

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012

THESE N°: 145

SYNDROME DE KLINEFELTER

A PROPOS DE 15 CAS
AVEC REVUE DE LA LITTERATURE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Faiza EL HUSSEIN

Née le 19 Janvier 1984

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Anomalies chromosomiques – Etude cytoénétique – Caryotype – Hypogonadisme.

JURY

Mr. A. TAYEB

Professeur de Physiologie

PRESIDENT

Mr. O. CHOKAIRI

Professeur d'Histologie Embryologie

RAPPORTEUR

Mr. A. CHENGUETI ANSARI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mr. M. LYAGOUBI

Professeur de Parasitologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire

- | | | |
|-----|------------------------------|----------------------|
| 13. | Pr. BENSOUDA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|--------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-ptisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M' Berek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENS Aid Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-ptisiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|---------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. | Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq | Pneumo-ptisiologie |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |

48. Pr. TOLOUNE Farida*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

50. Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne

51. Pr. BENAMEUR Mohamed*

Radiologie

52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

Cardiologie

53. Pr. CHAD Bouziane

Pathologie Chirurgicale

54. Pr. CHKOFF Rachid

Pathologie Chirurgicale

55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH

Pédiatrie

56. Pr. HACHIM Mohammed*

Médecine-Interne

57. Pr. HACHIMI Mohamed

Urologie

58. Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

59. Pr. MANSOURI Fatima

Anatomie-Pathologique

60. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

61. Pr. SEDRATI Omar*

Dermatologie

62. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

64. Pr. ATMANI Mohamed*

Anesthésie Réanimation

65. Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM

Néphrologie

67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Hématologie

69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif

Chirurgie Générale

70. Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

71. Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

72. Pr. BEZZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

73. Pr. CHABRAOUI Layachi

Biochimie et Chimie

74. Pr. CHANA El Houssaine*

Ophtalmologie

75. Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

76. Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

77. Pr. FAJRI Ahmed*

Psychiatrie

78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*

Chirurgie Générale

79. Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

80. Pr. NEJMI Maati

Anesthésie-Réanimation

81. Pr. OUAALINE Mohammed*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH

Pharmacologie

83. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale

85. Pr. BENOUDA Amina

Microbiologie

86. Pr. BENSOUDA Adil

Anesthésie Réanimation

- | | |
|--|-------------------------|
| 87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib | Radiologie |
| 88. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza | Gastro-Entérologie |
| 89. Pr. CHRAIBI Chafiq | Gynécologie Obstétrique |
| 90. Pr. DAOUDI Rajae | Ophtalmologie |
| 91. Pr. DEHAYNI Mohamed* | Gynécologie Obstétrique |
| 92. Pr. EL HADDOURY Mohamed | Anesthésie Réanimation |
| 93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad | Neurochirurgie |
| 94. Pr. FELLAT Rokaya | Cardiologie |
| 95. Pr. GHAFIR Driss* | Médecine Interne |
| 96. Pr. JIDDANE Mohamed | Anatomie |
| 97. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique |
| 98. Pr. TAGHY Ahmed | Chirurgie Générale |
| 99. Pr. ZOUHDI Mimoun | Microbiologie |

Mars 1994

- | | |
|--|---|
| 100. Pr. AGNAOU Lahcen | Ophtalmologie |
| 101. Pr. AL BAROUDI Saad | Chirurgie Générale |
| 102. Pr. BENCHERIFA Fatiha | Ophtalmologie |
| 103. Pr. BENJAAFAR Nouredine | Radiothérapie |
| 104. Pr. BENJELLOUN Samir | Chirurgie Générale |
| 105. Pr. BEN RAIS Nozha | Biophysique |
| 106. Pr. CAOUI Malika | Biophysique |
| 107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT | Gynécologie Obstétrique |
| 109. Pr. EL AOUAD Rajae | Immunologie |
| 110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed | Traumato-Orthopédie |
| 111. Pr. EL HASSANI My Rachid | Radiologie |
| 112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne |
| 113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid* | Chirurgie Cardio- Vasculaire |
| 114. Pr. ERROUGANI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 115. Pr. ESSAKALI Malika | Immunologie |
| 116. Pr. ETTAYEBI Fouad | Chirurgie Pédiatrique |
| 117. Pr. HADRI Larbi* | Médecine Interne |
| 118. Pr. HASSAM Badredine | Dermatologie |
| 119. Pr. IFRINE Lahssan | Chirurgie Générale |
| 120. Pr. JELTHI Ahmed | Anatomie Pathologique |
| 121. Pr. MAHFOUD Mustapha | Traumatologie – Orthopédie |
| 122. Pr. MOUDENE Ahmed* | Traumatologie- Orthopédie |
| 123. Pr. OULBACHA Said | Chirurgie Générale |
| 124. Pr. RHRAB Brahim | Gynécologie –Obstétrique |
| 125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie |
| 126. Pr. SLAOUI Anas | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
128. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
129. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
130. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
131. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
134. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
136. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
137. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
138. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
139. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
140. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
142. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
144. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
145. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*	Urologie
146. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
147. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
148. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
150. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
152. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
153. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
154. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
156. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
157. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
159. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
160. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
163. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
164. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale

167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
168. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
172. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-ptisiologie
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
174. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
177. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
179. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
180. Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
181. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
182. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
183. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
184. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
186. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
187. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
188. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
191. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
192. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
193. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
194. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-ptisiologie
198. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
199. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
201. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
203. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
204. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
---------------------------	-------------

206. Pr. KHATOURI ALI* Cardiologie
 207. Pr. LABRAIMI Ahmed* Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed* Pneumophtisiologie
 209. Pr. AIT OUMAR Hassan Pédiatrie
 210. Pr. BENCHERIF My Zahid Ophtalmologie
 211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd Pédiatrie
 212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine Pneumo-phtisiologie
 213. Pr. CHAOUI Zineb Ophtalmologie
 214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer Chirurgie Générale
 215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub Chirurgie Générale
 216. Pr. EL FTOUH Mustapha Pneumo-phtisiologie
 217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim* Neurochirurgie
 218. Pr. EL OTMANY Azzedine Chirurgie Générale
 219. Pr. GHANNAM Rachid Cardiologie
 220. Pr. HAMMANI Lahcen Radiologie
 221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim Anesthésie-Réanimation
 222. Pr. ISMAILI Hassane* Traumatologie Orthopédie
 223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss Gastro-Entérologie
 224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* Anesthésie-Réanimation
 225. Pr. TACHINANTE Rajae Anesthésie-Réanimation
 226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia Neurologie
 228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed Dermatologie
 229. Pr. AJANA Fatima Zohra Gastro-Entérologie
 230. Pr. BENAMR Said Chirurgie Générale
 231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha Ophtalmologie
 232. Pr. CHERTI Mohammed Cardiologie
 233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma Anesthésie-Réanimation
 234. Pr. EL HASSANI Amine Pédiatrie
 235. Pr. EL IDGHIRI Hassan Oto-Rhino-Laryngologie
 236. Pr. EL KHADER Khalid Urologie
 237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah* Rhumatologie
 238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 239. Pr. HSSAIDA Rachid* Anesthésie-Réanimation
 240. Pr. LACHKAR Azzouz Urologie
 241. Pr. LAHLOU Abdou Traumatologie Orthopédie
 242. Pr. MAFTAH Mohamed* Neurochirurgie
 243. Pr. MAHASSINI Najat Anatomie Pathologique
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae Pédiatrie
 245. Pr. NASSIH Mohamed* Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
249. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
250. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
251. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
252. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253. Pr. BENAMOR Jouada	Pneumo-phtisiologie
254. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
255. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
256. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
258. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
259. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
261. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
262. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
263. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
264. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
265. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
272. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
279. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
285. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289. Pr. SABBAAH Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique

291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia Pédiatrie
 292. Pr. TAZI MOUKHA Karim Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* Anatomie Pathologique
 294. Pr. AMEUR Ahmed * Urologie
 295. Pr. AMRI Rachida Cardiologie
 296. Pr. AOURARH Aziz* Gastro-Entérologie
 297. Pr. BAMOU Youssef * Biochimie-Chimie
 298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 299. Pr. BENBOUAZZA Karima Rhumatologie
 300. Pr. BENZEKRI Laila Dermatologie
 301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia* Gastro-Entérologie
 302. Pr. BERNOUSSI Zakiya Anatomie Pathologique
 303. Pr. BICHA Mohamed Zakariya Psychiatrie
 304. Pr. CHOHO Abdelkrim * Chirurgie Générale
 305. Pr. CHKIRATE Bouchra Pédiatrie
 306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair Chirurgie Pédiatrique
 307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed Urologie
 308. Pr. EL BARNOUSSI Leila Gynécologie Obstétrique
 309. Pr. EL HAOURI Mohamed * Dermatologie
 310. Pr. EL MANSARI Omar* Chirurgie Générale
 311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid Chirurgie Générale
 312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai Gynécologie Obstétrique
 313. Pr. HADDOUR Leila Cardiologie
 314. Pr. HAJJI Zakia Ophtalmologie
 315. Pr. IKEN Ali Urologie
 316. Pr. ISMAEL Farid Traumatologie Orthopédie
 317. Pr. JAAFAR Abdeloihab* Traumatologie Orthopédie
 318. Pr. KRIOULE Yamina Pédiatrie
 319. Pr. LAGHMARI Mina Ophtalmologie
 320. Pr. MABROUK Hfid* Traumatologie Orthopédie
 321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss* Gynécologie Obstétrique
 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid* Cardiologie
 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid Traumatologie Orthopédie
 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid* Médecine Interne
 325. Pr. OUJILAL Abdelilah Oto-Rhino-Laryngologie
 326. Pr. RACHID Khalid * Traumatologie Orthopédie
 327. Pr. RAISS Mohamed Chirurgie Générale
 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* Pneumophtisiologie
 329. Pr. RHOU Hakima Néphrologie
 330. Pr. SIAH Samir * Anesthésie Réanimation
 331. Pr. THIMOU Amal Pédiatrie
 332. Pr. ZENTAR Aziz* Chirurgie Générale
 333. Pr. ZRARA Ibtisam* Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
335. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
338. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
340. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
341. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
342. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
343. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
344. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
345. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
348. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
349. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
350. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
351. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
352. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
353. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
354. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
355. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
356. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
357. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
358. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
359. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
360. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
364. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
365. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
366. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
367. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
368. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
371. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie

374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377. Pr. EL HAMZAoui Sakina	Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382. Pr. KENDOouSSI Mohamed*	Cardiologie
383. Pr. LAARouSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGouBI Mohammed	Parasitologie
385. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388. Pr. TNACHERI OUazzANI Btissam	Ophtalmologie
389. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAoui Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FARouDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADouANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMouCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRISS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448.Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique

449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhousain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie

490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie

Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamyia	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamyia	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1.	Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2.	Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3.	Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4.	Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5.	Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6.	Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7.	Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8.	Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9.	Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

** Enseignants Militaires*



Dédicaces



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.

*A Mes très chers parents
El hussein Fursan
El amri Fatima*

Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je vous porte.

Vous m'avez entouré d'une grande affection, et vous avez été toujours pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles.

Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité et votre dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.

Vous m'avez apporté toute la tendresse et l'affection dont j'ai eu besoin. Vous avez veillé sur mon éducation avec le plus grand soin.

Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance.

A travers ce modeste travail, je vous remercie et prie dieu le tout puissant qu'il vous garde en bonne santé et vous procure une longue vie que je puisse vous combler à mon tour.

Sans vous je ne suis rien. Je vous dois tout.

A la mémoire de mes grands- parents

El Hussein Fozi

Elamri Ahmed

Elamari Faiza

J'aurais bien voulu que vous soyez parmi nous en ce jour mémorable.

Que la clémence de dieu règne sur vous et que sa miséricorde apaise vos âmes.

A ma grand-mère maternelle

El Malki Chrifa

Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout l'amour que je te dois.

Que dieu te préserve et t'accorde santé et prospérité.

A ma chère sœur Sara et son mari Zouiten Adil

Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.
Que ALLAH vous bénisse et vous protège.*

A mon cher frère Elhussein Fozi

Votre amour fraternel, votre soutien resteront gravé dans ma mémoire.

J'espère que ce travail sera le témoignage de mon amour profond et mon respect.

A la mémoire de ma tante adorée

El amri Naima

Ne pas l'avoir auprès de moi en ce jour me désolé. Je te remercie pour ce sentiment de sécurité et pour ta présence abstraite, Elle n'a pas seulement été une simple tante , mais une présence si signifiante qui m'a épaulée. J'ai trouvé en elle une deuxième mère; son attention et son suivi m'ont rendu l'espoir au moment même ou je lâchais prise. Ses conseils m'ont été d'une grande utilité.

Je t aime Mamaya .

Que ton âme repose en paix, ..

A mes tantes, mes oncles,

A mes cousins mes cousines

A travers mon travail, je vous transmets mes meilleurs sentiments d'amour.

Que Dieu vous donne longue vie pour le maintien de l'union de notre grande famille.

A tous les membres de ma famille petits et grands

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la plus sincère.

A mes chères amies et leurs familles

Nous voilà arrivées à la fin d'un long et difficile parcours. Vous êtes plus que des amies, vous êtes des sœurs. Vous étiez toujours présentes pour me soutenir, m'écouter et me gâter, vous m'avez beaucoup aidée, je vous en serai toujours reconnaissante. Je vous aime mes sœurs et je vous dédie ce modeste travail.

A toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail

A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.

A toutes les personnes malades et qui souffrent

Que Dieu vous garde et vous accorde des jours meilleurs.



Remerciements



A notre maître el président de thèse
Monsieur le professeur TAYEB ABDELKADER
Professeur de Physiologie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement et d'apprécier votre sens professionnel.

Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A Notre Maître et Rapporteur de Thèse
Monsieur le professeur CHOKAIRI OMAR
Professeur d Histologie.

Nous tenons à vous déclarer nos remerciements les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail et avoir vérifier à son élaboration avec patience et disponibilité.

Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le model que nous serons toujours heureux de suivre. Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous adressons, nous voudrions louer en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité. Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.

Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur le Professeur LYAGOUBI MOHAMMED

Professeur de parasitologie

Vous nous faites un immense plaisir en acceptant de juger notre thèse.

Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes notre admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple.

Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre gratitude, de respect et d'admiration les plus sincères.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur le professeur CHENGUITI ANSARI ANAS

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre admiration de votre grande compétence professionnelle et de votre généreuse sympathie.

