermie sévère, voire une azoospermie et la morphologie avec des têtes amincies (syndrome de McLeod). Les paramètres spermatiques peuvent être améliorés après embolisation par radiologie interventionnelle [99].

Cause endocrinienne :

Les troubles endocriniens ou hormonaux ne représentent qu'une faible part, de l'ordre de 2 % à 5 % des cas d'infertilité masculine.

- Hypogonadisme hypergonadotrope : Il est défini par une élévation des gonadotrophines chez un patient hypogonade. Chez le garçon, il s'agit soit d'une agénésie des gonades (constatée à l'examen clinique), soit de la conséquence d'une atteinte des gonades (radiothérapie ou chimiothérapie).

- Hypogonadisme hypogonadotrope : Il s'agit souvent d'un diagnostic posé lors d'un bilan pour retard pubertaire. Les hypogonadismes hypogonadotropes se caractérisent par un taux plasmatique faible de testostérone associé à des taux faibles de gonadotrophines LH et FSH. L'hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique congénital est caractérisé par une absence ou une maturation incomplète sexuelle à l'âge de 18 ans, avec micropénis et/ou cryptorchidie, des taux abaissés de gonadotrophines circulantes et de testostérone, sans autre anomalie de l'axe hypothalamohypophysaire. Il s'agit d'un défaut de sécrétion et/ou d'action du GnRH (gonadotropin releasing hormone) hypothalamique. Il peut s'accompagner

d'une anosmie ou d'une hyposmie liées à une hypoplasie des bulbes olfactifs caractéristique du syndrome de Kallmann. Les traitements par GnRH pulsatile ou par gonadotrophines restaurent souvent une puberté normale et une fertilité, tandis que le traitement par androgènes induit une virilisation. Les facteurs prédictifs de récupération d'une spermatogenèse chez ces patients sont l'intensité du déficit gonadotrope, la taille et la trophicité testiculaire, ainsi qu'un taux d'inhibine B effondré. Un antécédent de cryptorchidie, anomalie survenant fréquemment chez ces patients, est un facteur péjoratif. En cas de spermatogenèse recouvrée chez ces patients, il est nécessaire de cryoconserver les gamètes pour une utilisation ultérieure en AMP et permettre ainsi d'interrompre un traitement par gonadotrophines cher et fastidieux [100].

- L'hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique acquis est une situation clinique devant laquelle il faut d'emblée évoquer une origine tumorale hypothalamohypophysaire (la cause la plus fréquente étant l'adénome à prolactine) ou un processus infiltratif hypothalamohypophysaire, ce qui justifie la réalisation systématique d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) de la région. Il peut également avoir une origine médicamenteuse (neuroleptiques, antidopaminergiques, œstrogènes à fortes doses), hématologique (leucémies), métabolique (hémochromatose), infectieuse, liée à une hydrocéphalie ou encore inflammatoire, liée à une maladie systémique (sarcoïdose, histiocytose) [100].

b) Azoospermies sécrétoires génétique:

Elles restent souvent inexplicables en raison du très grand nombre de gènes impliqués dans la spermatogenèse. Le caractère séquentiel de cette dernière fait que toute anomalie d'un gène interrompant le processus de division et de maturation des cellules germinales aboutit à un phénotype unique, la diminution ou l'arrêt de la production de spermatozoïdes. Il est donc important que des corrélations génotype-

phénotype strictes puissent être établies, notamment lors de l'interprétation des biopsies testiculaires chez l'homme, pour faire la liaison avec certains modèles animaux d'infertilité dans lesquels un gène d'intérêt précis a pu être incriminé [30]. En dehors des rares cas où le phénotype spermatique suggère un défaut génétique particulier (en cas d'anomalie de structure caractéristique des spermatozoïdes, comme les anomalies des bras de dynéine dans le syndrome de Kartagener), le bilan génétique de ces patients se résume à la recherche des causes les plus fréquentes, à savoir les causes chromosomiques et les anomalies du chromosome Y (tableau 3) [101].

Tableau 3: Génétique et infertilité masculine [101]

Diagnostic clinique	Tests génétiques	Défauts les plus fréquents	Incidence
Absence congénitale des canaux déférents (ABCD)	Mutations <i>CFTR</i>	DF 508, R117H	66 %
Azoospermie non obstructive	Caryotype Microdélétions du chromosome Y	47,XXY AZFa, AZFb, AZFc	15-30 % 10-15 %
Oligozoospermie sévère (< 5 M/ml)	Caryotype  Microdélétions du chromosome Y	47,XXY  Translocations chromosomiques AZFb partielle, AZFc	1-2 %  0,2-0,4 %  7-10 %

- Anomalies des gonosomes :

Le caryotype 47,XXY est la deuxième cause fréquente d'anomalies gonosomiques après le syndrome de Klinefelter. Si la plupart de ces hommes sont fertiles, la fréquence de cette anomalie est cependant quatre fois plus élevée chez les sujets infertiles que dans la population générale. La question se pose alors de savoir pourquoi seulement certains individus 47,XXY présentent des problèmes de

fertilité. Pour les formes mosaïques, plusieurs hypothèses ont été posées pour expliquer l'infertilité chez ces patients. Notamment l'appariement des gonosomes et la formation du corpuscule XY. Des études en FISH ont montré que la majorité des spermatozoïdes produits par ces hommes ont un caryotype équilibré, ce qui suppose soit l'élimination systématique de l'Y surnuméraire pendant la méiose, soit la dégénérescence des cellules anormales. À l'heure actuelle, il n'a pas été montré de risque accru pour la descendance de ces patients 47,XYY [98].

La formule chromosomique 46,XX est observée chez environ un homme sur 20 000 et chez environ 0,9 % des patients azoospermiques. Dans la grande majorité des cas, le gène SRY est présent, suite à la translocation d'une portion du bras court du chromosome Y. Ces patients présentent une hypotrophie testiculaire et sont stériles par absence de cellules germinales. Dans quelques rares cas, le gène SRY est absent, le phénotype résulte alors de l'atteinte d'un autre gène, impliqué dans la cascade du déterminisme sexuel entraînant la formation du testicule.

- Anomalies de structure chromosomique:

Les translocations chromosomiques sont retrouvées avec une fréquence huit à dix fois supérieure chez les hommes infertiles, qu'il s'agisse de translocations entre chromosomes acrocentriques ou translocations robertsonniennes (fusions centriques) ou de translocations réciproques. Le processus d'inactivation des chromosomes transloqués ne se ferait que dans un pourcentage variable de cellules méiotiques, ce qui expliquerait une atteinte testiculaire parfois modérée chez certains patients et les différences observées entre sujets porteurs d'un même remaniement chromosomique dans une famille [97].

L'appariement méiotique des chromosomes transloqués peut également être altéré pour des chromosomes porteurs d'une inversion, entraînant ainsi des problèmes de fertilité, surtout si cette inversion est paracentrique, c'est-à-dire

n'incluant pas le centromère. Dans ce dernier cas, il y a formation d'un chromosome totalement anormal possédant deux centromères qui vont bloquer la cellule au moment de l'anaphase. Selon le pourcentage de cellules dans lesquelles on a des chromosomes anormales, la production de cellules germinales peut être altérée jusqu'à aboutir à une infertilité [97].

## F) TRAITEMENT:

Le traitement du syndrome de Klinefelter peut être réparti en deux principaux volets. D'un côté, l'androgénothérapie substitutive permet de corriger les symptômes d'hypogonadisme avec amélioration de la libido et des érections, de l'humeur, la force et de la masse musculaire, de la pilosité, de la densité osseuse et réduction de la fatigue et l'irritabilité. La gynécomastie ne régresse qu'inconstamment avec le traitement hormonal et nécessite souvent une intervention chirurgicale [103]. De l'autre côté, la procréation médicalement assistée a permis aux sujets Klinefelteriens, qui étaient considérés avant la découverte de ces techniques comme étant des sujets définitivement stériles, de garder les chances d'avoir des enfants.

Un soutien psycho-social du sujet Klinefelterien s'avère nécessaire en raison de leur personnalité fragile et afin de leur assurer une meilleure insertion socioprofessionnelle [104].

### 1 Le traitement substitutif par la Testostérone :

Il doit être envisagé précocement que possible entre 11 et 13 ans lorsque le taux des gonadotrophines commence à s'élever. Ainsi, l'androgénothérapie substitutive doit être mise en œuvre dès l'amorce pubertaire à des posologies prudentes et progressivement croissantes afin de ne pas hâter la maturation osseuse et ne pas menacer le pronostic statural définitif. La posologie doit se fixer pour but de maintenir les taux de testostérone plasmatique dans la normale pour l'âge concerné [105].

#### a) Le but de l'androgénothérapie :

Lorsque ce traitement est administré régulièrement, il permet chez l'adolescent d'avoir un bon développement des caractères sexuels secondaires, de prévenir la gynécomastie. Il permet aussi d'améliorer la confiance en soi, les

capacités de concentration et d'apprentissage, il permet aussi une meilleur habilité social, et une stabilité de l'humeur.

Chez l'adulte, le but de traitement est d'avoir un effet bénéfique sur la masse et la force musculaire, le but est aussi de diminuer les troubles psychologiques, d'améliorer la libido, de prévenir l'ostéoporose, et d'améliorer les fonctions cognitives grâce à la présence des récepteurs aux androgènes au niveau de l'hippocampe et du cortex temporal. Cependant il n'a aucun effet sur la gynécomastie une fois installée, ni sur l'atrophie testiculaire ni sur l'infertilité [105].

b) Les moyens thérapeutiques :

Sont nombreux et diffèrent aussi selon leur voies d'administration :

- Voie intramusculaire, injections espacées de 2 à 3 semaines.
- Voie cutanée : les patches, gel.
- Voie orale : gélules.
- Voie sublinguale

Néanmoins, le recours à la voie intramusculaire semble être le mode d'administration le plus sûr dans une population psychologiquement fragile, car elle permet une bonne observance thérapeutique, à l'opposé de la voie orale, et cutanée qui nécessitent des prises pluri quotidiennes et peuvent aboutir ainsi à un arrêt brutal de traitement [106].



Tableau 4 : Les différentes présentations de testostérone par voie intramusculaire

Nom commercial	composition	présentation	Mode d'emploi
Androtardyl*	Enanthtate de TST	Ampoule 1ml à 50,100 et 250mg	1 IM/mois
	Propionate de TST	Ampoule 1ml à 30mg	
Duratestone*	Décanoate de TST	Ampoule de 1ml à 100mg	1 IM/ Mois
	Isocaproate de TST	Ampoule de 1ml à 60mg	
Stérandyl*	Propionate de TST	Ampoule 1ml à 50mg	1 IM 1à2/mois
Testostérone retard*	Cyclo-hexa-propionate de TST	Ampoule 1ml à 100 et 200mg	1 IM/mois
Testostérone*	Heptylate de TST	Ampoule 1ml à 50,100 et 250mg	1IM/ 3 semaines

- La voie orale: fluoxymesterone commercialisée sous le nom Halotestin\*, sous forme de comprimés à 2 et 5mg.
- La voie percutané : déhydrotestostérone, commercialisée sous le nom Andractim\* sous forme de gel 5g par graduation.
- La voie perlinguale : méthyl testostérone commercialisé sous le nom de Glossostérandyl\* sous forme de glossetes à 25mg tous les jours.

c) Conduite du traitement :

La posologie est de [105]:

- Chez l'adolescent :
  - 50à 100mg de la testostérone retard toutes les 2 à 3 semaines.
  - 40 à 80mg/j en 2 à prise per os de l'undécanoate de testostérone.
  - Après traitement, les doses peuvent être augmentées pour atteindre celles de l'adulte en 3 ans cela sous surveillance régulière de l'âge osseux qui ne doit pas dépasser l'âge chronologique.

- Chez l'adulte :

- 250mg de la testostérone retard
- 120-160mg de l'undécanoate de testostérone.
- 5-10g/j de gel déhydro-testostérone.
- Les doses optimales doivent être atteintes par paliers successifs afin d'éviter le déclenchement de troubles psychiques, parfois graves.

d) La durée du traitement :

L'androgénothérapie doit être prolongée durant 3 à 4 décennies, car si les bénéfices se maintiennent occasionnellement à l'arrêt de la thérapeutique, le sevrage thérapeutique entraîne le plus souvent à la réapparition des troubles de la personnalité et l'extinction de la libido.

e) Risques et précautions liés au traitement :

- Lorsque la testostérone est administrée à des doses physiologiques, et par paliers successifs, elle ne présente pas d'effets secondaires notables, mis à part l'acné chez l'adolescent et les problèmes de l'hypertension artérielle chez l'adulte.
- Cependant, une installation brutale du traitement chez l'adolescent peut entraîner une accélération de la maturation osseuse et une soudure précoce des cartilages de conjugaison, donnant une réduction de taille définitive [106].
- Un surdosage responsable de taux supra-physiologiques peut entraîner une rétention hydro-sodée, une érythropoïèse excessive, des modifications défavorables du profil lipidique, une gynécomastie. L'hypertrophie bénigne de la prostate n'est pas une contre-indication à la supplémentation androgénique. Rien ne permet de penser que le rétablissement de taux physiologiques de testostérone élève le

risque de cancer de prostate. Les données actuellement disponibles chez l'homme hypogonadique âgé sont rassurantes et permettent d'affirmer qu'à court et moyen terme le volume prostatique n'augmente pas ou peu, qu'on ne voit pas apparaître de troubles mictionnels et que le PSA augmente peu ou pas. L'administration de doses supra-physiologiques de testostérone augmenterait le risque athérogène en diminuant les taux d'HDL. Les études sont controversées sur les risques de maladies cardiovasculaires secondaires au traitement par la testostérone. Néanmoins, en l'absence d'études à long terme sur les conséquences majeures que sont la mort coronarienne, l'infarctus du myocarde et les accidents cérébro-vasculaires, on ne peut actuellement écarter la possibilité que le traitement par la testostérone chez l'homme âgé puisse augmenter le risque de maladie cardiovasculaire [105].

- Chez l'homme hypogonadique, la substitution stimule l'érythropoïèse et augmente l'hématocrite. Le taux d'hématocrite doit être contrôlé sous traitement tous les 6 mois pendant 2 ans, puis tous les ans s'il est stable et normal. Les sujets dont l'hémoglobine est haute avant traitement doivent être surveillés très attentivement. Le taux d'hématocrite au dessus duquel le traitement doit être arrêté ou la dose réduite varie suivant les auteurs entre 50% et 55% [105]. En pratique, au-delà de 50% les doses de testostérone doivent être réduites ou la voie d'administration changée, par exemple passage de la voie injectable à la voie transdermique qui procure des taux plus physiologiques et stables. Au-delà de 52% le traitement doit être arrêté. Ces valeurs doivent encore être diminuées chez les patients très âgés ou à risque cardio-vasculaire élevé où la valeur cible se situe autour de 45% [107].

La surveillance par toucher rectal ainsi que la surveillance du PSA est indispensable car il reste possible qu'un cancer méconnu se manifeste durant le remplacement hormonal. Les critères de taux et de cinétique restent ceux utilisés de façon habituelle. Plusieurs cas de figure envisageables doivent conduire à l'avis urologique et aux biopsies prostatiques. La cinétique habituelle ne doit pas dépasser 0,75 ng/ml/an sur deux ans. On conseille la consultation urologique en vue de pratiquer des biopsies si le PSA augmente de plus de 1 ng/ml dans les 6 premiers mois de traitement ou de plus de 0,4 ng/ml/an ultérieurement. Ces recommandations n'ont pas été validées par d'autres investigateurs [108].

f) Les contre-indications :

Chez l'homme adulte, il n'existe aucune contre-indication liée à l'âge. Par contre, et en raison de leur hormono-dépendance, le cancer de prostate et le cancer du sein connu ou suspecté constituent une contre indication absolue au traitement androgène. Le cancer du sein est rare chez l'homme, mais la croissance d'un carcinome mammaire positif pour les récepteurs aux oestrogènes serait stimulée par le traitement androgène. L'androgénothérapie est contra indiquée aussi dans les cas d'insuffisance cardiaque sévère. Les études sont controverses concernant la contre indication de l'androgénothérapie dans le cas d'un carcinome hépatocellulaire. La plus extrême prudence doit donc rester de mise, comme elle doit l'être également en présence de foyers de néoplasie intra-épithéliale (PIN) sans cancer avéré à la biopsie. Les antécédents de perversion ou de crimes sexuels constituent la dernière contre-indication formelle au traitement androgène substitutif. Les autres contre-indications ne sont que relatives [105].