Soyez assuré de notre reconnaissance et notre profond respect



Table des matières



I- Introduction	1
II- Matériel et méthodes	4
1- LES MALADES	5
2- LES METHODES	5
III- Résultats	7
A- PRESENTATION DES DOSSIERS ET RESULTATS DU CARYOTYPE	8
B- REPARTITION DE L'ENSEMBLE DES CAS ADRESSES AU LABORATOIRE DE CYTOGENETIQUE	10
1- Répartition des patients selon le service d'origine	10
2- Répartition des patients selon les tranches d'âge	11
3- Répartition des patients selon la symptomatologie présentée	12
4- Etude du caryotype des patients	14
IV- Discussion	15
A- DEFINITION	16
B- HISTORIQUE	17
C- EPIDEMIOLOGIE	18
D- PHYSIOPATHOLOGIE	19
1. Anomalies chromosomiques homogènes ou en mosaïque ?.....	19
2. Anomalies chromosomiques des gamètes	20

3. Anomalies chromosomiques des embryons.....	23
4. Dégradation de la spermatogenèse	23
5. Risque carcinologique.....	25
E- ETUDE CLINIQUE.....	26
F- DIAGNOSTIC	34
1. Diagnostic clinique	35
1.1) A la naissance :	35
1.2) Durant l'enfance	35
1.3) A la puberté	37
1.4) A l'âge adulte	38
2. Diagnostic biologique	40
2.1) Etude cytogénétique	40
2.2) Dosages hormonaux	52
2.3) Bilan de la fonction de reproduction	55
3. Diagnostic anténatal	57
G- TRAITEMENT	58
a- Le traitement substitutif par la testostérone	58
1- Les moyens thérapeutiques	59
2- Conduite du traitement	60
3- Durée de traitement	61
4- Les effets bénéfiques du traitement	61

5- Précautions et risques	62
b- Les techniques d'assistance à la reproduction	62
c- Le soutien psycho-social	68
V- Conclusion	70
Résumé.....	72
Bibliographie.....	76



I- Introduction :



Décrit pour la première fois en 1942 par Harry F. Klinefelter, le syndrome de Klinefelter est dû à une anomalie chromosomique présentant une grande variabilité d'expression avec un signe constant, l'infertilité. La prévalence (nombre des cas dans une population donnée à un moment donné) du syndrome de Klinefelter est de 1 sur 1 200 naissances. Ce syndrome n'est donc pas rare [1].

Seuls les garçons peuvent être atteints par le syndrome de Klinefelter. Ce syndrome est présent dès la naissance mais souvent les manifestations ne sont visibles qu'à la puberté. Il n'est pas spécifique d'une population ou d'une région particulière. C'est une affection due à la présence d'un chromosome X surnuméraire (anomalie chromosomique de nombre). L'apparition de ce syndrome est la conséquence d'un « accident génétique » : l'enfant est porteur de ce syndrome alors que ses parents ne le sont pas. Le nombre total de chromosomes (caryotype) est alors de 47 avec une formule 47, XXY, au lieu de 46 avec une formule 46, XY (formule « normale » chez l'individu de sexe masculin). Cette anomalie se produit d'autant plus fréquemment que l'âge maternel augmente.

Une mauvaise séparation des chromosomes parentaux lors de la fabrication des spermatozoïdes ou des ovocytes (processus de méiose) est à l'origine de cette anomalie chromosomique.

Le diagnostic est rarement posé à la naissance mais peut l'être à la puberté. Il est suggéré par la présence de petits testicules et/ou par un développement anormal des glandes mammaires. Souvent, il n'est diagnostiqué qu'à l'âge adulte lors d'une consultation pour un problème d'infertilité masculine. un caryotype simple peut être réalisé pour confirmer le diagnostic .

Le diagnostic peut également être posé pendant la grossesse si une analyse des chromosomes du fœtus est réalisée pour une autre raison.

Notre travail rapporte 15 cas de sujets adressés au laboratoire de cytogénétique de la Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat pour confirmation du syndrome de Klinefelter par la réalisation du caryotype. Au vu des données de la littérature nous avons discuté nos propres résultats.



II- Matériel et méthodes :



Dans cette partie, nous avons rapporté 15 cas de syndrome de Klinefelter colligés au laboratoire de cytogénétique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

Ces 15 cas représentent des cas confirmés adressés au laboratoire des différentes régions du Maroc pour une durée de dix ans (2001-2011).

Cette partie comprendra une étude des dossiers des malades, une analyse des résultats en les discutant selon les données de la littérature.

1- LES MALADES :

Il s'agit de 15 patients adressés par des médecins exerçant au secteur public mais aussi au secteur privé , dans les différentes régions du Royaume , pour suspicion de syndrome de Klinefelter et en vue de confirmation du diagnostic par la réalisation d'un caryotype.

Ces malades sont admis au laboratoire où une prise en charge clinique et biologique a confirmé le diagnostic.

2- LES METHODES :

La technique utilisée au laboratoire pour réaliser ces caryotypes est la suivante :

- ✓ Prélèvement du sang veineux.
- ✓ Culture du sang en présence d'un milieu de culture (RPMI) pendant 72 heures à 37°C.
- ✓ Stimulation des mitoses à la Phytohémaglutinine.
- ✓ Blockage des mitoses à la Colchicine.
- ✓ Recueil des mitoses.

- ✓ Coloration au Giemsa après action de la Trypsine pour l'obtention des bandes G.
- ✓ Observation au Photo-microscope.

Pour chaque malade, une centaine de mitoses a été examinée et une vingtaine photographiée et découpée.

Les chromosomes ont été classés selon la Classification Internationale de Denver.



III- Résultats :



A- PRESENTATION DES DOSSIERS ET RESULTATS DU CARYOTYPE :

Cas	N°de dossier	Age(ans)	Renseignements cliniques	Service d'origine	Caryotype
1	MD/85	24	Hypogonadisme	Endocrinologie	47, XXY
2	AA/95	24	.Stérilité .Hypogonadisme Hypergonadotrope .Azoospermie	Gynécologie	47, XXY
3	ZF/94	23	Morphotype klinefelterien	Endocrinologie	47, XXY
4	AD/90	20	Hypogonadisme	Endocrinologie	47, XXY
5	BY/95	19	.Gynécomastie .Atrophie testiculaire .Azoospermie	Inconnu	47, XXY
6	GJ/92	32	Azoospermie	Inconnu	47, XXY
7	ZM/92	32	.Stérilité .Gynécomastie	Inconnu	47, XXY

Cas	N°de dossier	Age(ans)	Renseignements cliniques	Service d'origine	Caryotype
8	ETD/92	29	Hypogonadisme	Endocrinologie	47, XXY
9	GN/91	28	.Hypogonadisme .Microorchidie	Endocrinologie	47, XXY
10	DM/95	48	.Hypoplasie testiculaire .Azoospermie totale	Urologie	46, XX
11	MN/91	12	Hypogonadisme	Endocrinologie	46,XY/47,XXY
12	OM/90	26	.Hypogonadisme .Microorchidie	Endocrinologie	47, XXY
13	BM/85	30	Hypogonadisme	Endocrinologie	46,XY/47,XXY
14	EH/85	40	Atrophie testiculaire	Inconnu	46,XY/47,XXY
15	LA/85	30	Hypogonadisme	Endocrinologie	46, XX

Tableau 1 : Présentation des dossiers des patients

B- REPARTITION DE L'ENSEMBLE DES CAS ADRESSES AU LABORATOIRE DE CYTOGENETIQUE :

1- Répartition des patients selon le service d'origine :

Service d'origine	Endocrinologie	Gynécologie	Urologie	Inconnu
Nombre de cas	9	1	1	4
Pourcentage(%)	60	6,6	6,6	26,6

Tableau 2 : Répartition des patients selon le service d'origine

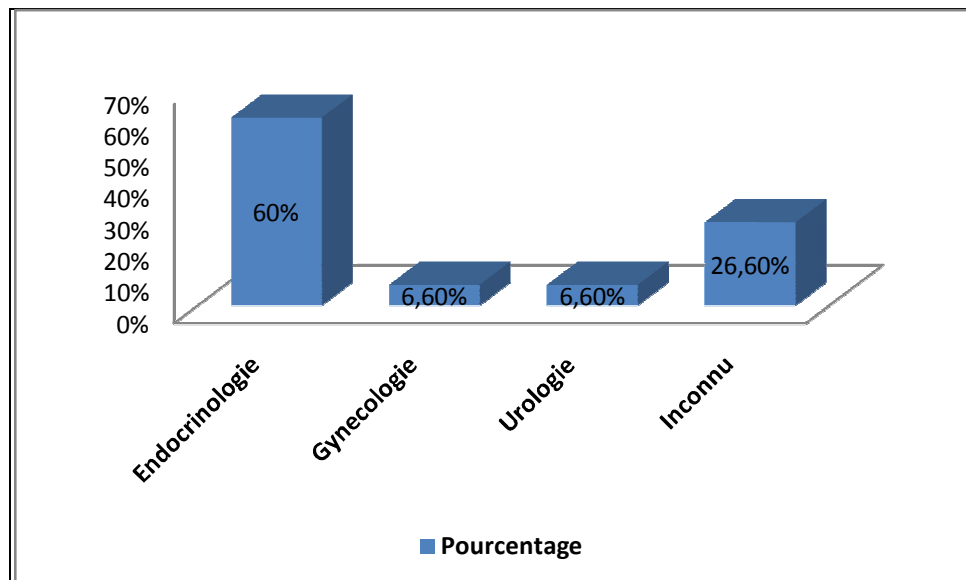


Figure 1: Répartition des patients selon le service d'origine

Dans notre série le service d'endocrinologie a adressé plus de la moitié des cas. Pour 26,6% des cas on n'a pas eu de renseignements concernant le service.

2- Répartition des patients selon les tranches d'âge :

Tranches d'âge	0-15 ans	16-30 ans	31-45 ans	>45 ans
Nombre de cas	1	10	3	1
Pourcentage(%)	6,6	66,6	20	6,6

Tableau 3 : Répartition des patients selon l'âge

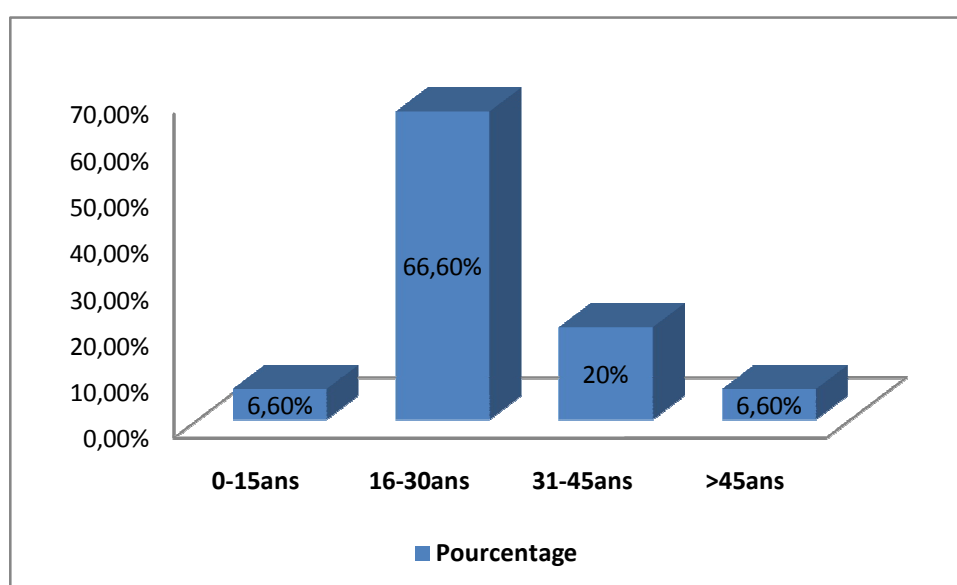


Figure 2 : Répartition des klinefelteriens selon l'âge

La plupart des patients (66,6%) ont entre 16 à 30 ans ; tranche d'âge où les symptômes cliniques sont très évocateurs de la maladie.

3- Répartition des patients selon la symptomatologie présentée :

Renseignements	Nombre de cas	Pourcentage
Hypogonadisme seul	6	40
Hypogonadisme- Atrophie testiculaire	2	13,3
Hypogonadisme – Azoospermie-infertilité	1	6,6
Gynécomastie- infertilité	1	6,6
Gynécomastie-Atrophie testiculaire- Azoospermie	1	6,6
Atrophie testiculaire seul	1	6,6
Atrophie testiculaire- Azoospermie	1	6,6
Autres	2	13,3

Tableau 4: Répartition des patients selon la symptomatologie présentée

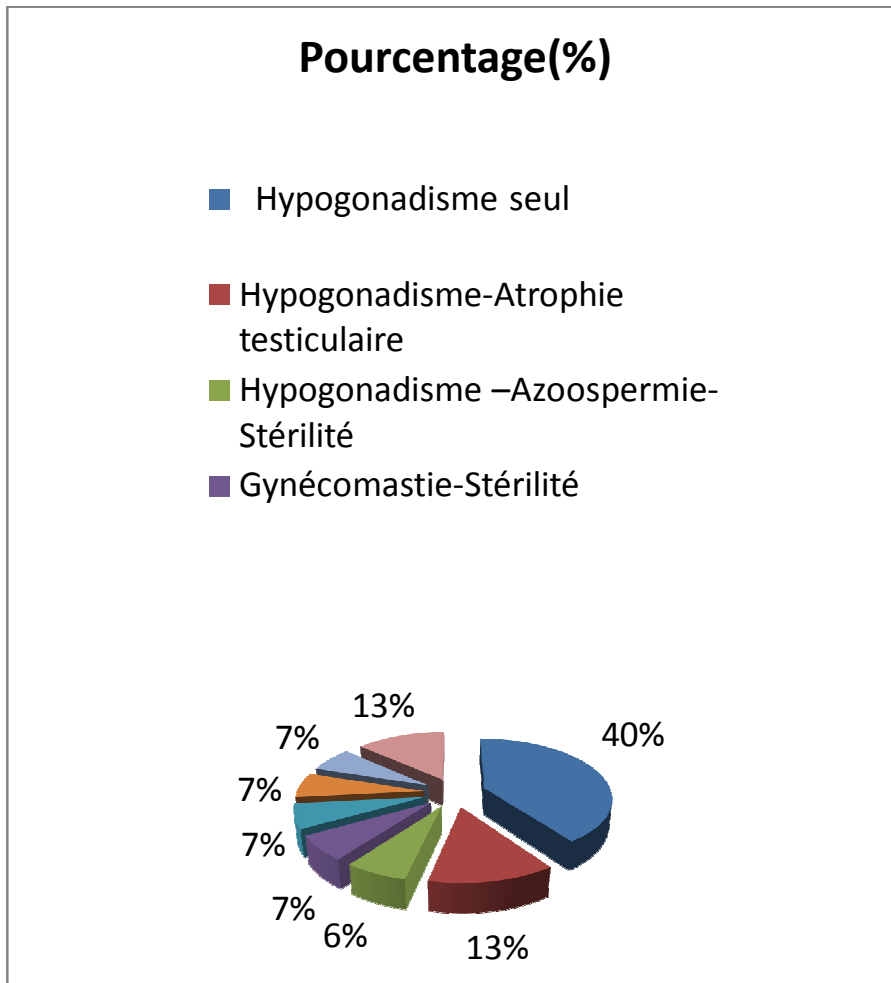


Figure 3: Fréquence des symptômes présentés par les patients

Dans notre série l'hypogonadisme isolé vient en tête des symptômes présentés par les patients. Dans certains cas il est associé soit à l'atrophie testiculaire (13%) soit à l'azoospermie et à l'infertilité (6%).

4- Etude du caryotype des patients :

Caryotype	Nombre de cas	Pourcentage
47, XXY	10	66,6
46, XY/47, XXY	3	20
46, XX	2	13,3

Tableau 5: Caryotypes des patients adressés au laboratoire

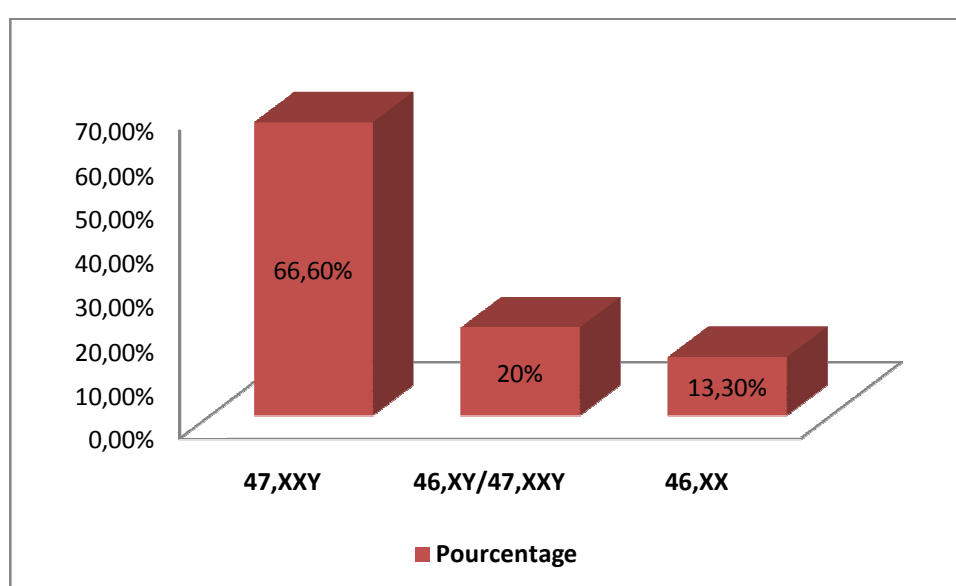


Figure 4 : Fréquence des caryotypes

Dans notre série 10 patients (66,6%) soit les deux tiers ont la formule chromosomique classique (47, XXY).

On a observé trois cas de mosaïque ce qui correspond à 20% des cas.

Deux cas de caryotype 46XX ayant les mêmes symptômes et le morphotype klinefelter ont été notés correspondant à une fréquence de 13,3%.



IV- Discussion :



A- DEFINITION :

Le syndrome de Klinefelter est une anomalie des chromosomes sexuels relativement fréquente. Il se caractérise cliniquement par les symptômes suivants : des testicules de petite taille, l'absence de développement des spermatozoïdes, une puberté tardive avec des caractères sexuels secondaires diminués (mais la taille du pénis est normale) ; le morphotype est habituellement fin et allongé avec parfois un développement des seins (gynécomastie), un retard mental dans 25 p. 100 des cas mais, rarement des troubles du comportement [2].

Le traitement hormonal permet de normaliser l'apparence physique masculine et la sexualité masculine, mais les patients restent infertiles.

La majorité des patients Klinefelter ont un chromosome sexuel féminin supplémentaire avec une formule chromosomique XXY et 47 chromosomes au lieu de 46. D'autres formules peuvent exister mais sont plus rares : XXXY, XXXXY, XXYY, XXXYY, ainsi que des mélanges (mosaïques) ou des détériorations partielles ou totales. Environ 40 p. 100 des syndromes de Klinefelter ont une formule normale XY.

Dans la majorité des cas, les garçons porteurs du syndrome de Klinefelter ont un développement normal. À la puberté, les manifestations physiques du syndrome (petits testicules, développement des glandes mammaires) peuvent entraîner une perturbation psychologique de l'adolescent et avoir des répercussions sur son comportement social et scolaire[3].

Une stimulation psychique, sociale et motrice à la fois dans le cadre scolaire et familial peut améliorer, prévenir ou enrayer certaines difficultés.

Avec le traitement hormonal et le soutien de leur entourage, les garçons atteints du syndrome de Klinefelter auront un développement pubertaire normal.

Lorsque la prise en charge est précoce et adaptée, l'insertion professionnelle et sociale des personnes atteintes du syndrome de Klinefelter n'est pas différente de celle de la population générale à l'âge adulte.

B- HISTORIQUE :

Le syndrome de klinefelter est marqué par quelques dates :

En 1942 Harry Klinefelter et ses collaborateurs ont rapporté pour la première fois 9 observations de sujets de sexe masculin, âgés de 17 à 33 ans, présentant une gynécomastie, une stérilité et une azoospermie.

En 1945 : Heller et Nelson ont rapporté 20 autres nouveaux cas et ont complété la description clinique.

En 1953 : Barr a découvert un corpuscule chromatinien dans le noyau cellulaire des sujets de sexe féminin appelé corpuscule de Barr.

En 1956 : Bradbury et Barr ont mis en évidence le corpuscule de Barr chez les sujets porteurs de ce syndrome

En 1958 : Polani et collaborateurs ont rapporté un daltonisme chez ces sujets et ont suggéré la présence chez eux de deux chromosomes X.

En 1959 : Patricia Jacobs et Strong ont établi le caryotype de ces sujets, et ont démontré qu'il s'agit dans 80% des cas de la formule : 47, XXY. Ils ont rattaché la symptomatologie clinique du syndrome à la présence d'un chromosome X surnuméraire.

Actuellement les recherches tendent à comprendre la corrélation entre les anomalies génétiques et la symptomatologie clinique, et ce grâce à l'avènement de la biologie moléculaire et de l'hybridation in situ.

C- EPIDEMIOLOGIE :

Le syndrome de klinefelter n'est pas une pathologie rare. Il représente l'anomalie chromosomique la plus fréquente dans le sexe masculin.

Son incidence varie selon les pays :

- France : 1 cas pour 1000 naissances masculines [4]
- Etats unis : 1 cas pour 1000 naissances masculines [5]
- Mexique : 1 cas pour 600 naissances masculines [6]

Sa prévalence varie dans la littérature en fonction des populations concernées [7]:

- 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 [8].
- 20% : chez les sujets consultant pour une azoospermie.

L'âge des parents ne parait pas jouer un rôle dans la détermination de cette anomalie chromosomique, mais l'association à un âge maternel avancé est très fréquente [9].

Au Maroc on ne dispose pas de données statistiques fiables concernant l'épidémiologie de ce syndrome.

D- PHYSIOPATHOLOGIE :

Mécanisme cytogénétique du syndrome de klinefelter :

La présence d'un chromosome X surnuméraire chez un sujet de phénotype masculin définit le syndrome de Klinefelter. Il s'agit de la plus fréquente des anomalies gonosomiques chez l'homme,. La présence de ce chromosome X supplémentaire entraîne un défaut de spermatogenèse mais les nombreuses études ont montré que les gamètes produits sont majoritairement normaux. Le risque de transmission d'une anomalie chromosomique est donc faible. Plus d'une centaine de naissances, issues de pères porteurs d'un syndrome de Klinefelter, ont été rapportées à l'heure actuelle dans la littérature et seule une grossesse d'un fœtus 47,XXY a été décrite. On peut estimer aujourd'hui que, dans un cas sur deux, une biopsie testiculaire réalisée chez un patient porteur d'un syndrome de Klinefelter homogène sera positive et permettra la réalisation d'une tentative de FIV/ICSI.

1. Anomalies chromosomiques homogènes ou en mosaïque ?

Le caryotype 47,XXY est le plus souvent acquis à la suite d'une non-disjonction lors de la gamétogenèse parentale, d'origine paternelle (53 %) ou maternelle (44 %) et ce n'est que dans 3 % des cas que l'origine est une erreur de division postzygotique, entraînant alors un mosaïcisme. C'est la raison pour laquelle la plupart des patients Klinefelter a un caryotype 47,XXY homogène mais une mosaïque 46,XY/47,XXY est néanmoins retrouvée dans environ 10 % des cas. Chez ces patients k linefelter en mosaïque 46,XY/47,XXY, des spermatozoïdes parfaitement féconds en ICSI peuvent être retrouvés dans l'éjaculat [10]. En revanche, les patients 47,XXY homogènes

sont généralement azoospermiques, et l'indication d'une biopsie testiculaire doit alors être discutée.

2. Anomalies chromosomiques des gamètes

Il existe une augmentation du taux d'aneuploïdie dans les spermatozoïdes des hommes 47,XXY. Sur un plan strictement théorique, 50 % de gamètes devraient présenter une aneuploïdie gonosomique (Fig. 1), cependant, les différentes études réalisées retrouvent un taux bien inférieur : l'analyse par FISH montre une fréquence d'aneuploïdie pour les chromosomes sexuels variant de 1,5 % [11] à 7,5 % [12] dans le sperme de SK mosaïques et 2 % [13] à 50 % dans le sperme des SK homogènes. L'incapacité des cellules germinales 47,XXY à réaliser une division cellulaire mitotique ou méiotique, probablement en raison de la présence des deux chromosomes X, pourrait être à l'origine de cette discordance. En effet, la spermatogenèse est particulièrement sensible au déséquilibre gonosomique, en raison de l'inactivation méiotique des chromosomes sexuels qui survient au stade pachytène. Il a ainsi été montré que la perturbation de cette inactivation liée à la présence d'un gonosome supplémentaire entraînait l'apoptose et la mort de la cellule germinale [14]. Les spermatozoïdes retrouvés chez les patients SK sont donc très probablement issus de lignées germinales normales (Fig. 2a). Les études chez les souris mâles XXY ont confirmé que les rares lignées de cellules germinales présentes dans le testicule adulte étaient exclusivement de caryotype XY [15]. Ce serait finalement en raison d'un environnement testiculaire anormal qui affecterait les spermatocytes, que des erreurs de ségrégation se produiraient, expliquant l'augmentation des taux d'aneuploïdie, and [16]. Une étude récente [17] a retrouvé des foyers de spermatogenèse chez 55 % des patients Klinefelter

homogènes (6/11) et l'analyse par FISH a montré que chacune des 92 spermatogonies analysées étaient euploïdes 46,XY pouvant ainsi former des gamètes équilibrés. Certains auteurs suggèrent néanmoins que les cellules germinales 47,XXY sont en fait capables de franchir la méiose et de produire des gamètes anormaux (Fig. 2b) engendrant, après fécondation, des anomalies de la descendance [18]. Quoiqu'il en soit, une fréquence plus importante de disomie 21 dans les spermatozoïdes d'hommes SK a été rapportée [19]. Ces données sont toutefois à relativiser car, d'une manière générale, il a été montré une augmentation des anomalies chromosomiques dans les spermatozoïdes prélevés chirurgicalement chez les hommes à caryotype normal présentant une azoospermie sécrétoire [20].

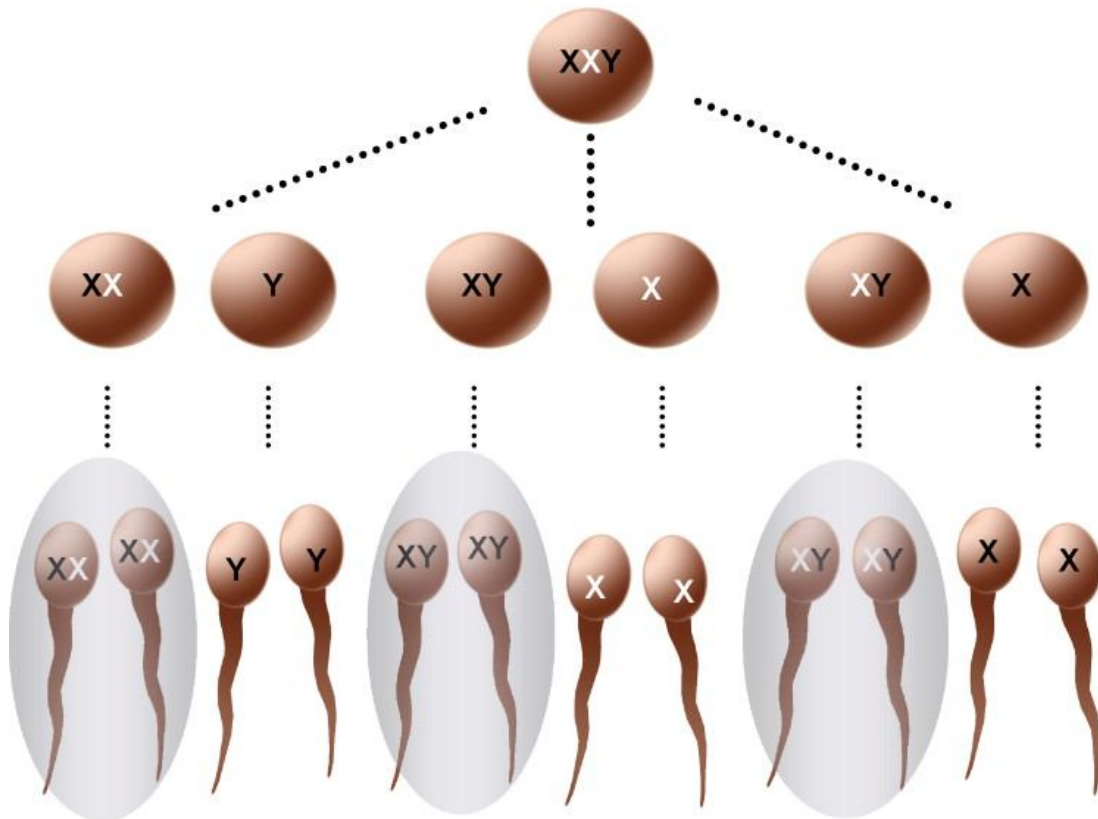


Fig. 1. Ségrégation théorique des gamètes chez un homme porteur d'un caryotype 47,XXY : 50 % des gamètes produits sont porteurs d'un gonosome supplémentaire (grisé).

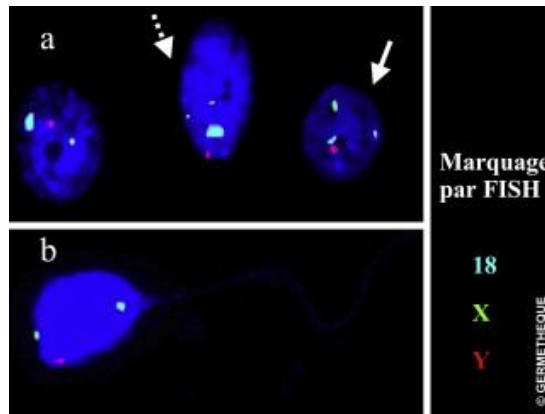


Fig. 2. FISH sur cellules testiculaires (dilacérats biopsiques) d'un patient 47,XXY homogène. Noter la présence d'une cellule normale 46,XY (a, flèche continue) et d'une cellule 47,XXY (flèche discontinue) à côté d'une cellule aneuploïde 24,XY. Spermatozoïde aneuploïde 24,XY (b).

3. Anomalies chromosomiques des embryons

Malgré l'existence d'une anomalie chromosomique constitutionnelle, le risque pour ces patients de transmettre une anomalie chromosomique de type 47,XXY ou 47,XXX est paradoxalement faible. Plus d'une centaine de naissances à caryotype normal issues de pères SK, le plus souvent à partir de rares spermatozoïdes récupérés à la biopsie testiculaire, ont été rapportées à l'heure actuelle dans la littérature [21]. Une grossesse de triplets a été décrite, avec réduction sélective après détection d'un SK [22]. Staessen et al. [23] ont étudié 113 embryons issus de couples SK par diagnostic génétique préimplantatoire et ont trouvé une fréquence significativement augmentée d'anomalies chromosomiques avec 46 % d'embryons anormaux. Ces anomalies sont autosomiques et gonosomiques avec une augmentation significative des anomalies des chromosomes sexuels (3,1 chez les témoins contre 13,2 % chez les patients SK), des anomalies autosomiques (5,2 contre 15,6 %), anomalies de ploïdie (4,3 contre 10,6 %). Le risque d'anomalies reste donc malgré tout plus important chez ces patients que dans une population normale.