## 2 L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION:

Jusqu'à une date récente, la seule façon de devenir un père pour les hommes atteints de SK était par l'utilisation de l'insémination artificielle par sperme du donneur ou l'adoption. Durant les années 1990 une nouvelle technique, TESE (testicular sperm extraction), a été développée et affinée par la suite par la micro-TESE [110]. A partir de 1996, quelques équipes ont appliqué la technique d'ICSI dans les rares cas d'oligospermie ou plus généralement TESE-ICSI en cas d'azoospermie pour des patients présentant un SK homogène et ont ainsi démontré la possibilité de paternité biologique [86]. L'avènement de ces deux techniques a permis de donner aux sujets klinefelteriens l'espoir d'avoir des enfants. La TESE conventionnel est basée sur plusieurs biopsies de testicules aveugles, alors que la micro-TESE est basé sur la microchirurgie pour identifier les tubes séminifères individuels avec une spermatogenèse active. La technique micro TESE s'est révélée supérieure à TESE en vue de minimiser les dommages aux tissus testiculaire et de maximiser le taux de réussite du prélèvement de spermatozoïde [110].

### a) Bilan pré ICSI (Intracytoplasmic sperm injection) :

Pour les patients qui présentent une azoospermie sécrétoire, évoquée par un faible volume testiculaire, un taux élevé de FSH et une biochimie séminale normale, un prélèvement de pulpe testiculaire était réalisé avant l'ICSI. Ce prélèvement était analysé d'une part dans le laboratoire de biologie de la reproduction et d'autre part dans le laboratoire d'anatomopathologie, l'ICSI n'étant envisagée secondairement que lorsque l'une des deux analyses au moins permettait de retrouver des spermatozoïdes [86]. Beaucoup d'études ont discuté les mesures à prendre avant la réalisation de TESE-ICSI. Des études ont rapporté que la diminution du taux d'œstradiol peut avoir des effets positifs modérés sur les taux de récupération de spermatozoïdes chez les patients atteints d'azoospermie non obstructive [111].

Chez les patients ayant déjà reçu une androgénothérapie substitutive, des études avaient suggéré d'arrêter ce traitement pendant au moins 6 mois avant la micro-TESE [60]. D'autres options thérapeutiques se sont proposés avec inhibiteur de l'aromatase (testolactam ou Anastrozol), la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) ou de clomifène (anti œstrogène) sont souvent appliqués, mais aucun essai contrôlé [112].

Cependant, il existe une étude très récente sur 1054 hommes avec azoospermie non obstructive a montré que ni la testostérone de base ni la réponse à l'hormonothérapie préopératoire ont un effet sur la récupération globale de sperme, le taux de grossesses après ICSI ou le taux de naissances vivantes [111].

#### b) Facteurs prédictifs du succès de TESE dans le SK : [105]

Les niveaux de FSH, de l'inhibine B, et le rapport de l'inhibine B / FSH sont connus facteurs prédictifs de la fertilité chez les hommes avec caryotype normal [113], mais cela ne semble pas être le cas dans SK. En fait, une étude rapporte que même les patients avec un taux d'inhibine B en dessous de la limite de détection ont subi avec succès TESE [114]. De même, une autre étude avait signalé deux sujets KS avec spermatozoïdes mobiles dans leur éjaculat (l'un des patients a eu un enfant spontanément); les deux avaient un taux indétectable d'inhibine B et un taux de FSH très élevés, ces taux ne sont pas différents des taux de patients klinefelteriens atteints d'azoospermie persistante [115].

Plusieurs auteurs ont montré que l'âge à TESE pourrait influencer sur l'issue du TESE chez les patients Klinefelter [105]. Ceci est concordant avec le concept de dégradation progressive des spermatogonies. Ainsi une étude basée cas témoins, avait rapporté la baisse de la spermatogenèse avec le vieillissement chez les hommes Klinefelteriens [116]. En outre, une étude avait révélé une valeur prédictive positive du volume des testicules et des niveaux de testostérone pour la réussite de

la TESE, mais cette association n'a pas été confirmée dans d'autres études [105]. Dans l'étude de Ramasamy et al., la concentration sérique de testostérone et le ratio testostérone-œstradiol après un traitement médical préopératoire étaient plus élevés chez les hommes chez qui des spermatozoïdes ont été trouvés par rapport aux hommes chez qui aucun spermatozoïde n'a été trouvé [61].

Les hommes avec un faible taux de testostérone de base, qui ont répondu au traitement médical avec une testostérone résultante  $> 8.7\text{nmol/l}$  ( $250\text{ng/dl}$ ) avaient une chance plus élevée de récupération de spermatozoïdes que les hommes qui n'avaient pas répondu au traitement [117]. L'âge du patient est le seul facteur pronostique conforme à la réussite TESE dans SK. Cependant, les résultats actuels se contredisent et aucun paramètre n'a été identifié à ce jour.

c) l'extraction testiculaire des spermatozoïdes (TESE):

La TESE est la plus invasive des procédures chirurgicales pour la récupération des spermatozoïdes. Elle est généralement effectuée lorsque l'évaluation nous démontre une absence de spermatogenèse (absence totale de spermatozoïdes dans l'éjaculat – sans qu'un blocage soit reconnu).

La TESE est faite au bloc opératoire, sous anesthésie générale. Le chirurgien (urologue) fera une petite incision dans le scrotum et exposera le testicule. Un microscope sera alors utilisé pour observer le tissu du testicule, afin de tenter de découvrir des régions où la spermatogenèse (production de spermatozoïdes) peut se produire. Si une telle région est observée, de petits échantillons de tissus seront excisés et remis au biologiste (figure 9). Ce dernier fera des recherches dans le tissu et isolera des spermatozoïdes viables. Les spermatozoïdes retrouvés pourront ensuite être utilisés pour fertiliser des ovules à l'aide de l'ICSI.

Vu le caractère invasif de la TESE, on opte à la micro-TESE car elle est conservatrice du tissu testiculaire car le prélèvement est guidé par microscope. En

bref, les testicules sont largement ouvertes dans un plan équatorial, après une microdissection est réalisée avec l'examen de la morphologie des tubules séminifères l'aide d'un microscope opératoire. Les tubes séminifères agrandies seront sélectionnées, enlevées et la présence ou l'absence de spermatozoïdes seront évalués dans la salle d'opération par un biologiste [118].