4. Dégradation de la spermatogenèse

Comme dans tout dysfonctionnement testiculaire, la dégradation de la spermatogenèse évoluerait avec l'âge. Ainsi, Ichioka et al. [24] rapportent le cas d'une infertilité secondaire chez un patient SK homogène confirmée sur le plan anatomopathologique. L'histologie testiculaire chez les patients adultes 47,XXY est caractérisée par une fibrose et une hyalinisation des tubes séminifères (Fig. 3a), ainsi qu'une hyperplasie du tissu interstitiel (Fig. 3b). Le chromosome X surnuméraire serait responsable de l'infertilité en entraînant la dégénérescence des cellules germinales (Fig. 3c). Certaines études suggèrent que cette

dégénérescence débute très précocement dès l'enfance, aboutissant à une absence ou une diminution significative des cellules germinales avant même la puberté [25]. La précocité du diagnostic deviendrait alors un élément pronostique important de la préservation de la fertilité chez ces patients [26]. La cryopréservation devra-t-elle être proposée le plus tôt possible chez l'enfant ou l'adolescent ? S'il est clair qu'une préservation de spermatozoïdes éjaculés chez l'individu 47,XXY pubère est conseillée, un prélèvement testiculaire reste à discuter avec le patient, voire avec sa famille s'il est mineur [27].

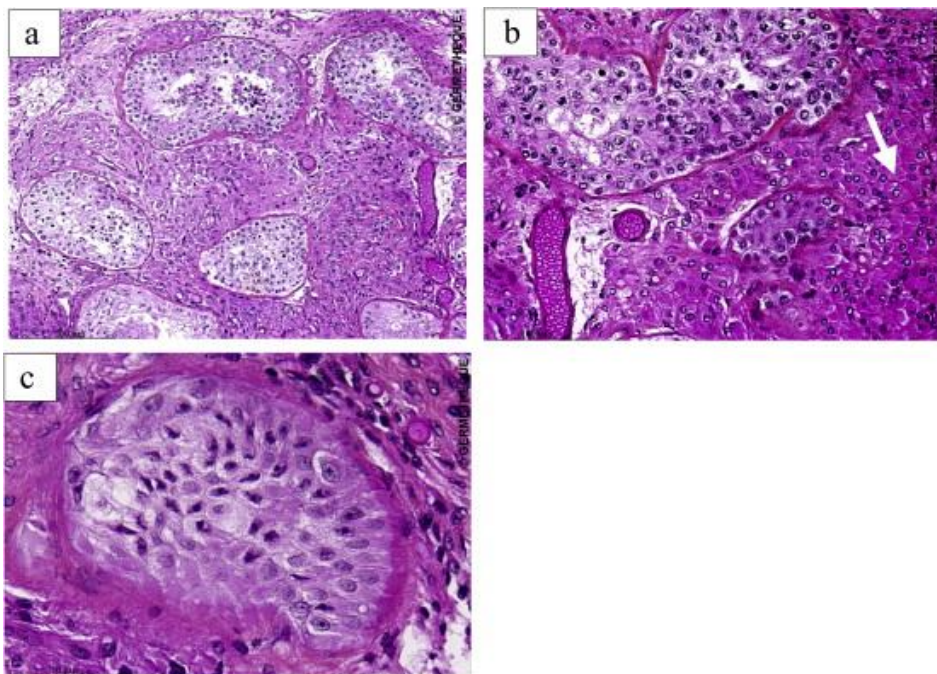


Fig. 3. a–c : coupes histologiques de testicule d'un patient 47,XXY homogène. Le parenchyme testiculaire est composé de tubes séminifères hétérogènes dont certains ne comportent que des cellules de Sertoli tandis que d'autres contiennent des cellules germinales. Noter l'hyperplasie leydigienne (flèche).

5. Risque carcinologique

Il existe un risque de transformation maligne des cellules germinales lors de leur migration durant l'embryogenèse chez les patients Klinefelter. Ainsi, plus d'une quarantaine de cas de tumeurs médiastinales germinales a été décrite chez ces patients [28]. Plusieurs cas de puberté précoce, liées à une hyperproduction d'HCG par ce type de tumeurs ont d'ailleurs été rapportés [29].

Outre ce risque de tumeur médiastinale germinale, le SK a été associé à plusieurs autres types de cancers. Ainsi : cancers du sein mais également leucémies, lymphomes, cancers du poumon semblent plus fréquents dans cette population [30], [31] and [32].

Résumé :

Fullerton [33], dans une méta-analyse récente, pose clairement la question : est-ce que les patients Klinefelter homogènes doivent être qualifiés infertiles en 2009 ? La réponse ne fait aucun doute : non ! Que les cellules germinales à l'origine des spermatozoïdes soient euploïdes 46,XY ou 47,XXY, les nombreuses études ont montré que les gamètes produits sont majoritairement normaux — expliquant le taux élevé de réussite d'extraction testiculaire par voie chirurgicale ou *TEsticular Sperm Extraction* (TESE) combinée avec ICSI dans ce groupe de patients. On peut estimer aujourd'hui que, dans un cas sur deux, une biopsie testiculaire réalisée chez un patient SK homogène sera positive et permettra la réalisation d'une tentative de FIV/ICSI. Le risque de transmission d'une anomalie chromosomique est faible et le conseil génétique peut être rassurant. En fait, le risque d'anomalies est voisin de celui des hommes azoospermes avec caryotype normal et certains auteurs remettent même en question l'indication de diagnostic préimplantatoire chez ces patients [33].

E- ETUDE CLINIQUE

Comme dans la population générale, il y a une grande variation phénotypique dans le syndrome de Klinefelter. Le phénotype est habituellement normal à la naissance et le reste jusqu'à la puberté. A la puberté qui se fait à un âge habituel, les testicules restent petits et mous et les caractères sexuels secondaires en particulier la pilosité peuvent être peu développés. Le morphotype est variable **Caractères généraux :**

Certains sujets sont longilignes avec une taille supérieure à celle des membres de la fratrie. Une gynécomastie uni ou bilatérale est présente chez environ un tiers des adolescents ou adultes 47, XXY. Elle est habituellement juste au dessus des variations physiologiques et requiert exceptionnellement une intervention chirurgicale. Le pénis est cependant le plus souvent de taille habituelle. La stérilité est la règle par fibrose des tubes séminifères et azoospermie et le diagnostic du syndrome n'est bien souvent porté que lors du bilan d'une infertilité.

Le développement mental des sujets 47, XXY est dans les limites de la normale. Il y a cependant un risque supérieur à la population générale de difficultés d'apprentissage en particulier, de la parole, du langage et de la lecture: la dyslexie se rencontre chez plus de 50 % des garçons XXY. Ces problèmes ne sont pas propres aux sujets Klinefelteriens et demandent la même prise en charge que celle donnée aux enfants de caryotype normal. Les performances motrices peuvent être diminuées. La maladresse, l'incoordination, le trouble de l'équilibre font que les sports individuels sont plus conseillés que les sports d'équipe.

Sur le plan psychologique, on note avec une plus grande fréquence, timidité, immaturité, faible confiance en soi ou impulsivité. Certains sujets XXY ont tendance à rester en dehors des activités de groupe. A l'âge adulte, l'infertilité est associée avec un risque élevé à certaines pathologies.

1-Les malformations congénitales :

➤ Les cardiopathies congénitales :

Malformations les plus fréquemment rencontrées. On retrouve la sténose pulmonaire, la tétralogie de Fallot et la communication inter-auriculaire.

➤ Les anomalies squelettiques :

Spina bifida, thorax en entonnoir, blocs vertébraux, pieds bots, cyphoscoliose.

➤ Les anomalies dentaires :

Augmentation des risques de caries dentaires.

➤ Les anomalies urinaires :

Rein en fer à cheval, agénésie et polykystose rénales

2-Les affections métaboliques et endocriniennes :

Ces affections marquent souvent l'évolution du syndrome de Klinefelter [34]. Il s'agit :

➤ Le diabète :

Certaines études ont montré que le syndrome de klinefilter s'accompagne d'un diabète type II dans 8% des cas , ou d'une intolérance aux hydrates de carbone dans 30% des cas .

➤ **Les dysthyroïdies :**

Une insuffisance thyroïdienne pauci-symptomatique ainsi que la diminution de la fixation de l'iode radioactif ont été rapportées au cours du syndrome de Klinefelter.

➤ **Les anomalies hypophysaires :**

Il s'agit surtout de l'augmentation du volume de la selle turcique et des anomalies du plancher sellaïre secondaires à l'hyperplasie gonadotrope pouvant orienter à tort vers un adénome hypophysaire [34] et entraîner un traitement inapproprié [35].

➤ **Hyperprolactinémie :**

Secondaire à l'hypogonadisme et à la diminution de la testostéronémie. La prolactine de base est élevée, et augmente significativement après injection de thyrolibérine ce qui traduit le caractère fonctionnel de l'hyperprolactinémie.

➤ **Les hyperlipidémies mixtes et modérées ont été décrites en rapport avec l'hypoandrisme.**

3-Les anomalies neurologiques :

Plus fréquemment les crises comitiales. Cependant d'autres affections ont été rapportées :

- Deux cas de tumeur germinale intra-spinale avec atrophie cérébrale diagnostic évoqué devant toute tumeur médullaire survenant chez un patient porteur du syndrome de Klinefelter [36].
- Un cas de maladies de Steinert qui résulte d'une mutation localisée sur le chromosome 19 et associe une myotomie une amyotrophie distale et une cataracte.

- Un cas de syndrome de Williams qui est une maladie affectant le développement neurologique par atteinte du tissu neurologique de connexion et du système nerveux central.

4-La dystrophie musculaire :

Une association du syndrome de Klinefelter avec la myopathie de Duchenne et la dystrophie musculaire de Becker a été rapportée dans un travail qui date de 1993 [37]; mais ces associations sont exceptionnelles.

5-Les ulcères de jambes :

Définis par la perte de substance dermo-épidermique d'origine circulatoire, touchant les membres inférieurs son association au syndrome de Klinefelter a été rapportée par de nombreuses études. Sa fréquence dans la population générale est 0.5 à 2% alors qu'elle est de 6 à 13% pour les Klinefelteriens.

Un certain nombre de facteurs ont été avancés pour expliquer l'étiopathogénie [38,39]. On distingue :

➤ l'insuffisance veineuse :

Représente le facteur le plus mis en cause. Elle peut être :

✓ Primaire : favorisée par :

- La morphologie du patient Klinefelterien : la grande taille et l'obésité.
- Les anomalies hormonales :
 - ✓ hyperoestrogénémie : qui entraîne une modification de la paroi veineuse avec comme conséquence une incontinence du système veineux.

- ✓ Hypoandrisme : qui donne une amyotrophie avec diminution de l'efficacité de la pompe musculo-veineuse du mollet.
- ✓ Secondaire à la phlébite ou aux anomalies de l'hémostase :

L'incidence de la maladie thromboembolique est 20 fois plus fréquente chez les sujets Klinefelteriens que dans la population générale. Les anomalies de l'hémostase primaire et de la fibrinolyse pourraient entraîner des ulcères soit directement par thrombose des micro-vaisseaux cutanés et/ou indirectement par thrombose veineuse. Les anomalies de l'hémostase rencontrées chez les sujets Klinefelteriens porteurs d'ulcères des jambes ont été rapportées par de nombreux auteurs.

➤ **le dysfonctionnement artériel :**

La dysplasie artérielle réalise chez les patients Klinefelteriens soit une agénésie des artères tibiales antérieures ou pédieuses, soit des dysplasies ectasiantes.

➤ **les anomalies génétiques du tissu conjonctif :**

Il s'agit surtout de l'atrophie dermique avec raréfaction du matériel élastique responsable du retard de cicatrisation. D'autres études ont mis en évidence des dépôts de complexes immuns circulants et une activation in situ du complément. Si l'association des ulcères de jambes au syndrome de Klinefelter ne fait actuellement aucun doute, un certain nombre de facteurs vasculaires, hématologiques, génétiques et endocrino-métaboliques ont été incriminés, mais c'est surtout l'insuffisance veineuse qui est la cause la plus fréquente [40].

6-La trisomie 21 :

C'est la double aneuploïdie la plus fréquente. Elle fut découverte pour la première fois en 1959 par Ford et depuis, 30 cas ont été décrits jusqu'en 1997 dans la littérature. On a estimé la fréquence de l'association à une sur 120 millions naissances. Elle est due à la fusion d'un gamète à 25 chromosomes avec un autre à 23 chromosomes ou à la fusion de deux gamètes à 24 chromosomes. Si la trisomie 21 est diagnostiquée dès la naissance en raison du morphotype caractéristique, le syndrome de Klinefelter n'est mis en évidence généralement que grâce au caryotype. L'enfant porteur de l'association trisomie 21 et syndrome de Klinefelter est longiligne, de taille sensiblement normale avec un retard mental qui est important [41]. La présence de ce retard mental est expliquée par la trisomie 21 alors que l'anomalie gonosomique XXY participe à son aggravation. On exige actuellement, une analyse du caryotype devant tout syndrome de Down pour dépister toute anomalie chromosomique associée en particulier le syndrome de Klinefelter. Il est à noter qu'on a recensé dans la littérature 9 cas d'association du syndrome de Klinefelter à la trisomie 18 et 3 cas d'association à la trisomie 13.

7-La spondylarthrite ankylosante :

Elle s'associe exceptionnellement au syndrome de Klinefelter.

Dans la littérature, on rapporte l'association du syndrome de Klinefelter à la spondylarthrite ankylosante. Cette association peut être fortuite mais le rôle du chromosome X surnuméraire dans l'expression clinique et l'évolution de ce rhumatisme inflammatoire soulève beaucoup de doutes [42].

8-L'ostéoporose :

Tous les hypogonadismes, dont le syndrome de Klinefelter, entraînent une ostéoporose se manifestant par des fractures vertébrales et/ou osseuses périphériques [43].

L'Ostéoporose décrite au cours du syndrome de Klinefelter se traduit histologiquement par :

- Une raréfaction de l'os spongieux.
- Une profonde dépression ostéoblastique.
- Une baisse de l'indice de l'épaisseur du tissu ostéoïde.
- Un ralentissement de la vitesse d'apposition.

9-Maladies de système et maladies auto-immunes :

De nombreux auteurs ont rapporté l'association du syndrome de Klinefelter au lupus érythémateux aigu disséminé, à la sclérodermie, au syndrome de Goujerot-Sjôgren et à la maladie de Basedow ce qui paraît loin d'être une simple coïncidence [7].

10- Pathologie tumorale et hémopathies malignes :

Beaucoup d'études s'accordent à montrer que les sujets Klinefelteriens présentent un risque très élevé pour développer des cancers et des hémopathies malignes. Ces cancers sont dominés par le cancer du sein qui représente la moitié des cas, le lymphome malin non hodgkinien, mais aussi les tumeurs du médiastin antérieur, les tumeurs testiculaires et les leucémies [6, 44,45]. On distingue :

➤ **Le cancer du sein :**

On rapporte l'association du cancer du sein au syndrome de Klinefelter dans la littérature [46]. L'incidence du cancer du sein chez les sujets atteints de syndrome de Klinefelter est de 116/100.000/an Contre 1,75/100.000/an pour la population masculine normale. Le risque de développer un cancer du sein pour les sujets Klinefelteriens est de 3% soit 50 fois plus important que dans la population masculine saine [46]. L'âge moyen de la découverte du cancer du sein chez les sujets Klinefelteriens est 58 ans et la mortalité par ce cancer paraît plus élevée chez les sujets présentant des mosaïques à l'étude du caryotype.