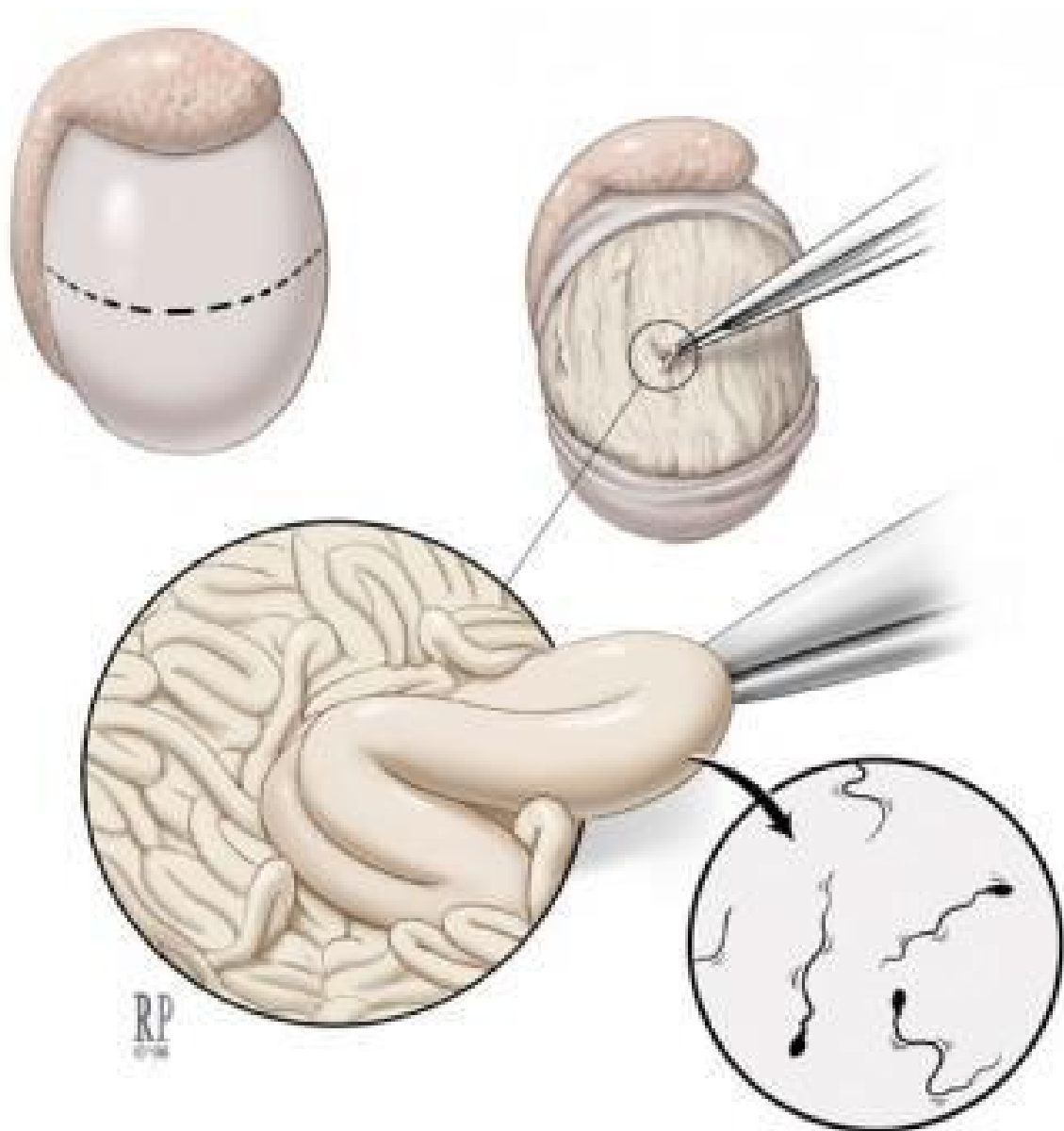


Figure 9 : Extraction chirurgicale de spermatozoïdes sous microscope opératoire en cas d'azoospermie sécrétoire



d) La cryoconservation des spermatozoïdes:

L'évolution de technique de la procréation médicalement assisté a changé le pronostic de fertilité chez le SK. Mais le problème qui se pose, c'est la dégradation accrue du capital de cellules germinales à l'âge adulte, et donc lorsque ce traitement rentre en considération à cette période de vie, le testicule est presque atrophié. Des études étaient menées pour comparer les résultats de fertilisation avec des spermatozoïdes frais par rapport à celle de spermatozoïdes cryoconservés. Pour la série de Shiff, le taux de réussite de TESE-ICSI était de 85% avec spermatozoïdes frais pour 58% avec spermatozoïdes cryoconservés. Cependant, Freidler et al., ont trouvé que la fertilisation par des spermatozoïdes cryoconservés était un peu diminuée par rapport à celle obtenue par des spermatozoïdes frais [119,120]. D'après ces résultats, il semble que le recours à la congélation des spermatozoïdes à l'âge péripubertaire pourrait augmenter les chances de paternité chez les sujets klinefelteriens.

e) Succès de l'extraction testiculaire de spermatozoïdes (TESE) :

Le succès de TESE-ICSI pour les hommes avec un syndrome de Klinefelter homogène et ayant donné des enfants normaux a été signalée en 1997 [119]. Depuis ce temps, plusieurs groupes ont publié des rapports de cas [120,121] et de petites séries des résultats positifs de la grossesse combinant ces techniques [119]. On pense que le traitement de l'infertilité des hommes atteints du syndrome de Klinefelter peut être limité par le faible volume des testicules, la vaste sclérose tubulaire, et la FSH élevée généralement constaté pour ces hommes. Des études réalisées sur des séries comportant des patients atteint de syndrome de klinefelter homogène 47,XXY pour évaluer le taux de réussite de la TESE. Ces patients ont subi une tentative simultanée de TESE et d'une injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI). Pour les résultats de ces études, ils ont inclus trois cas de

syndrome de Klinefelter mosaïque, car le taux de réussite n'était pas meilleur que celui des SK homogènes. Le tableau 5 résume les résultats de succès de TESE dans quatre séries [119].

Tableau5 : Résultats de la TESE [119]

Série	Age moyen	FSH (UI/l)	N° de TESE	% de TESE réussi
Freidler [120]	28,7	38,3	12	41,7
Levron [121]	Non rapporté	26,1	20	40
Vernaev [122]	29,5	31,2	50	48
Schiff [119]	32,6	33,2	54	72

D'autres groupes ont travaillé sur des hommes ayant le même âge et un taux sériques de FSH légèrement élevé, avec un succès de récupération des spermatozoïdes testiculaires allant de 40 à 48%. Le taux global de grossesses cliniques rapportés variait de 33 à 50% en petite série [119]. Le taux de succès de TESE dans cette série était 69%. Les données de la série de Schiff et al., suggèrent un taux de réussite de TESE légèrement par rapport à l'étude suscitée. La réalisation de l'ICSI a été entamé dans la série de Schiff une fois les spermatozoïdes ont été identifiés, 56% des tentatives d'ICSI avait abouti à une grossesse [119].

Une expérience préalable avec TESE chez les hommes atteints d'azoospermie non obstructive avait rapporté des taux de prélèvement de spermatozoïdes aussi bas que 30%. La sous-population de patients atteints d'azoospermie non obstructive secondaire à un syndrome de Klinefelter incluses dans la série de Schiff et al., avait identifié des spermatozoïdes dans 72% des tentatives de TESE. Cela se compare favorablement avec le taux de récupération global de spermatozoïdes chez les hommes atteints d'azoospermie non obstructive dans le centre Weill Cornell de New York qui atteint 58% [119]. La plus grande série déjà avait rapporté des taux de

prélèvement de spermatozoïdes avec TESE sur les hommes atteints du syndrome de Klinefelter de seulement 40 - 48% [120, 121, 122].

Les taux de prélèvement de spermatozoïdes élevés dans la série de Schiff et al pourraient être dus au traitement médical, qui a précédé la TESE, avec des inhibiteurs de l'aromatase, l'utilisation de la technique chirurgicale plus efficace de (micro-TESE), l'expérience du chirurgien, ou l'expérience de laboratoire dans l'identification des spermatozoïdes dans les tissus des hommes avec azoospermie non obstructive [123].

#### f) Résultats de TESE-ICSI

Les premières naissances vivantes saines obtenues avec extraction chirurgicale réussie de spermatozoïdes testiculaires et ICSI chez les patients atteints du syndrome de Klinefelter ont été signalés en 1998 (Palermo et al, 1998;.. Reubinoff et al, 1998) [124]. Depuis lors, plusieurs séries de cas ont été publiés (Levron et al, 2000;. Friedler et al, 2001;. Ulug et al, 2003;. Vernaeve et al, 2003;. Schiff et al, 2005;. Kyono et al, 2007) [119,124]. Il est, cependant, encore un manque de données sur l'extraction chirurgicale réussie des spermatozoïdes ainsi que des résultats de grossesse de cycles ICSI chez ces couples.

Le tableau 6 résume les résultats de TESE-ICSI dans 8 séries. [124]

Tableau 6 : Résultat de TESE-ICSI dans 8 séries

Série	N° de TESE réalisé	% de TESE réussie	N° de grossesses
Tournay et al 1999	10	40	0/4
Levron et al 2000	20	40	4/8
Freidler et al 2001	12	42	5/10
Vernaeve et al 2003	50	48	
Ulg et al 2003	11	55	2/6
Schiff et al 2005	54	72	22/39
Kyono et al 2007	17	35	7/9
Yarali et al 2009	39	56	7/18

En raison d'une éventuelle augmentation du risque accru d'avoir une anomalie du nombre de gonosome dans les spermatozoïdes des patients atteints du syndrome de Klinefelter, le DPI (diagnostic pré implantatoire) peut être offert à ces couples [125]. Une augmentation significative du risque d'anomalies a été observée chez les embryons de patients atteints du syndrome de Klinefelter (46%) par rapport à ceux des couples de contrôle de maladies liées à l'X (23%) [125]. Une augmentation significative du risque d'anomalies chromosomiques a été notée pour les chromosomes sexuels et les autosomes (chromosomes 18 et 21). En revanche, Kruse et al. (1998) ont rapporté spermatozoïdes avec des chromosome surnuméraires seulement dans 7,5% des spermatozoïdes récupérée des hommes atteints du syndrome de Klinefelter (Kruse et al., 1998) [126]. De même, Levron et al. (2000) ont constaté que la majorité (94%) des spermatozoïdes testiculaires chez des patients atteints du syndrome de Klinefelter avait un caryotype normal [121]. Dans la série de Yarali, le taux d'embryons normaux après le DPI était de 59% chez les patients atteints du syndrome de Klinefelter, qui était concordant avec les données (54%) des Staessen et al. (2003) [124,125].

Jusqu'à présent, les études ont montré que le taux de succès de TESE-ICSI chez les sujets atteints de SK est très proche de celui des sujets atteints d'azoospermie sécrétoire avec caryotype normale. Le DPI réalisé dans quelques études, ne semble guère un facteur qui influe ce taux de réussite, ce qui peut expliquer que beaucoup d'équipe n'ont pas recours au DPI avant la réalisation de l'ICSI [124].

## G Pronostic :

Le syndrome de klinefelter constituait un vrai handicap pour les patients qui en aient atteint. D'abord vu les conséquences de l'hypogonadisme secondaire à ce syndrome, et vu les problèmes de fertilité qui peuvent influencer la vie conjugale de ces patients.

Grace à l'androgénothérapie, les sujets klinefelteriens adolescents peuvent avoir un développement presque normal des caractères sexuels secondaires, surtout si le traitement est instauré à un âge précoce (11 à 13 ans). Chez l'adulte, ce traitement hormonal permet d'améliorer la libido ainsi que la masse musculaire. Il permettra aussi de diminuer les troubles psychiatriques ce qui donnera une chance au klinefelterien de mener une vie normale [105].

Jusqu'à une date récente, les sujets atteints de syndrome de klinefelter étaient considérés comme étant définitivement infertiles. Mais l'avènement des techniques de procréation médicalement assistée (TESE-ICSI) a redonné à ces patients une chance de paternité. Grace aux efforts fournis par plusieurs équipes, le taux de succès de la TESE-ICSI a pu atteindre 60% dans quelques séries. Ces résultats prouvent que les sujets klinefelteriens gardent un pronostic favorable de fertilité [119]. Ces taux de réussite peuvent être influencés par plusieurs facteurs, notamment la dégradation accentuée des cellules de la lignée germinale à l'âge adulte, ce qui diminue les chances de retrouver des spermatozoïdes lors de la TESE. Le recours à la cryoconservation des spermatozoïdes prélevés à un âge précoce reste une option très importante, ce qui peut renforcer le pronostic favorable de fertilité chez ces patients.

**CONCLUSION**

L'infertilité masculine est une affection handicapante pour le couple surtout lorsqu'elle est d'origine non obstructive (sécrétoire).

Le syndrome de klinefelter est une cause importante des azoospermies sécrétoires et constitue environ 4,4%. Il s'agit d'une aberration chromosomique caractérisée par la présence d'un chromosome X surnuméraire donnant au caryotype une formule chromosomique classique : 47,XXY.

Le diagnostic est évoqué le plus souvent à la puberté devant des signes cliniques évocateurs. Parfois, il n'est posé qu'à l'âge adulte ou le tableau clinique devient évident, ou à l'occasion d'un bilan d'infertilité.

Le caryotype constitue l'examen clé pour confirmer le diagnostic, il met en évidence la formule classique dans plus de 90% des cas, alors que dans le reste des cas, il s'agit des formules dites mosaïques.

Le traitement palliatif permettant d'améliorer les symptômes secondaires à l'hypogonadisme. Il repose sur l'androgénothérapie.

Actuellement, l'évolution de la procréation médicalement assistée a permis de donner au sujets klinefelterien l'espoir d'avoir des enfants. Ainsi le recours à la TESE ou la micro-TESE associée à l'ICSI a permis aux sujets klinefelteriens, qui étaient considérés auparavant infertiles, d'avoir un pronostic de fertilité très favorable. Mais la contrainte éthique constitue un énorme obstacle empêchant la diffusion de ces techniques, ainsi que le risque de transmettre la maladie à leurs enfants.

La prise en charge multidisciplinaire est nécessaire pour garantir aux patients un pronostic favorable.

**[ RESUME ]**



## L'INFERTILITE MASCULINE ET LE SYNDROME DE KLINEFELTER

### A PROPOS DE 5 OBSERVATIONS

Mots clés : Azoospermie sécrétoire, Syndrome de Klinefelter, Caryotype, Procréation médicalement assistée. TESE, ICS.

#### RESUME :

**Objectif:** Le syndrome de klinefelter est l'une des causes importantes de l'infertilité sécrétoire, qui met en jeu le pronostic de la fertilité des patients. Notre travail vise à préciser les caractéristiques cliniques et paracliniques ainsi que les particularités de la prise en charge de cette pathologie.

**Matériel et méthodes:** Nous avons recueillis rétrospectivement les dossiers médicaux de cinq patients pris en charge pour infertilité au service d'urologie et de Génétique du CHU Hassan II de Fès entre 2009 et 2011. Pour chaque dossier, Nous avons recueilli rétrospectivement les données épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques.

**Résultats :** Nous avons identifié 5 dossiers médicaux. Tous nos patients étaient mariés, 1 entre eux avait un antécédent d'appendicectomie. L'âge moyen était 37,75 ans. Le diagnostic a été porté par l'intermédiaire du caryotype qui a révélé la formule homogène dans 80% des cas. On a proposé à tous nos patients un traitement par androgénothérapie.

#### **Conclusion :**

Le syndrome de klinefelter est une cause fréquente de l'infertilité masculine sécrétoire. Le diagnostic positif repose sur le caryotype. Sa prise en charge est multidisciplinaire et la procréation médicalement assistée détermine le pronostic de fertilité des patients.

## MALE'S INFERTILITY AND KLINEFELTER SYNDROME

### REPORT OF FIVE OBSERVATIONS

Keywords : Secretory azoospermia; klinefelter syndrome; karyotype; medically assisted procreation. TESE, ICSI

Summary:

**Objective** : Klinefelter syndrome is a major cause of secretory infertility, which involves the prognosis of patients fertility. Our work aims at specifying the clinical and investigational characteristics as well as therapeutic management of this pathology.

**Material an methods**: We analyzed the medical files of patients managed for infertility in the department of urology of the teaching hospital Hassan II of Fes between 2009 and 2011. For every patient, we specified the epidemiological, clinical, investigational and therapeutic characteristics.

**Results**: We identified five medical files. All patients were married, one of them had a history of appendectomy. The mean age was 37.75 years. The diagnosis was made through the karyotype that showed homogeneous formula in 80% of cases. Was proposed to all our patients treated with androgen.

**Conclusion**: Klinefelter syndrome is a common cause of male secretory infertility. The diagnosis is based on the karyotype. Its management is multidisciplinary and medically assisted procreation determines the prognosis of fertility patients.

## العقم الذكري و متلازمة كلاينفلتر

### بصدد 5 ملاحظات

الكلمات الأساسية : فقد النطاق الافرازي؛ متلازمة كلاينفلتر؛ النمط النووي؛ المساعدة

الطبية للإنجاب.

### الملخص:

#### **الهدف:**

تعتبر متلازمة كلاينفلتر من أهم أسباب العقم الإفرازي، والتي تؤثر بشكل كبير على القدرة الإنجابية للمريض. من خلال هذا العمل أوضحنا التغيرات السريرية، المختبرية والعلاجية لهذه المتلازمة.

#### **الوسائل و الطرق:**

قمنا بدراسة تحليلية لملفات طبية للمرضى المعالجين من العقم في قسم المسالك البولية في المركز الإستشفائي الجامعي الحسن الثاني في فاس بين عامي 2009 و 2011. لكل حالة، أوضحنا التغيرات السريرية، المختبرية والعلاجية.

#### **النتائج:**

من خلال دراستنا للملفات الخمس، خلصنا إلى أن معدل السن لدى المرضى كان في حدود 37.75 سنة، وأن التشخيص المرضي يعتمد أساسا على النمط النووي، والذي كشف عن نمط متجانس في 80% من الحالات. كما أنه عرض على جميع المرضى العلاج الهرموني.

#### **خلاصة:**

تعتبر متلازمة كلاينفلتر من أهم أسباب العقم الإفرازي. و يعتمد التشخيص على النمط النووي. كما أن العلاج متعدد الإختصاصات بالإضافة إلى المساعدة الطبية للإنجاب هي من تحدد وبشكل كبير القدرة الإنجابية للمريض.