Il existe en fait une relation entre le cancer du sein et le syndrome de Klinefelter en rapport avec :

- Le désordre hormonal : un taux de FSH plasmatique élevé, des taux d'œstrogènes et d'androgènes sériques à la limite de la normale avec un rapport œstrogènes/ androgènes élevé.
- La gynécomastie : constitue un facteur de risque majeur prédisposant au cancer du sein, et est retrouvée dans 20 à 30% des hommes présentant ce cancer.
- L'existence d'un rapport direct entre le risque élevé de cancer du sein et les anomalies chromosomiques portées par le sujet Klinefelterien.

➤ **Les tumeurs du médiastin antérieur :**

L'association des tumeurs du médiastin antérieur au syndrome de Klinefelter est fréquente et a été rapportée par de nombreux auteurs. Elle est en rapport avec une migration ectopique des cellules embryonnaires au cours de l'embryogenèse. Un sujet Klinefelterien a 40 fois plus de chance de développer une tumeur médiastinale que la population générale [47]. Parmi les tumeurs

médiastinales les plus fréquentes on a : les tératomes en particulier le tératocarcinome et le polyembryome, les tumeurs germinales, et les tumeurs mixtes [48]. Ainsi tout homme porteur d'un syndrome de Klinefelter doit bénéficier d'une radiographie thoracique avec surveillance au long cours, et une étude cytogénétique doit être faite chez tout jeune patient présentant une tumeur du médiastin antérieur.

➤ **Les hémopathies malignes :**

Les sujets Klinefelteriens ont un risque élevé de développer une hémopathie maligne, ceci serait en rapport avec une altération de l'immunité avec production d'auto-anticorps secondaires aux désordres hormonaux. Il s'agit surtout du lymphome malin non hodgkinien observé avec une grande fréquence chez les sujets présentant un caryotype 48, XXYY, ainsi que la leucémie aigue lymphoblastique, et les leucémies myéloïdes chroniques et les leucémies aigues myeloblastiques.

Dans notre série nous ne rapportons pas d'associations pathologiques au syndrome de klinefelter car cela nécessite un suivi régulier des patients, ce qui est difficile dans notre contexte.

F- DIAGNOSTIC :

Le diagnostic est rarement posé à la naissance mais souvent à la puberté. Au cours de la grossesse le diagnostic peut être également posé si une analyse chromosomique du fœtus est réalisée pour une autre raison.

1. Diagnostic clinique :

1.1) A la naissance :

A la naissance le diagnostic est rarement posé mais peut se faire à l'occasion d'un caryotype réalisé soit devant une dysmorphie congénitale : visage carré, face aplatie, nez retroussé et ensellé, narines antéversées, épicanthus, hypertélorisme ou devant des malformations congénitales non spécifiques. Le syndrome de Klinefelter doit être évoqué devant certaines anomalies des organes génitaux à savoir le micro pénis (taille inférieure à 3 cm), une cryptorchidie bilatérale chez un nouveau né à terme, un hypospadias. Il faut noter la fréquence élevée d'un poids et d'un périmètre crânien de naissance inférieurs à la normale.

Dans notre série aucun cas n'a été diagnostiqué à la naissance.

1.2) Durant l'enfance :

Le diagnostic est rarement fait avant l'âge de la puberté en raison de la faible différence entre le développement physique ou psychologique des enfants Klinefelteriens et celui des garçons normaux [1]. Ces enfants peuvent être plus grands ; les testicules sont habituellement petits et fermes. Ils peuvent être cryptorchides [1].

On peut retrouver également :

- Des malformations osseuses
- Des malformations dentaires
- Le QI (Quotient intellectuel) de plusieurs garçons ayant un caryotype 47, XXY est inférieur ou égal à la moyenne.

- Le QI verbal est habituellement plus touché que le QI non verbal ou le résultat global.
- Retards dans le développement de la motricité

Certaines associations : Retard psychomoteur associé à des anomalies génitales ; retard psychomoteur avec des anomalies osseuses doivent faire penser au diagnostic et peuvent demander un caryotype pour confirmation.

Une première étude rétrospective française [49] réalisée sur 58 cas du syndrome de Klinefelter observés en 10 ans donne les résultats suivants :

Signes cliniques	Nombre	Pourcentage
Anomalies des organes génitaux externes avec micro pénis	13	56
Ectopie testiculaire	5	21
Ambiguïté avec hypospadias péno-scrotal	4	
Dysmorphie faciale	5	
Trouble du langage	1/2	
Retard psychomoteur	9	39
Malformations osseuses	3	13
Dysmorphie dentaire	1	
Retard mental sévère 49XXXXY	1	
Retard staturo-pondéral	4	

Tableau 6 : Résultats d'une enquête réalisée sur 58 cas de syndrome de Klinefelter reconnus à l'enfance

Dans cette étude les anomalies des organes génitaux externes avec micropénis dominant les symptômes cliniques. L'ectopie testiculaire et le retard psychomoteur sont également fréquents.

Dans notre série le patient MN/91 a été diagnostiqué à l'âge de 12 ans. Il est noté qu'il s'agit d'un hypogonadisme mais comme l'hypogonadisme ne commence à apparaître qu'à la puberté il est difficile dans ce cas de parler d'hypogonadisme ; probablement il existe d'autres signes non signalés.

1.3) A la puberté :

Chez les Klinefelteriens on observe un retard pubertaire. Bien que le début de la puberté puisse être normal, la progression par la suite est lente avec une faible virilisation (pilosité peu développée et volume testiculaire moindre).

La gynécomastie indicateur important de la présence du syndrome de Klinefelter peut être uni ou bilatérale ; souvent elle est plus tardive vers 16 à 17 ans. Peuvent apparaître également des troubles émotionnels, une anxiété, une timidité [2].

En cas d'association d'une gynécomastie et d'une atrophie testiculaire le diagnostic du syndrome de Klinefelter doit être évoqué.

Dans notre étude aucun cas n'a été diagnostiqué à la puberté. Nous avons un cas ; le BY/95 (19 ans) qui se situe à la fourchette supérieure de la puberté.

1.4) A l'âge adulte :

1.4.1) Symptômes physiques :

- Les klinefelteriens sont des sujets de grande taille (plus grande que celle de la fratrie), longiligne [50].

- Présence d'une macroskelie (taille/distance pubis-sol^{<2}) dans 75% des cas, et d'une allure eunuchoïde par élargissement du diamètre bi-trochantérien [51].

- Le poids moyen est inférieur à celui de la population générale, et 10% seulement des sujets sont obèses, avec une répartition de type gynoïde de la graisse.

1.4.2) Symptômes sexuels :

➤ Les organes génitaux externes :

- Micro-orchidie bilatérale très fréquente
- Cryptorchidie uni ou bilatérale
- Testicules mous atrophiques du volume d'un petit pois indolores à la pression et de consistance généralement ferme [34].
- Verge de taille normale, très rarement micro pénis ou hypospadias

➤ Les caractères sexuels secondaires :

- Musculature peu développée
- La pilosité pubienne est normalement fournie souvent triangulaire horizontale de type féminin dans 50% des cas [34].
- La pilosité axillaire est pauvre et clairsemée alors que le thorax est glabre
- La barbe est faible

- La gynécomastie est présente dans la moitié des cas, elle est souvent bilatérale et asymétrique avec exceptionnellement une galactorrhée.
- Les troubles de la libido sont fréquents.

1.4.3) Symptômes psychologiques :

➤ La personnalité du Klinefelterien est marquée par [7] :

- Une immaturité
- Une timidité
- Une apathie
- Un repli sur soi
- Des difficultés relationnelles
- Une ambivalence
- Un manque de confiance en soi
- Une passivité et une instabilité émotionnelle.

D'autres troubles existent mais sont beaucoup moins fréquents il s'agit de la dépression de l'anxiété de l'agressivité de la difficulté de contrôle des impulsions.

➤ Les performances intellectuelles :

Pour la majorité des sujets Klinefelteriens, le niveau intellectuel est à la limite de la normale avec une légère débilité mentale, une lenteur des opérations intellectuelles et difficultés d'apprentissage du langage. Leur niveau d'étude est généralement inférieur à celui des parents et du reste de la fratrie.

Dans notre étude plus de deux tiers des cas ont été diagnostiqués à l'âge adulte. Ceci est dû au fait qu'à cet âge les signes cliniques sont très évocateurs. Le signe clinique principal présenté par ces patients est l'hypogonadisme.



Figure 5 : Gynécomastie [52]

2. Diagnostic biologique :

2.1) Etude cytogénétique :

2.1.1) Recherche du corpuscule de Barr :

Le corpuscule de Barr est un composant du noyau des cellules, présent chez les femelles de mammifères. Il a été découvert par le Docteur Murray Barr au Canada. Il est également appelé corps chromatinien de Barr ou chromatine sexuelle. Il s'agit d'un corpuscule relié à la face interne de l'enveloppe nucléaire et identifiable chez la femme. Il correspond à l'un des deux chromosomes X inactivé, indifféremment d'origine maternelle ou paternelle. Ce chromosome X inactivé ne se décondense pas durant l'interphase et devient donc visible dans une proportion variable de cellules après coloration [53].

Le nombre de corpuscules de Barr observé dans une cellule est égal au nombre de chromosome X qu'elle possède moins un. La technique de recherche est facile et rapide mais un grand nombre de cellules doit être observé (200 à 300) afin d'éviter une interprétation erronée.

➤ **Technique de recherche :**

En routine la source la plus simple de cellules provient d'un prélèvement par grattage de la face interne de la joue.

Des cellules de la muqueuse interne de la joue sont prélevées par grattage à l'aide d'une spatule métallique ou d'une lame de verre puis étalées sur une lame propre et fixées immédiatement en plongeant la lame dans un fixateur (3 volumes d'éthanol- un volume d'acide acétique) durant 30 min [53]. Après séchage à l'air la préparation est soumise à une hydrolyse dans une solution HCL 5N à température ambiante durant 20 min puis rincée à l'eau courante durant 3 min. La coloration s'effectue dans une solution aqueuse de violet de crésyl à 0.5%(poids/vol) ou de bleu de toluidine à 0.1% (poids/vol) durant 5min. La chromatine sexuelle apparaît sous la forme d'un corpuscule bleu foncé localisé près de la membrane nucléaire. Elle n'est visible que dans une fraction des cellules observées : 5 à 30% des cellules épithéliales de la muqueuse jugale.

Chez le sujet Klinefelterien, la chromatine sexuelle est positive ce qui témoigne de la présence d'un chromosome X surnuméraire et par conséquent un caryotype de type 47, XXY ou 46, XX.

La recherche de la chromatine sexuelle n'est qu'un examen d'orientation ; le diagnostic de confirmation est posé par le caryotype.

Dans notre étude on n'a pas effectué la recherche du corpuscule de Barr sur les patients car nous estimons que cette recherche est peu concluante.

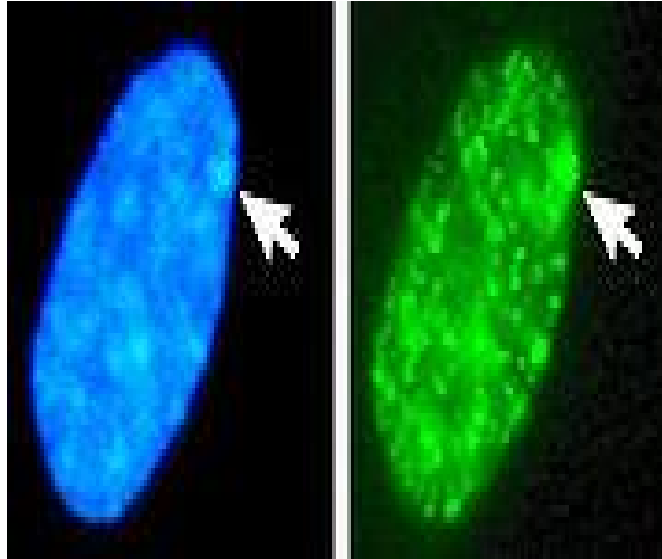


Figure 6 : Corpuscule de Barr [54]

2.1.2) Etablissement du caryotype :

C'est l'examen qui permet de confirmer le diagnostic du syndrome de klinefelter. Le caryotype est défini par l'analyse numérique et structurale des chromosomes. Son établissement permet de définir la formule chromosomique d'un individu et de détecter d'éventuelles anomalies. Il existe plusieurs techniques selon la nature des cellules prélevées. Globalement, elles sont basées sur la culture cellulaire suivie d'une coloration des chromosomes métaphasiques [55, 56,57].

Les différentes étapes de la réalisation du caryotype :

➤ **Prélèvement :**

Le prélèvement se fait différemment selon qu'il s'effectue chez l'adulte ou le nourrisson.

- Chez l'adulte, c'est le sang veineux qui est prélevé sur tube hepariné.
- Chez le nourrisson, on prélève le sang capillaire à l'aide d'un micro prélèvement.

➤ **Culture cellulaire :**

Les cellules prélevées dans les meilleures conditions possibles, sont mises en culture. Quelques règles essentielles sont à respecter pour obtenir une culture optimale: l'asepsie est indispensable à considérer car certains micro-organismes peuvent altérer la culture cellulaire. Il faut aussi tenir compte du milieu de culture, de la nature des substrats, de la température, du pH, de la pression osmotique et de la durée de culture. Il existe plusieurs types de cultures possibles et nous pouvons ainsi distinguer : Les cultures à court terme et à long terme, les cultures par préparation directe ou par greffes sur animaux et les cultures de cellules en prophase.

Dans la pratique, ce sont les cultures à court terme (par exemple, soixante douze heures pour les lymphocytes T) et les cultures à long terme (fibroblastes, cellules de la moelle osseuse, cellules amniotiques) qui sont le plus couramment réalisées.

Dans notre étude nous avons effectué la culture sur des tubes à centrifuger à extrémité conique fermés hermétiquement et stérilisés. Chaque tube renfermait 6,5 ml de milieu de culture.

Composition de ce milieu de culture :

- TC 199 5ml
- Sérum humain AB 1,5ml
- Phyto-hémagglutinine une goutte
- Héparine.
- Antibiotiques (Pénicilline 1000 000UI et Streptomycine 50mg)

Les tubes sont placés à l'étuve à 37 °c, et l'incubation a lieu en règle durant 72 heures.

➤ Blocage des mitoses :

Après environ 70 h de culture, les mitoses sont bloqués en métaphase (stade d'observation optimale des chromosomes) grâce à l'emploi d'une solution diluée de colchicine qui inhibe la formation du fuseau mitotique. Les tubes sont ensuite replacés dans l'étuve pendant 2 h.

➤ Le choc osmotique :

Une solution hypo-osmolaire via la création d'un choc hypotonique provoque un gonflement et une lyse de la cellule bloquée en métaphase induisant la libération des chromosomes.

➤ Fixation :

Après centrifugation et rejet du surnageant, les cellules en suspension sont mises dans le liquide de Carnoy pendant 30 minutes à température ambiante.

➤ **Etallement :**

Sur des lames préalablement préparées, on laisse tomber d'une hauteur de 10 à 20 cm sur chaque lame, 1 ou 2 gouttes de la suspension cellulaire, et puis on laisse sécher les lames à l'air libre sans chauffer.