# **BIBLIOGRAPHIE**

- [1]: L.Refabret, S.Langlais : Pédiatrie (Ellipses), collection préparation au concours, 1994, p:95,97.
- [2]: Rouvière (H)., Delmas (A)., (1992).Anatomie humaine, descriptive topographique et fonctionnelle.Tome 2-Tronc. 13eme édition. Paris; Milan; Barcelone Bonn;Masson 1992:564-96
- [3] : A. Bouchet; Anatomie topograpique, descriptive et fonctionnelle de l'abdomen, le région rétro péritonéale, le petit bassin, 1995. P 2377-2380.
- [4]: CABROL (C)., KALHE (W)., LEONHARDT (H)., PLATZER (W)., (1979) Anatomie 2 viscères H\_LEONHARDT;Edition française p: 264-281
- [5]: Jacques.H., Luc.C., Véronique.P., Hubert.G. Exploration clinique et paraclinique du testicule. EMC - Urologie 1997:1-0 [Article 18-601-C-10].
- [6]: Setchell BP. The Mammalian testis. Reproduction Biology Handbook Finn CA, Paul Elek, 1978 : 1-450.
- [7]: Schaison G, Bouchard P, Mahoudeau J, Labrie F eds. Médecine de la reproduction masculine. Paris : Flammarion-Médecine-Sciences, 1984 : 40-50.
- [8] Clermont Y. Schaison G, Bouchard P, Mahoudeau J, Labrie F eds Spermatogenèse et épithélium séminifère. In :. Médecine de la reproduction masculine. Paris : Flammarion-Médecine-Sciences, 1984 : 40-50.
- [9] Matthew S. Wosnitter and Darius A. Paduch MD. American journal of medical genetic part C (Seminars in in medical genetic); 163 c; 16-26; 2013.
- [10] Imbeaud S, Carré-Eusébe D, Rey R, Belville C, Josso N, Picard JY. Molecular genetics of the persistent mullerian duct syndrome: a study of 19 families. *Hum Mol Genet* 1994 ; 3 : 125-131
- [11] Imbeaud S, Carré-Eusébe D, Rey R, Belville C, Josso N, Picard JY .Molecular genetics of the persistent mullerian duct syndrome : a study of 19 families. *Hum Mol Genet* 1994 ; 3 : 125-131.

- [12]: Skinner MK, Fritz IB Testicular peritubular cells secrete a protein under androgen control that modulates Sertoli cell functions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985 ; 82 : 114-118
- [13]: JP Bailleul, B Mauroy. Anatomie du testicule, des voies spermatiques et des bourses. EMC - Urologie 1991:1-0 [Article 18-600-A-10].
- [14] TOBELEM G. Physiologie de la prostate. In: Arvis G ed. Andrologie II. Maloine. Paris. 1989 ; pp 893-905
- [15]: GRIZARD G., JIMENEZ C. Les examens du sperme dans l'exploration de la fertilité masculine. *Prog. Urol.*, 1997, 7 : 496-504.
- [16]: SEIFER I., FELLOUS M., BIGNON Y.J. Causes génétiques de l'infertilité masculine. *Ann. Biol. Clin.*, 1999, 57 (3) : 301-330.
- [17]: PONTONNIER F., MANSAT A., MIEUSSET R., BUJAN L. Infertilité masculine. EMC, 1999, 740 A10.
- [18]: DADOUNE J-P. Spermatogenèse : contrôle endocrine et régulation intragonadique. *Reproduction Humaine et Hormones*, 2000 XIII (2) : 119-128.
- [19]: PONTONNIER F., MANSAT A., MIEUSSET R., BUJAN L. Infertilité masculine. EMC, 1996, 18-603-A-20.
- [20]: Meeker JD., Godfrey -B.L., Hauser R., Relationships between serum hormone levels and semen quality among men from an infertility clinic. *J androl*;2007;28 : 397-406
- [21]: LEJEUNE H., SANCHEZ P., SAEZ J-M. L'inhibine A et l'activine A recombinantes augmentent la réponse stéroïdogénique à l'HCG et les ARNm du cytochrome P450 17 - hydroxylase des cellules de Leydig de Porc immatures en culture. *Ann. Endocrinol.*, 1994, 55 (4) : 12-13.
- [22] Syed V, Gerard N, Kaipia A, Bardin CW, Parvinen M, Jegou B Identification, ontogeny and regulation of an interleukin-6-like factor in the rat testis. *Endocrinology* 1993 ; 132 : 293-299

- [23] Eric Vendrely, Philippe Merviel. Stérilité et hypofertilité masculines. EMC - Endocrinologie-Nutrition 1998:1-0 [Article 10-032-E-10].
- [24] WHO, Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge : Cambridge university Press 2010.
- [25] Kolibiankis EM., Tarlatzis BC., Bontis J., Papadimas J., Spanos E., Mantanelakis S. Evaluation of Hamilton-thorn automated semen analysis system. Arch Androl. 1992; 28:213-22.
- [26] Guy L., Védrine N., exploration clinique et paraclinique du testicule. EMC. Urologie, 18-601-C-10;2008
- [27] Camparo P., Pathologie du testicule et des organes génitaux externes masculins, Paris: Elseviers; 2006
- [28] Robin G, Marcelli F, Mitchell V, Le Maître L. et al., Why and How to assess hypospermia? Gynecol obstet Fertility 2008; 36:1035-43
- [29] Young J. Hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux chez l'homme; aspects diagnostiques physiopathologiques et génétiques. Med reproduct. 2007;9:318-28.
- [30]- JALBERT P. Quel bilan génétique chez l'homme infertile?. Contracept. Fert. Sex., 1996, 24 (7-8) : 585-588.
- [31] SELVA J. Etiologies génétiques des altérations de la spermatogenèse. Reproduction Humaine et Hormones, 2000, vol. XIII (2) : 153-156.
- [32] KRAUSZ C., SIFFORI J.P., SOULEYREAU-THERVILLE N., BOURGERONT., MCELREAVY K., FELLOUS M., Contrôle génétique de la spermatogenèse: chromosome Y et infertilité masculine. Ann. Biol. Clin., 1999, 57 (3) :309-17.
- [33] BOURGERON T., BARBAUX S., McELEAVEY K., FELLOUS, M. Chromosome Y et spermatogenèse. Contracept. Fert. Sex., 1997, 25 (7-8) : 620-625.

- [34] Shabanowitz J, Pierce R, Agulnik AI, Bishop CE, et al. The HLA\*0201-restricted H-Y antigen contains a post translationally modified cysteine that significantly affects T cell recognition. *Immunity* 1997; 6: 273.
- [35] C.Krausz, M.Fellous. Chromosome Y et infertilité chez l'homme. *Ann. Endocrinol.* 2003 ;5,Cahier1,403-412.
- [36] Chandley AC et Cooke HJ. Human male fertility-Y linked genes and spermatogenesis. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1449-52.
- [37] Ruggiu M, Speed R, Taggart M,et al. The mouse Dazl gene encodes a cytoplasmic protein essential for gametogenesis. *Nature* 1997; 389: 73-7.
- [38] Geoffroy R., Florence B., Xavier L., Peers JM., Marcelli F., Rigot JM., Valérie M.: *Annales de pathologie*, EMC, 2010,30, p 182-195.
- [39] Salvenave S., Droumaguet C., Néraud B., Chanson P., Young J., Les hypogonadismes hypogonadotropes acquis. *Med reprod*; 2007;9:329-36.
- [40] Rigot JM. Le bilan clinique est déjà un facteur pronostique. *J gynecol obstet Biol reprod* 2007;36:S74-77.
- [41] Bhasin S. Approach to the infertile man. *J clin Endocrinol Metab* 2007;92:1995-2004.
- [42] Brzakowski , Lourdel A, Cabry R, Oléric M-F, Claeys C, Devaux A, Copin H, Merviel P; *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* 38 , 2009-Hors série 1-F3-F7.
- [43] Chitour S. L'infertilité au Maghreb ; site :3cetudes.com – [www.3cetudes.com](http://www.3cetudes.com)
- [44] Huyghe E, Izard V, Rigot JM, Pariente JL, Tostain J. Evaluation de l'homme infertile : recommandations AFU 2007. *Prog Urol* 2008;18;95-101.
- [45] Marcelli F, Robin G, Rigot JM. Prise en charge de l'infertilité masculine. *Prog urol* 2009;19:260-4.



- [46] Coat C, Perrin A, Talagas M. Tetefort R, Amice.J, Valéri.A, M. De Braekeleer, Amice.V ; Progrès en urologie (2011) 21,946-954.
- [47] :K.Khadir, S.Habib, K.Zohair, M.Lehlou, M.Lakhdar : Syndrome de klinefelter et ulcère de jambe à propos d'un cas ; nouvelles dermatologiques (Casa), 1997,vol.16,p : 230-231.
- [48] : L.Refabert, S.Langlais : Pédiatrie (ellipse), collection préparation au concours, 1994, p :95-97.
- [49] : Gonsalves Joana, Turek. Paul.J, Shclegel Peter N, Hopps C.V., Weier J.F., Reijo P.R.A: Recombination in men with klinefelter syndrome: Reproduction (cambridge), 2005,vol.30,N°2, p:223-229.
- [50]: Aguirre D., Niesto K., Lazos M., Pena Y., Rocio., Palma I. : Extragonadal germ cell tumors are often associated with Klinefelter syndrome : human pathology,2006, vol 37,n°4, p :477-480.
- [51]: Bourgeois M., Bernazech M., Rissou J. : cytogenetic study of 257 mentally deficient patients in psychiatric hospitals : Ann. Med. Psychol (Paris), 1975 Nov,2(4): 756-82.
- [52] Smyth CM, Bremner WJ. 1998. Klinefelter syndrome. Arch Intern Med 158:1309-1314.
- [53] van den Bergh JP, Hermus AR, Spruyt AI, SweepCG, Corstens FH, Smals AG. 2001. Bone mineral density and quantitative ultrasound parameters in patients with Klinefelter's syndrome after long-term testosterone substitution. Osteoporos Int 12:55-62.
- [54] Bahillo-Curiseses MP, Fournier-Carrera M,Moran-Lopez J, Martinez-Sopena MJ.2011. Klinefelter syndrome and short stature: An unusual combination. Endocrine 39:294-295.

- [55] De Sanctis V, Ciccone S. 2010. Fertility preservation in adolescents with Klinefelter's syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* 8:178–181.
- [56] Wikstrom AM, Hoei-Hansen CE, Dunkel L, Rajpert-De Meyts E. Immunoexpression of androgen receptor and nine markers of maturation in the testes of adolescent boys with Klinefelter syndrome: Evidence for degeneration of germ cells at the onset of meiosis. *J Clin Endocrinol Metab*; 2007, 92:714–719.
- [57] Cabrol S, Ross JL, Fennoy I, Bouvattier C, Roger M, Lahlou N. 2011. Assessment of Leydig and Sertoli cell functions in infants with nonmosaic Klinefelter syndrome: Insulin-like peptide 3 levels are normal and positively correlated with LH levels. *J Clin Endocrinol Metab* 96:e746–e753.
- [58] Aksglaede L, Skakkebaek NE, Almstrup K, Juul A. 2011. Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: A Copenhagen experience. *Acta Paediatr* 100:793–806.
- [59] Terzoli G, Lalatta F, Lobbiani A, Simoni G, Colucci G. 1992. Fertility in a 47,XXY patient: Assessment of biological paternity by deoxyribonucleic acid fingerprinting. *Fertil Steril* 58:821–822.
- [60] Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*; 2005, 90:6263–6267.
- [61] Ramasamy R, Yagan N, Schlegel PN. Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. *Urology*; 2005. 65:1190–1194.
- [62]: L David, Le syndrome de Turner et de Klinefelter: Diagnostic. *La revue de praticien (Paris)*, 1994, vol. 44 N°8, p: 1123–1126.

- [63]: Ogawa Y., Yochida H. : Klinefelter syndrome; Nippon Rinsho ; 2004; vol.62 ;N°2, p :327-332.
- [64]: J.M. Limal: Syndrome de turner et de klinefelter: Diagnostic. La revue de praticien, 2000, vol.50;p :1011-1017.
- [65] H .Okada, Hitoshi.F, Noboru.T,Masanori K., Yoshihiro.O, Masato.F, Minoru.H.,Osamu M., Kazuo G., Soichi A., S. Klinefelter syndrom in the male infertility clinic. Human reproduction; vol14, n°4, pp 946-952. 1999.
- [66] Wainer R., Vialard F., Alber M., Hamou I., Gomès DM, Lédée N., Selva J., Baily M., La lettre du gynécologue. N° 355-2008.
- [67]: Gautier D., Bauducaeu. B : SK : EMC (paris) ; Glandes endocines, nutrition, 10032 e 20, vol.12, 1990,6p.
- [68]: Gautier D., Lasfargues G., Klotz F., Bernard J., Fromantin M., Le SK : reflexion à propos de 268 cas dépistés à l'occasion du service national : Bull.mem.soc. Med, Paris 1998, vol.10 ;p :121-126.
- [69] Bojesen A., Kristensen K., Neil H., Jens F., Leif M., Paul B., Peter L., Jan F., Allan F., Jean SC., Claus HG. The metabolic syndrome is frequent in klinefelter's syndrome and associated with abdominal obesity anDIABETES CARE, VOL 29, NUMBER 7, JULY 2006. 1591-1597.
- [70] Bardsley MZ, Falkner B, Kowal K, Ross JL. 2011.Insulin resistance and metabolic syndrome in prepubertal boys with Klinefelter syndrome. Acta Paediatr 100:866-870.
- [71] Aksglaede L., Link K., Giwercman A., Jørgensen N, Skakkebak NE, Juul A.47,XXY Klinefelter syndrome: Clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet ;2013,163C:55-63.
- [72] Ratcliffe S. 1999. Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. Arch Dis Child 80:192-195.

- [73] Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyysönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen R, Salonen JT: Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 27:1036–1041, 2004.
- [74] Yesilova Z, Oktenli C, Sanisoglu SY, Musabak U, Cakir E, Ozata M, Dagalp K: Evaluation of insulin sensitivity in patients with Klinefelter's syndrome: a hyperinsulinemic euglycemic clamp study. *Endocrine* 27:11–16, 2005.
- [75] Pei D, Sheu WH, Jeng CY, Liao WK, Fuh MM: Insulin resistance in patients with Klinefelter's syndrome and idiopathic gonadotropin deficiency. *J Formos Med Assoc* 97:534–540, 1998.
- [76] Ferlin A, Schipilliti M, Vinanzi C, Garolla A, Di Mambro A, Selice R, Lenzi A, Foresta C. 2011b. Bone mass in subjects with Klinefelter syndrome: Role of testosterone levels and androgen receptor gene CAG polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab* 96:739–745.
- [77] Bojesen A, Birkebaek N, Kristensen K, Heickendorff L, Mosekilde L, Christiansen JS, Gravholt CH. 2010. Bone mineral density in Klinefelter syndrome is reduced and primarily determined by muscle strength and resorptive markers, but not directly by testosterone. *Osteoporos Int* 22:1441–1450.
- [78] Aksglaede L, Skakkebaek NE, Almstrup K, Juul A. 2011b. Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: A Copenhagen experience. *Acta Paediatr* 100:793–806.
- [79] Ferlin A, Schipilliti M, Foresta C. 2011c. Bone density and risk of osteoporosis in Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr* 100:878–884.
- [80] L. Vignozzi, G. Corona, G. Forti, E.A. Jannini, M. Maggi. Clinical and therapeutic aspects of Klinefelter's syndrome: sexual function. *Molecular Human Reproduction*, Vol.16, No.6 pp. 418–424, 2010