➤ **Identification des chromosomes par coloration :**

Des techniques introduites dès le début des années 1970, ont permis de déterminer sur les chromosomes une alternance de bandes claires et de bandes sombres transversales caractéristiques; chaque chromosome est divisé en régions comprenant elles même des bandes qui sont divisées en sous bandes. Ainsi, chaque paire de chromosome peut être parfaitement identifiée. Plusieurs techniques de coloration chromosomique ou bande sont utilisées: La technique de bande G est la plus fréquemment employée. Elle définit la coloration des chromosomes au moyen du colorant GIEMSA, après avoir dénaturé les protéines chromosomiques à l'aide de la Trypsine. La technique de bande R fait intervenir un prétraitement par la chaleur avant la coloration au GIEMSA et montre une distribution de bandes inverse à celle des bandes G.

Elle est utilisée comme méthode de routine dans beaucoup de laboratoires Européens. Des techniques de coloration basée sur celles des bandes G et R permettent de colorer les chromosomes à partir de stades précoces de la mitose (prophase et prométaphase). Ces techniques de bandes haute résolution sont indiquées dans les études de lésions chromosomiques de très petite taille.

Il existe d'autres techniques de bandes moins fréquemment employées. Ainsi, il faut mentionner la technique de bande Q qui nécessite une coloration par la moutarde de Quinacrine (ou de ses dérivés) et un examen au microscope

en fluorescence mais aussi la technique de bande C colorant spécifiquement certaines régions chromosomiques (notamment le centromère).

Dans notre étude nous avons utilisé la technique en bandes G qui consiste à colorer les chromosomes avec du Giemsa après avoir dénaturé les protéines chromosomiques à l'aide de la trypsine.

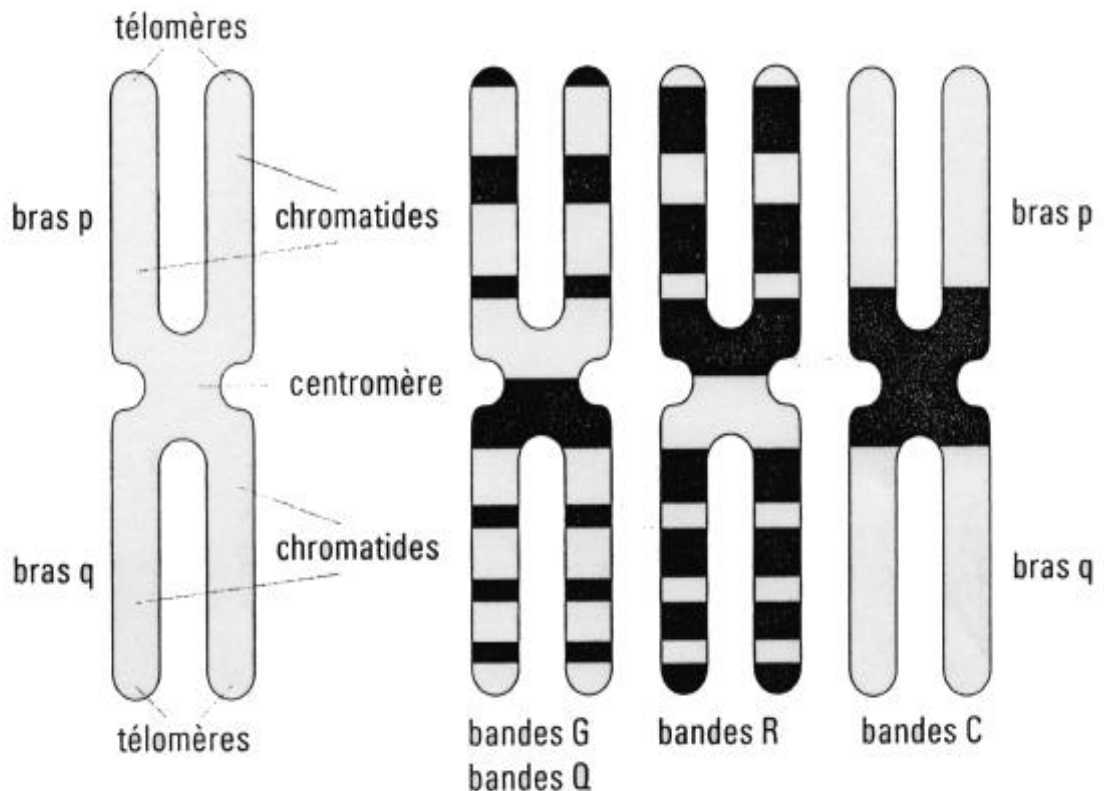


Figure 7 : Structure des chromosomes (bandes) [34]

➤ **Classification des chromosomes :**

Après coloration, les chromosomes sont classés et analysés. La procédure habituelle est de découper les chromosomes à partir d'une microphotographie et de les classer par paires. Cependant, à l'heure actuelle, les chercheurs ont mis au

point des systèmes d'analyse informatique rapide et bien adaptés (microscope relié à un micro ordinateur). L'établissement du caryotype correspond à une classification standard des chromosomes humains.

Les chromosomes sont donc classés par paire, en fonction de leur taille et de la position du centromère. L'indice centromérique défini par le rapport entre bras court et bras long permet de décrire trois types de chromosomes: les chromosomes métacentriques pour lesquels le centromère est placé de façon plus ou moins centrale, les chromosomes submétacentriques (position non centrale du centromère), et les chromosomes acrocentriques avec un centromère situé près de l'extrémité du chromosome. Les cellules somatiques humaines ont un complément chromosomique diploïde (diplos:double), c'est à dire $2n$ chromosomes ou 46 chromosomes tandis que les gamètes ont un complément chromosomique haploïde (haplos:simple), c'est à dire n chromosomes ou 23 chromosomes.

Les 46 chromosomes sont répartis en 23 paires: 22 paires de chromosomes sont identiques chez l'homme et la femme et sont nommés autosomes, la paire restante est représentée par les chromosomes sexuels nommés gonosomes. Ces gonosomes sont les chromosomes XX chez la femme et XY chez l'homme. Le classement des paires de chromosomes aboutit ainsi au caryotype de l'individu dont il est possible de déduire la formule chromosomique selon une nomenclature définie.

Il est indiqué successivement, le nombre total de chromosomes suivi d'une virgule, les chromosomes sexuels, et l'anomalie de structure chromosomique quand elle existe.

Exemples:

- caryotype féminin normal: 46, XX
- caryotype masculin normal: 46, XY

Dans notre étude on a utilisé la procédure habituelle de classification des chromosomes : Découpage des chromosomes à partir d'une microphotographie ensuite classification par paires.

➤ **Résultats :**

Dans le syndrome de klinefelter, les résultats rapportés par la littérature sont les suivants :

- ✓ La forme classique dite homogène représente 80 à 90 % des cas (47, XXY). On peut rencontrer une formule de type 47Xi(Xq)Y isochromosome sur le bras long du chromosome X. La présence en excès du bras long de l'x suffit à donner un phénotype Klinefelterien.
- ✓ Dans 10 à 20% des cas certaines cellules possèdent la formule 46, XY et d'autres la formule 47, XXY : on parle de mosaïque.
- ✓ Parfois on entend parler de variants du syndrome de Klinefelter ; ce sont des caryotypes à 48 ou 49 chromosomes et de formule 48,XXXYY ;48XXYY et 49,XXXXXY[8].Ces variants sont très rares(estimés de 1 sur 10000 à 1 sur 25000 pour les formules à 48 chromosomes et de 1 sur 85000 à 1 sur 100000 pour les formules à 49 chromosomes).Ces variants en raison de leurs conséquences différentes ne doivent pas être assimilés au syndrome de klinefelter[8].

Dans notre série on ne que retrouve que 66.6%(10 patients) de forme classique (47, XXY).Ces chiffres sont inférieurs aux chiffres rapportés par la littérature (80 à 90 % des cas).Cette différence est significative. On ne peut conclure sur ce résultat car notre échantillon est relativement réduit et nous ne pouvons pas donner de chiffres définitifs. Pour ces patients si on se rapporte aux signes cliniques on peut dire qu'ils ne présentaient pas de tableau réellement typique puisque 40% de l'ensemble de nos patients présentent un hypogonadisme isolé.

On a observé 20% de mosaïque ce qui rejoint la littérature qui rapporte 10 à 20 %.Pour ces cas il est classiquement dit que les signes cliniques sont discrets. Le diagnostic est tard à l'âge adulte surtout pour des problèmes d'hypofertilité.

Deux cas de formule 46, XX ont été assimilés au syndrome de Klinefelter car sur le plan clinique ils présentaient une symptomatologie comparable à ce syndrome. Ces patients bien qu'ayant des caryotypes féminins ne présentaient pas d'ambigüité sexuelle manifeste. En fait ils mériteraient un bilan échographique du petit bassin à la recherche d'ambigüité des organes génitaux internes de même qu'il serait judicieux de faire un bilan moléculaire à la recherche du gène de la masculinisation (SRY).

Les avons-nous classés abusivement Klinefelterien ? Seul le bilan complet pourra confirmer ou infirmer notre décision.

Certains variants rapportés par la littérature sont des caryotypes à 48 ou à 49 chromosomes : 48, XXXY ; 48, XXYY ; 49, XXXXY. Ces variants ne sont pas retrouvés dans notre étude car ils sont très rares (estimés de 1

sur 10000 à 1 sur 25000 pour les formules à 48 chromosomes et de 1 sur 85000 à 1 sur 100000 pour les formules à 49 chromosomes).

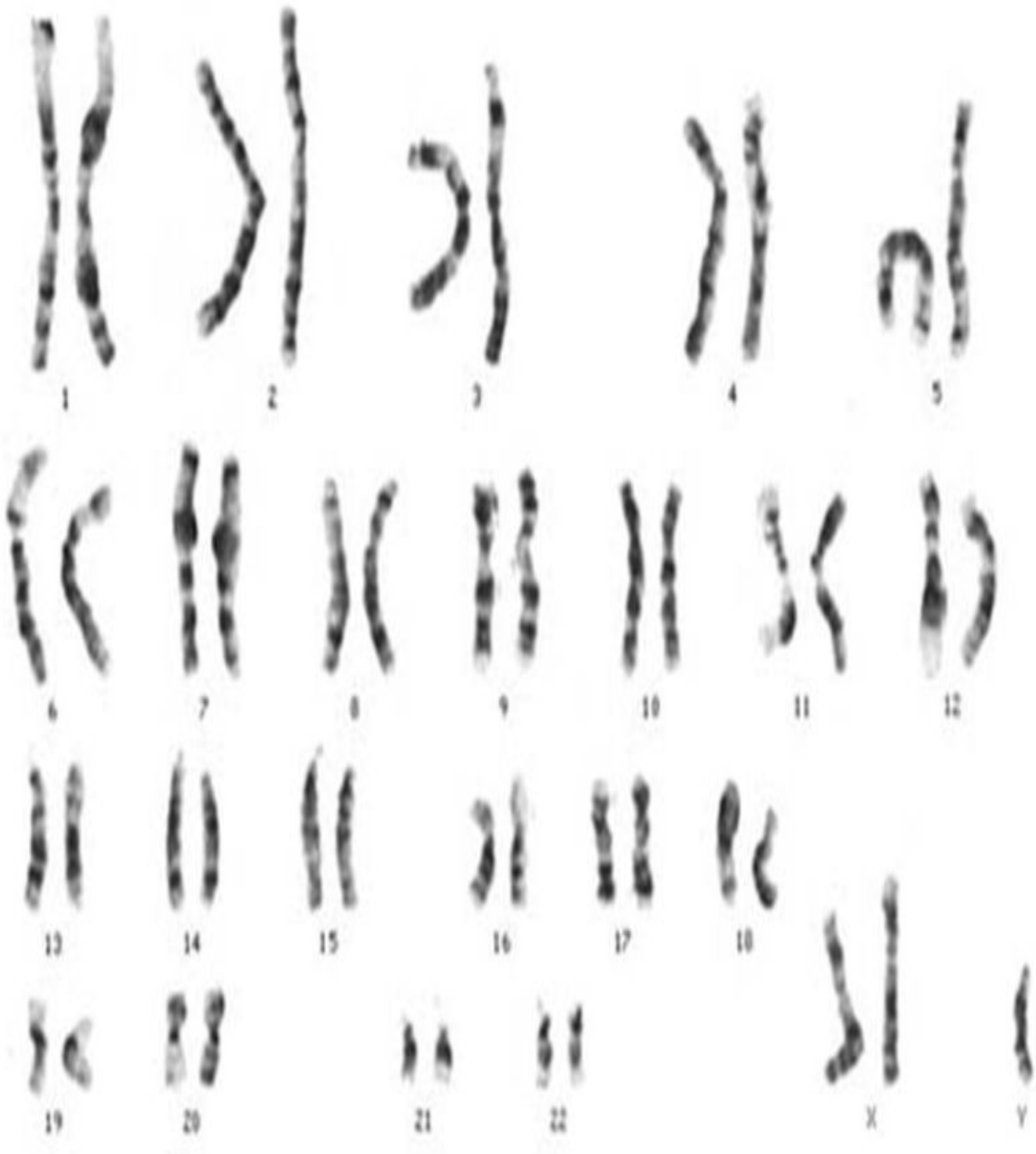


Figure 8 : Caryotype typique du syndrome de Klinefelter [54]

2.1.3) Hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) :

L'hybridation *in situ* fluorescente (FISH) est une technique cytogénétique qui permet une caractérisation rapide des anomalies chromosomiques. Elle ne peut remplacer l'étude du caryotype, mais donne des renseignements complémentaires. Elle fait appel à une sonde marquée par fluorescence visant une séquence particulière d'ADN à laquelle elle se fixe de façon sélective [59]. En ce qui concerne le syndrome de Klinefelter la FISH permet de préciser l'origine maternelle ou paternelle du chromosome X, et la nature exacte d'un fragment de chromosome sexuel anormal ; elle permet également de mettre en évidence les mosaïques non détectées par le caryotype.

Dans notre série aucun cas n'a été étudié par FISH.

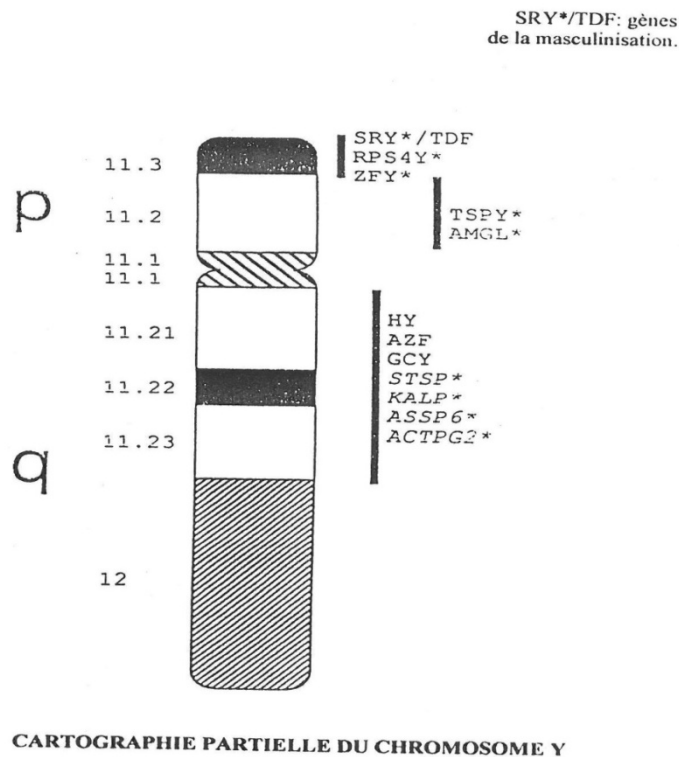


Figure 9: Cartographie partielle du chromosome Y

2.2) Dosages hormonaux :

2.2.1) Androgènes :

➤ Testostérone :

La testostérone est la principale hormone androgène de structure stéroïdienne (19 atomes de carbone). Elle est sécrétée dans les cellules de Leydig sous l'influence de l'hormone lutéinisante (LH) de l'antéhypophyse à partir du cholestérol. Elle est produite au niveau des testicules et en faible part au niveau des surrénales chez l'homme. La testostérone contrôle la spermatogénèse et le maintien des caractères sexuels mâles; elle a également un rôle anabolisant. Son niveau plasmatique varie avec l'âge. Son dosage s'effectue par la méthode radio-immunologique avec un traceur tritié après extraction des stéroïdes et chromatographie [60].

Age	µg /l
1-10ans	< 0.20
10-20ans	0.5-5
20-45ans	3-8.5
40-60ans	2-8
60-75ans	1-5
> 75 ans	0.15-2.5

Tableau 7 : Valeurs normales de testostérone [61]

Au cours du syndrome de Klinefelter sa valeur se situe généralement dans les limites inférieures de la normale. Cependant des valeurs franchement basses ont été retrouvées chez 25% des cas [62].

➤ **La Dihydro-testostérone : (DHT)**

Métabolite de la testostérone car il provient de sa transformation par la 5 alpha réductase. La DHT est un androgène plus puissant que la testostérone car il se lie plus fortement au récepteur des androgènes. Chez le klinefelterien sa valeur est diminuée par réduction de l'activité de la 5 alpha- réductase responsable d'une résistance des tissus cibles à l'hormone mâle [2].

2.2.2) Œstrogènes :

Hormones sécrétées par l'ovaire chez la femme, impliquées dans le développement des caractères sexuels féminins et dans la régulation du cycle menstruel. Chez l'homme sous l'action de l'aromatase une partie des androgènes est convertie en œstrogène (œstradiol).

➤ **La 17 β œstradiol :**

Stéroïde de 18 atomes de carbone. Son taux est le plus souvent normal chez le sujet Klinefelterien, parfois élevé mais non corrélé aux signes cliniques. La gynécomastie, symptôme fréquent et d'une grande valeur diagnostique au cours du syndrome de klinefelter, est la conséquence du déséquilibre de la balance hormonale œstradiol/testostérone par baisse de la sécrétion de cette dernière.

2.2.3) La prolactine :

La prolactine est une hormone hypophysaire. Elle est de nature protéique (199 acides aminés) et est élaborée sous forme d'une pro-hormone. Elle a une action directe sur les tissus périphériques (glandes mammaires, foie, ovaire,

testicule..).A concentration élevée la prolactine bloque la GnRH(Gonadotrophine Releasing Hormone) et abaisse les taux de FSH et de LH inhibant ainsi la spermatogenèse chez l'homme. Son taux est normal ou modérément élevé à l'état basal avec une réponse excessive à la stimulation par la TRH (Thyronine Releasing Hormone).

2.2.4) Les Gonadotrophines Plasmatiques : FSH-LH

La FSH et la LH sont des glycoprotéines hétérodimériques formées de deux sous-unités alpha et beta reliées par des liaisons non covalentes, de poids moléculaire d'environ 30 000 [63].Ils sont sécrétés par l'hypophyse. La sécrétion est très faible durant l'enfance et augmente à la puberté où on observe à la fois une augmentation de la fréquence des pics et de leur amplitude. La sécrétion est pulsatile chez l'homme et la femme, mais le niveau moyen reste constant chez l'homme, alors que chez la femme il varie au cours du cycle menstruel. La demi-vie plasmatique de FSH et de LH est de deux à cinq heures, plus longue que celle de la plupart des polypeptides. La FSH et la LH stimulent des récepteurs spécifiques présents au niveau des gonades, qui, par l'intermédiaire des protéines G, activent l'adénylcyclase et favorisent notamment la transformation du cholestérol en prégnénolone. Chez l'homme La FSH intervient dans la spermatogenèse, elle a une action gamétogénique avec peu d'effets sur l'hormonogenèse.

La LH, également appelée ICSH (interstitial cell stimulating hormone), stimule la synthèse et la sécrétion de testostérone par le testicule. Les taux de FSH et de LH sont normalement inférieure à 5mUI/ml [64].Leur dosage se fait par la méthode radio-immunologique.

Au cours du syndrome de Klinefelter on assiste à des fluctuations suivantes :

- Avant la puberté, leurs sécrétions ne sont pas modifiées [36].
- Au cours de puberté, on assiste à une augmentation importante de la FSH (par altération de la spermatogenèse) supérieure à celle de la LH dont l'augmentation n'est que modérée et variable car la fonction leydigienne reste longtemps conservée.
- Dans certains cas, le taux des gonadotrophines n'est que discrètement élevé ou même normal ou indétectable et non stimuable par la GnRH (Gonadotrophine Releasing Hormone). La suppression de cette hypersécrétion de FSH et LH nécessite des doses importantes et prolongées de Testostérone.

L'hypersécrétion des gonadotrophines plasmatiques associée à un taux de la testostérone plasmatique dans les limites inférieures de la normale définit l'hypogonadisme hypergonadotrophique.

Dans notre série aucun dosage hormonal n'a été effectué chez les patients lors de leur admission.

2.3) Bilan de la fonction de reproduction :

2.3.1) Spermogramme :

➤ Technique :

Il doit être fait après 3 à 4 jours d'abstinence à distance de tout épisode fébrile [64]. L'échantillon est souvent obtenu par masturbation, mais certains centres ont approuvé un préservatif spécial de recueil du sperme lors de rapports sexuels normaux. Une fois l'échantillon recueilli, il doit être rapporté au

laboratoire aussitôt que possible. L'analyse est effectuée par examen visuel direct et au microscope.

L'échantillon est évalué selon les caractéristiques physiques du sperme, la densité, la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes (caractéristiques cellulaires).

➤ **Résultats :**

- Valeur Normale de l'éjaculat 2 à 4ml
- Spermatozoïdes : 60 à 100 millions/ml

On parle d'oligospermie si inférieur à 20 million et d'azoospermie en absence de spermatozoïdes.

- Mobilité : 50 à 60% à la 1^{ère} heure Si inférieur à 50% asthénospermie
- Formes normales : supérieur à 50% Si inférieur à 50 % on parle de teratospermie.

Chez les Klinefelteriens on retrouve une azoospermie constante, expliquant la stérilité définitive [65].

Dans de rares cas, on a une spermatogenèse complète avec oligospermie. Ces cas restent toutefois exceptionnels, et se voient presque exclusivement dans les formes mosaïques 46XY/47XXY .

Dans notre série une azoospermie a été signalée dans trois cas. Dans les autres cas aucune indication n'a été signalée.

2.3.2) La biopsie testiculaire :

La biopsie testiculaire implique le retrait d'un petit morceau de tissu testiculaire, à examiner au microscope. L'examen du tissu permet l'évaluation des cellules séminifères et des cellules interstitielles de Leydig (secrétant l'hormone testostérone au voisinage des tubules dans lesquels sont produits les spermatozoïdes).

Elle est actuellement sans aucun intérêt diagnostique, donc inutile et même à éviter chez cette population psychologiquement fragile.

3. Diagnostic anténatal :

Les couples ayant eu un enfant atteint du syndrome de Klinefelter peuvent bénéficier d'un diagnostic prénatal lors de grossesse ultérieure s'ils le désirent. Lorsqu'il n'y a pas d'antécédent le diagnostic anténatal est généralement fait par hasard lors d'une amniocentèse réalisée pour une autre cause par exemple pour âge maternel élevé ou lors du calcul de risque d'autres anomalies chromosomiques par dosage des marqueurs sériques ou mesure de la clarté nucale.

Le diagnostic anténatal consiste à rechercher une anomalie génétique après biopsie de trophoblaste (le tissu embryonnaire à l'origine du placenta) sur les villosités chorales à 12 semaines d'aménorrhée ou sur les cellules amniotiques prélevées par amniocentèse à 16 semaines d'aménorrhée. Ces examens comportent un risque de fausses couches différent selon le choix de la ponction qu'il convient de discuter en consultation génétique au préalable [8].

G- TRAITEMENT :

Il n'existe pas de traitement qui guérisse complètement les manifestations du syndrome de Klinefelter car il est d'origine chromosomique. Néanmoins le traitement hormonal substitutif par la testostérone dès le début de la puberté permet d'éviter l'apparition de la plupart des manifestations physiques et psychoaffectives du syndrome de Klinefelter [47].

Pour les problèmes d'infertilité une assistance médicale à la procréation est envisageable pour les hommes atteints du syndrome de Klinefelter. Le recours à la chirurgie esthétique pour enlever les glandes mammaires (Mastectomie) peut être envisagé dans certains cas si le développement de la poitrine chez l'adolescent est source de problèmes psychologiques. Aussi, si la petite taille des testicules est particulièrement mal vécue. L'implantation des prothèses testiculaires peut également se faire. Un suivi dentaire régulier est conseillé à cause du risque accru de caries, Une densitométrie osseuse est conseillée pour détecter une éventuelle diminution de la densité osseuse. Un suivi psychologique peut aider les sujets klinefelteriens à surmonter ses difficultés d'ordre émotionnel ou social [40].

a- Le traitement substitutif par la testostérone :

Doit être instauré le plus précocement possible, en général entre 11 et 13 ans dès que le taux des gonadotrophines commence à s'élever, à des doses prudentes et progressivement croissantes pour ne pas précipiter la maturation osseuse et menacer le pronostic statural définitif. Cette posologie doit maintenir le taux de la testostérone dans la limite haute de la normale pour l'âge concerné.

1- Les moyens thérapeutiques :

Sont nombreux et administrés par différentes voies : orales, cutanée, perlinguale, mais c'est surtout la voie intramusculaire qui est la plus utilisée en raison de sa prise en général une injection mensuelle, ce qui permet une bonne observance du traitement.

a- La voie intramusculaire :

Nom commercial et laboratoire	Composition	Présentation	Mode d'emploi
Androtardyl (Schering)	Enanthate de testostérone	Ampoule de 1ml à : 50, 100, 250mg.	1 IM/mois
Duratestone (organon)	*Propionate de testostérone *Phénylpropionate de testostérone *Isocaproate de testostérone *Décanoate de testostérone	*Ampoule de 1ml à 30mg *Ampoule de 1ml à 60mg *Ampoule de 1ml à 60mg Ampoule de 1ml à 100mg	1 IM/mois
Lontanyl (Roussel)	Hexahydrobenzyl carbonate de testostérone	Ampoule de 2ml à 250mg	1 IM/mois
Stérandyl retard (Roussel)	Propionate de testostérone	Ampoule de 1ml à 50mg	1 IM/mois
Stérandyl retard (Roussel)	Hexahydrobenzoate de testostérone + transhexahydrotéréphatate	Ampoule de 2ml à 250mg.	1 IM x 1 à 2/mois
Testostérone retard (Théramex)	Cyclo-hexan-propionate de testostérone	Ampoule de 1ml à 100mg et 200mg.	1 IM toutes les 3 à 5 semaines
Testostérone (Théramex)	Heptylate de testostérone	Ampoule de 1ml à : 50, 100, 250mg.	1 IM/3semaines

b- La voie orale :

Fluoxymesterone : Halotestin * (Upjohn) sous forme de comprimés à 2 et 5 mg

c- La voie percutanée :

Déhydro-testostérone : Andractim* (Besins –isovesco) sous forme de gel : 5g par graduation.

d- La voie perlinguale :

Méthyl-testostérone : Glossostérandyl*(Roussel) sous forme de glossettes à 25 mg tous les jours.

2- Conduite du traitement :

a- Chez l'adolescent :

La posologie est de :

- 50 à 100 mg d'ester de testostérone par voie intramusculaire tous les mois.
- Ou 40 à 80 mg/jour d'un décanoate de testostérone peros.

Après un an de traitement, les doses peuvent être augmentées pour atteindre celles de l'adulte en 3ans, cela sous surveillance régulière de l'âge osseux qui ne doit pas dépasser l'âge chronologique.

b- Chez l'adulte :

La posologie est de :

- 250mg d'ester de testostérone par voie intramusculaire tous les 3 à 4 semaines.
- Ou 120 à 160mg d'un décanoate de testostérone par jour.

- Ou 5 à 10g/jour de gel de déhydro-testostérone.

Les doses optimales doivent être atteintes par paliers successifs afin d'éviter le déclenchement de troubles psychiques parfois graves : agressivité, passage à l'acte et pulsions sexuelles.

3- Durée de traitement :

Ce traitement doit être prolongé durant 3 à 4 décennies et tout sevrage thérapeutique doit être prudent car peut entraîner des troubles de la personnalité et l'extinction de la libido.

4- Les effets bénéfiques du traitement :

a- Chez l'adolescent :

Le traitement régulier et précoce permet :

- Un bon développement des caractères sexuels secondaires.
- De prévenir la gynécomastie.
- D'améliorer la confiance en soi, les capacités de concentration et d'apprentissage, permet une meilleure habileté sociale et assure une stabilité de l'humeur.
- De diminuer les troubles du comportement.

b- Chez l'adulte

Le traitement permet de :

- Diminuer les troubles psychologiques.
- Prévenir l'ostéoporose.
- Améliorer les caractères sexuels secondaires, la libido, la trophicité musculaire, ainsi que les fonctions cognitives.

5- Précautions et risques :

Ce traitement hormonal n'a aucun effet sur la gynécomastie une fois installée, ni sur l'atrophie testiculaire, ni sur la stérilité.

Chez l'enfant, quand cette thérapeutique est prescrite à des doses importantes et sans contrôle de l'âge osseux, elle peut entraîner une accélération de la maturation osseuse et une soudure précoce des cartilages de conjugaison compromettant ainsi le pronostic statural.

Chez l'adulte, un examen clinique et échographique de la prostate s'impose avant tout traitement hormonal car toute tumeur de la prostate constitue une contre-indication formelle à cette thérapeutique.

b-Les techniques d'assistance à la reproduction :

Il s'agit surtout de l'extraction du sperme testiculaire et de l'injection intracytoplasmique du sperme.

De nombreuses études ont montré leur grand succès dans le traitement de l'azoospermie et de la stérilité chez les sujets présentant un syndrome de Klinefelter

Prise en charge de l'infertilité dans le syndrome de Klinefelter :

Le syndrome de Klinefelter a longtemps été considéré comme un modèle de stérilité masculine totale et définitive, tout au moins dans sa forme à caryotype 47,XXY homogène. La Testicular Sperm Extraction-Intra Cytoplasmique Sperm Injection (TESE-ICSI) [65] permet d'obtenir des grossesses dès lors que quelques spermatozoïdes peuvent être extraits du testicule quand une spermatogenèse focale persiste en cas d'azoospermie non obstructive. Le taux de grossesse n'est alors que peu inférieur à celui obtenu

dans les azoospermies obstructives [66]. Dès 1996, la TESE-ICSI a été appliquée au syndrome de Klinefelter à caryotype 47,XXY homogène [67]. Nous proposons dans cette revue, de faire le point sur les résultats des TESE-ICSI dans le syndrome de Klinefelter à caryotype 47,XXY homogène et de discuter de la manière éventuelle d'optimiser les chances de paternité, en prenant en charge les sujets précocement [68].