- [81] Corona G, Petrone L, Paggi F, Lotti F, Boddi V, Fisher A, Vignozzi L, Balercia G, Sforza A, Forti G et al. Sexual dysfunction in subjects with Klinefelter's syndrome. *Int J Androl* 2009a;32:1-8. 2009b;32:587-598.
- [82] Wu FC, Bancroft J, Davidson DW, Nicol K. The behavioural effects of testosterone undecanoate in adult men with Klinefelter's syndrome: a controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982;16:489-497.
- [83]: I. Plotton et al. *Gynecologie obstétrique et fertilité* 39, 2011, p 529-532.
- [84] : Ratcliffe S. The sexual development of boys with chromosome constitution 47,XXY. *Clin Endocrinol metab* 1982;11:703-16
- [85] : Boada R, Janusz J, Hutaff-Lee C, Tartaglia N. The cognitive phenotype in Klinefelter syndrome: a review of literature including genetic and hormonal factors. *Dev Disabil Res Rev* 2009;15:284-94.
- [86]: Aksglaede L, Jorgensen N, Skakkebaek N.E, Jull.A. Low semen volume in 47 adolescents and adults with 47,XXY Klinefelter or 46,XX male syndrome. *Int J Androl* 2008 ;32 :376-84.
- [87] : Bauduceau.B, Mayaudon.H, Dupuy.O et Desangles.F ; Syndrome de Klinefelter. *Encyclopédie méd chir, Endocrinologie-nutrition*, 10-032-E-20, 2001, 6p.
- [88] Tostain J., Rossi D., Martin P.M. *Physiologie des androgènes chez l'homme*. *Progrès en urologie* 2004, 14,639-660.
- [89] Patrick F., Sylvie H., Bettina B., *médecine de la reproduction*, vol. 9, n° 5, septembre-octobre 2007.
- [90] : Mossoyoshi, Tokohashi M.D. : *Atlas en couleur de cytologie du cancer*, 2ème édition, p :119-123
- [91] Young J. *Hypogonadisme masculin*. EMC, *Traité de Médecine Akos*, 3-0711,2007.

- [92]: Lanfranco F., Kamischke A., Zitzmann M., Nieschlag E. Klinefelter's syndrome *Lancet* 2004; 364 : 273-283.
- [93] Anawalt BD, Bebb RA, Matsumoto AM, Groome NP, Illingworth PJ, McNeilly AS, et al. Serum inhibin B levels reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3341-5.
- [94] Lahlou N, Fennoy I, Carel JC, Roger M. Inhibin B and anti-Müllerian hormone, but not testosterone levels, are normal in infants with nonmosaic Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1864-8.
- [95]: L.Bruneau; Imagerie de l'hypofertilité masculine. EMC (Paris), Radiodiagnostic-urologie-gynécologie; 34-510-A-10; 2006
- [96] L.Rocher, A.Giuria, V.Izard, S.Ferlicot, Y.Menu, : Syndrome de Klinefelter : résultats de l'écho-doppler testiculaire chez 30 patients. *Journal de radiologie*; EMC; 2007,p 1449.
- [97]: Ravel C, Berhaut I, Siffroi J.-P. infertilités masculines. EMC, Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-10,2009.
- [98] Wharton IP., Chaudhry AH., French ME., A case of mumps epididymitis. *Lancet* 2006; 367-702.
- [99] Pitteloud N., Hayer FJ., Dwyer A., Beopple PA., Lee H., Crouley Jr WF. Predictors of outcome of long term GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4128-36.
- [100] Raivio T., Falardeau J, Dwyer A., Quinton R., Hays FJ., Huges VA et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 2007;357:863-73.
- [101] Escalier D. Impact of genetic engineering on the understanding of spermatogenesis. *Hum reprod update* 2001;7:191-210

- [102] Alves C., Carvalho F., Cremades N., Sousa M., Barros A., Unique (Y ;13) traslocation in a male with oligozoospermia: cytogenetic and molecular studies. *Eur J Hum Genet* 2002; 10:467-74.
- [103] I.Plotton, A.Brosse, H.Lejeune. *Annales d'endocrinologie* ; vol71-N°6 ; 2010, p.494-504.
- [104] SIMM.P.J, ZACHARIN.M.R: the psychological impact of klinefelter syndrome : A 10 years review : *journal of paediatric endocrinology and metabolism* ; 2006, vol.19, N°4,p :499-505.
- [105]: J. TOSTAIN, R. ROSSI. Les traitements androgènes dans le déficit androgénique lié à l'âge ; *Prog Urol*, 2004, 14, 5, 831-850.
- [106]: I.Plotton, A.Brosse, H.Lejeune. *Annales d'endocrinologie* ; vol71-N°6 ; 2010, p.494-504.
- [107] BASARIA S., DOBS A.S.: Androgens and the hematopoietic system. In: *Contemporary Endocrinology: Androgens in Health and Disease*. Bagatell C.J., Bremner W.J., eds., Totowa, NJ, Humana Press Inc., 2003, 233-242.
- [108] CURRAN M.J., BIHRLE W., 3RD: Dramatic rise in prostate-specific antigen after androgen replacement in a hypogonadal man with occult adenocarcinoma of the prostate. *Urology*, 1999, 53, 423-424.
- [109] SCHULMAN C., MORALES A., BAULIEU E., CARSON C., COMHAIRE F., GU F., KIRBY R., LOWE F., MCCONNELL J., OGAWA O.: Assessing the risk of androgen supplementation. In: *Prostate Cancer*. Denis L., Bartsch G., Khoury S., Murai M., Partin A., eds., Paris, Editions 21, 2003, 325-331.
- [110] Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Human Reproduction* 1999;14:131-135. (doi:10.1093/humrep/14.1.131).

- [111] L Aksglaede and A Juul. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *European Journal of Endocrinology* (2013) 168 R67–R76.
- [112] Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Rao P & Niederberger C. Optimization of spermatogenesis-regulating hormones in patients with nonobstructive azoospermia and its impact on sperm retrieval: a multicentre study. *BJU International* 2012.
- [113] Reifsnnyder JE, Ramasamy R, Hussein J & Schlegel PN. Role of optimizing testosterone before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *Journal of Urology*; 2012;188:532–536. (doi:10.1016/j.juro.2012.04.002).
- [114] Westlander G, Ekerhovd E & Bergh C. Low levels of serum inhibin B do not exclude successful sperm recovery in men with nonmosaic Klinefelter syndrome. *Fertility and Sterility* 2003 79 (Suppl 3) 1680–1682. (doi:10.1016/S0015-0282(03)00403-5).
- [115] Aksglaede L, Jorgensen N, Skakkebaek NE & Juul A. Low semen volume in 47 adolescents and adults with 47,XXY Klinefelter or 46,XX male syndrome. *International Journal of Andrology*, 2009 32 376–384.
- [116] Lin YM, Huang WJ, Lin JS & Kuo PL. Progressive depletion of germ cells in a man with nonmosaic Klinefelter's syndrome: optimal time for sperm recovery. *Urology* 2004 63 380–381.
- [117] Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z & Schlegel PN. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *Journal of Urology* 2009 182 1108–1113. (doi:10.1016/j.juro.2009.05.019)
- [118] Schlegel PN, Palermo GD, Goldstein M, Menendez S, Zaninovic N, Veeck LL, Rosenwaks Z. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for non obstructive azoospermia. *Urology* 1997;49:435– 440.



- [119] Jonathan D. Schiff, Gianpiero D. Palermo, Lucinda L. Veeck, M. Goldstein, Zev Rosenwaks, Peter N. Schlegel. Success of TESE and ICSI in Men with Klinefelter Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 2005,90(11):6263–6267.
- [120] Friedler S, Raziel A, Strassburger D, Schachter M, Bern O, Ron-EI R. Outcome of ICSI using fresh and cryopreserved-thawed testicular spermatozoa in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod*. 2001, 16:2616 –2620
- [121] Levron J, Aviram-Goldring A, Madgar I, Raviv G, Barkai G, Dor J. Sperm chromosome analysis and outcome of IVF in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril*. 2000, 74:925–929.
- [122] Verhaeve V, Staessen C, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P, Tournaye H. Can biological or clinical parameters predict testicular sperm recovery in 47, XXY Klinefelter's syndrome patients? *Hum Reprod*. 2004,19:1135–1139.
- [123] Schlegel PN. Testicular sperm extraction: Microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999, 14:131–135.
- [124] H.Yarali, M.Polat, G.Bozdog, M.Gunel, I.Alpas, I.Esinler, U. Dogan, B.Tiras. Klinefelter syndrome and TESE–ICSI performance. Vol 18. No 6. 2009 756–760 *Reproductive BioMedicine Online*. 2009.
- [125] Staessen C, Tournaye H, Van Assche E et al. 2003 PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. *Human Reproduction Update* 9, 319–330.
- [126] Kruse R, Guttenbach M, Schartmann B et al. 1998 Genetic counselling in a patient with XXY/XXXY/XY mosaic Klinefelter's syndrome: estimate of sex chromosome aberrations in sperm before intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and Sterility* 69,482–485.