✓ Résultats de l'Assistance médicale à la procréation

À l'âge adulte, le syndrome de Klinefelter à caryotype 47,XXY homogène est caractérisé par un trouble très sévère de la spermatogenèse avec FSH très élevée et inhibine B, le plus souvent indosable, associé à un hypogonadisme partiel avec testostéronetestostérone basse ou sub-normale et LH modérément élevée. Le spermogramme fait état en général d'une azoospermie et parfois (7,4 % en moyenne) d'une oligospermie sévère. Néanmoins, jusqu'en 1996, on annonçait un pronostic de stérilité totale et définitive, l'orientation de la prise en charge pour l'infertilité se faisait vers l'insémination artificielle avec sperme de donneur ou l'adoption.

À partir de 1996, quelques équipes ont appliqué les techniques d'ICSI dans les rares cas d'oligospermie ou plus généralement de TESE-ICSI en cas d'azoospermie pour des patients présentant un syndrome de Klinefelter homogène et ont ainsi démontré la possibilité de paternité biologique [67]. Au-delà des publications sous forme de *case reports* qui ne permettent pas de juger du taux de succès, le Tableau 1 reprend 19 études publiées incluant plus de dix patients atteints d'un syndrome de Klinefelter à caryotype 47,XXY homogène. Il indique le taux de réussite de TESE (présence de spermatozoïdes) et le nombre de grossesses obtenues après ICSI. Ces études ont inclus au total 668 patients,

des spermatozoïdes ont pu être extraits du testicule pour 331 patients, soit 49,6 % des cas. Le taux de réussite de TESE apparaît similaire pour le syndrome de Klinefelter homogène et pour les autres azoospermies non obstructives à caryotype normal [69,70]. Pour 12 de ces séries, regroupant 387 patients dont 184 ont eu des spermatozoïdes à la TESE, 94 grossesses ont été obtenues. Ce qui correspond des pourcentages élevés de grossesses rapportées au nombre de patients ayant des spermatozoïdes (49,7 %). Les taux de fausse couche apparaissent similaires aux autres TESE-ICSI [6]. Parmi les enfants nés, il y a autant de garçons que de filles [70, 71]. Il n'est pas observé une fréquence élevée d'aneuploïdie gonosomique : sur l'ensemble de la littérature, on trouve un fœtus 47,XXY au sein d'une grossesse triple, publié deux fois, il a fait l'objet d'une réduction embryonnaire. On observe donc des pourcentages de succès satisfaisants pour les TESE-ICSI dans le syndrome de Klinefelter à caryotype 47,XXY homogène.

❖ **Facteurs pronostiques :**

L'âge du patient est le seul facteur pronostique de la présence de spermatozoïdes qui est assez régulièrement retrouvé dans les séries publiées (Tableau 2). Les chances d'obtenir des spermatozoïdes à la biopsie sont meilleures si l'homme est plus jeune. Toutefois, le chevauchement des valeurs est important, et à l'échelon individuel, l'âge n'apparaît pas d'une utilité notable pour prendre la décision de l'orientation ou non vers un programme de TESE-ICSI. Néanmoins, le concept d'une dégradation progressive de la spermatogenèse focale dans le syndrome de Klinefelter semble bien devoir être retenu.

Les données cliniques ou biologiques n'apportent pas de critère pronostique sur l'isolement de spermatozoïdes à la biopsie. Une seule étude [72] a mis en évidence des volumes testiculaires significativement plus élevés et des concentrations de testostéronetestostérone basale ou stimulée par l'HCG plus hautes dans les cas où l'extraction des spermatozoïdes a été positive. Les autres études n'ont pas trouvé de différence significative.

La technique de biopsie testiculaire pour TESE comporte des variantes. À côté des biopsies chirurgicales uniques (poids : 250 et 750mg), la notion de spermatogenèse focale a fait proposer la technique de « biopsies multiples » (poids ≈ 50mg) réputée augmenter le taux de spermatozoïdes retrouvés et, à partir de 1998, Schlegel et al. développent la technique de microdissection qui consiste en l'étude des tubes séminifères sous microscope opératoire et permet la réalisation de microbiopsies orientées sur les zones de spermatogenèse focale dont l'aspect peut être reconnu [73]. La comparaison des séries utilisant les biopsies classiques et des séries réalisées par microdissections semble en faveur des microdissections, sans toutefois que des biais puissent être éliminés. Le promoteur de la microdissection atteint 72 % de TESE positives [74], mais 71 % (30/42) des patients avaient eu au préalable une biopsie exploratoire, le pourcentage de cas avec spermatogenèse focale déjà constatée sur la biopsie diagnostique n'est pas précisé.

L'arrêt de l'androgénothérapie éventuelle, six mois avant la biopsie, est régulièrement proposé pour éviter un freinage gonadotrope qui pourrait être préjudiciable à la spermatogenèse focale. Les données publiées ne sont pas suffisantes pour savoir si le fait d'avoir eu une androgénothérapie antérieure, même suspendue depuis plus de six mois, peut être néfaste à la spermatogenèse

focale, même si cela a été évoqué [74] sur le fait qu'un seul des cinq patients ayant reçu un traitement par testostéronetestostérone exogène a eu une TESE positive (1/5=20 %) contre 69 % des patients (29/42) dans l'ensemble de l'étude. Le très faible effectif ne permet pas de conclure de manière absolue.

De même une optimisation de la testostéronetestostérone intratesticulaire par des anti-aromatases, antioestrogènes ou de la gonadotrophine chorioniquegonadotrophine chorionique (hCG) a été tentée [74]. L'hétérogénéité des protocoles thérapeutiques ne permet pas non plus de conclure de manière formelle.

Comme pour l'ensemble des azoospermies [66], il ne semble pas y avoir de différence flagrante entre les TESE synchrones à la ponction ovocytaire, utilisant les spermatozoïdes « frais » et les TESE asynchrones, réalisées avant la ponction d'ovocytes et utilisant donc des spermatozoïdes congelés, que ce soit en comparant les équipes réalisant des TESE synchrones ou des TESE asynchrones ou pour les publications comparant directement TESE synchrone ou asynchrone. La congélation des spermatozoïdes paraît ainsi ne pas avoir un effet délétère majeur.

✓ **Faut-il intervenir à l'adolescence plutôt qu'à l'âge adulte ?**

Normalement pendant l'enfance, les spermatogonies prolifèrent [75]. Dans le syndrome de Klinefelter, les spermatogonies 47,XXY survivent mal pendant l'enfance, elles deviennent très rares à partir de la puberté [76]. Dans les foyers de spermatogenèse focale, les spermatocytes sont tous de formule 46,XY [77] et il existe des spermatogonies 46,XY à côté de spermatogonies 47,XXY, alors qu'en l'absence de spermatogenèse focale, seules des spermatogonies 47,XXY sont présentes [78]. Il semblerait ainsi que de rares spermatogonies XXY puisse

perdre, au cours de mitoses, leur chromosome X excédentaire et constituer de rares clones de gonies XY qui sont, elles, capables d'entrer en méiose et d'effectuer l'ensemble de la spermatogenèse, expliquant les foyers de spermatogenèse focale.

Les cellules de Sertoli ont un profil fonctionnel normal pendant l'enfance. Avec la survenue de la puberté, les marqueurs de l'état fonctionnel des tubes séminifères se détériorent brutalement avec abaissement de l'inhibine B et de l'Anti-Mullerian Hormone (AMH) et élévation de la FSH dès 14 à 15ans [76,77,78], indiquant que la spermatogenèse est altérée dès la période où elle devrait se développer. Le dialogue normal entre les cellules germinales et les cellules de Sertoli est perturbé, créant un environnement délétère à la spermatogenèse. Le phénomène de dysfonction sertolienne [79], perturbant la spermatogenèse résiduelle à partir des rares gonies 46,XY, pourrait expliquer la dégradation des résultats des tentatives de TESE avec l'âge. Ce qui nous a amenés à nous poser la question d'un possible avantage de rechercher des spermatozoïdes à l'adolescence par rapport à l'âge adulte.

Nous avons ainsi mis en place un protocole de recherche nommé « Fertipreserve » consistant à comparer le pourcentage de cas avec congélation de spermatozoïdes en vue d'AMP chez des sujets jeunes (15 à 22ans) ou adultes (23 à 55ans) présentant tout un syndrome de Klinefelter à caryotype 47,XXY homogène. La prise en charge est finalement identique dans les deux groupes avec, en cas d'azoospermie, réalisation d'une TESE en vue d'ICSI asynchrone. Seule la durée de la cryoconservation sera variable entre les sujets adultes en cours de demande de paternité et les sujets plus jeunes en vue d'une paternité ultérieure.

Si l'on démontre que l'isolement de spermatozoïdes est plus fréquent chez le sujet jeune, on sera amené à proposer un diagnostic précoce. On devra prendre en compte les aspects psychologiques particuliers à la prise en charge de l'infertilité chez l'adolescent présentant un syndrome de Klinefelter. On pourra éviter de mettre en place une androgénothérapie avant la TESE, Wikström et al. [80] ont en effet montré qu'il n'y a pas de nécessité d'un traitement androgénique au début de la puberté, et débiter le traitement par la testostéronetestostérone après la biopsie, évitant ainsi le risque possible d'effet délétère de l'androgénothérapie préalable sur le recueil de spermatozoïdes. L'éventuelle diminution de la testostéronetestostérone, telle que constatée après les biopsies chez l'adulte [81], sera compensée par l'androgénothérapie.

c-Le soutien psycho-social :

Les sujets Klinefelteriens sont des sujets psychiquement fragiles qui doivent bénéficier d'un soutien adapté, structuré et personnalisé. En fait, leur prise en charge doit être multidisciplinaire incluant : endocrinologue, pédiatre, généticien, psychiatre et surtout un réseau social bien informé.

Les parents et les familles des sujets Klinefelteriens doivent être informés de cette anomalie chromosomique le plus tôt possible pour qu'ils soient mieux préparés pour bien élever leurs enfants en leur créant des conditions favorables et stimulantes qui leur permettront de surmonter les retards de développement et du langage, et tous les problèmes scolaires qui peuvent surgir. Ils peuvent aussi être conseillés de fonder des associations pour établir des contacts et partager leurs expériences.

Tout soutien psycho-social a pour finalité de permettre à tout sujet présentant un syndrome de Klinefelter de se développer harmonieusement et de façon adaptée, avec une bonne qualité de vie et une excellente insertion socioprofessionnelle.



V- Conclusion :



Le syndrome de Klinefelter est une dysgénésie gonadique en rapport avec une aberration chromosomique. Son caryotype classique est de type : 47, XXY. Son diagnostic est rarement posé à la naissance et durant l'enfance car les signes sont discrets ou absents. A l'âge adulte son diagnostic peut être posé surtout lors d'une consultation pour un problème de infertilité . En anténatal le diagnostic peut être également posé si une analyse chromosomique du fœtus est réalisée pour une autre raison.

Le caryotype permet de confirmer son diagnostic en établissant la formule chromosomique de l'individu.

Ce travail nous a permis de soulever quelques remarques concernant ce syndrome au Maroc:

- Dans l'ensemble des cas le diagnostic est posé tardivement ce qui a des repercussions sur la prise en charge thérapeutique de ce syndrome,
- La formule chromosomique classique est retrouvée dans la majorité des cas,
- Le motif de consultation le plus fréquent est l'hypogonadisme,
- Le diagnostic anténatal reste encore à développer.

La prise en charge de ce syndrome ne doit pas se limiter aux intervenants du milieu médical. Le rôle de la famille et de la société reste primordial pour permettre à ces patients d'avoir une bonne insertion sociale et une vie comparable au reste de la population.



Résumé



RESUME :

Titre : Le Syndrome de Klinefelter.

Rapporteur : Pr O . CHOKAIRI

Auteur : EL HUSSEIN FAIZA

Mots clés : Anomalies chromosomiques , etude cytoénétique , caryotype , hypogonadisme..

Le syndrome de klinefelter, touchant uniquement les garçons, est une anomalie chromosomique de nombre caractérisée par la présence d'un chromosome surnuméraire. Son caryotype classique est de 47, XXY. Ses manifestations cliniques sont discrètes durant l'enfance retardant ainsi le diagnostic.

Notre étude collecte 15 cas en vue de réaliser le caryotype pour confirmer le syndrome de klinefelter. Après un examen attentif des résultats de la littérature nous avons discuté nos propres cas. Les points soulevés sur ce syndrome sont les suivants :

- Chez 66.6% des patients, le diagnostic est fait à l'âge adulte ;
- L'hypogonadisme vient en tête des symptomatologies présentées par les patients ;
- La formule chromosomique classique est retrouvée chez 66% des patients ;
- La place du caryotype dans la confirmation de son diagnostic est primordiale ;
- L'apport de la société dans son traitement est très important.

SUMMARY:

Title: Klinefelter syndrome

Reporter: Pr O. CHOKAIRI

Author: EL HUSSEIN FAIZA

Keywords: chromosomal anomaly – Hypogonadism – Cytogenetic study – Caryotype .

Klinefelter syndrome, that affects only males, is a chromosomal anomaly of number characterized by the presence of an additional chromosome. Its karyotype is 47, XXY.

Its clinical manifestations are discrete during childhood which delays diagnosis.

Our study is based on 15 cases on which karyotyping was used to confirm Klinefelter syndrome. After close study of bibliographic results, we discussed our own cases. The points raised were as follows:

- In 66.6% of patients, the diagnostics was done at an adult age;
- Hypogonadism is amongst the most important symptoms present in patients;
- The classical chromosomal formula is found in 66% of patients;
- Caryotyping is used in the diagnostics;
- The involvement of the society in the treatment is very important.

ملخص:

العنوان: متلازمة كلاينفلتر

من طرف: فائزة الحسين.

الكلمات الأساسية: - وجود صبغي جنسي زائد - دراسة خلايا الجينات - الخريطة الصبغية - قصور الغدد التناسلية

تتميز متلازمة كلاينفلتر بوجود صبغي جنسي زائد. الخريطة الصبغية للعرض 47XXY، عند الاطفال الذكور. يؤدي تأخر ظهور الأعراض السريرية خلال مرحلة الطفولة إلى تأخر التشخيص.

تضم دراستنا 15 حالة تشمل فحصها، وكذا إجراء الخريطة الصبغية للتأكد من العرض. بعد دراسة متأنية للجانب النظري، ناقشنا حالاتنا الخاصة وتبين لنا ما يلي:

- الكشف تم عند البلوغ عند 66,6% من الحالات.
- قصور الغدد التناسلية يأتي على رأس الأعراض المسجلة.
- خريطة العرض الكلاسيكية وجدت عند 66,6% من المرضى.
- الخريطة الصبغية عنصر أساسي للكشف عن العرض.
- لا يمكن إغفال دور الجانب الاجتماعي لدوره الفعال في العلاج.



Bibliographie



- [1] Encyclopédie médicale consulte article 60789 : 2007 (Elsevier Masson SAS)
- [2] Dr Nicole Morichon Delvallez service d embryologie-cytogénétique Hopital Necker_enfant malade Dr clair Bouvattier : service d endocrinologie pediatrique , Hopital Cochin-saint vincent de paris.
- [3] J YOUNG Service d'endocrinologie et des maladies de la reproductior, CHU de Bicêtre : 2007
- [4] Dr Nicole Morichon Devallez (Hopital necker) document modifié en 2011 crée en 2007 publié sur Orphanet.
- [5] GONSAL VES Joana,. TUREK. Paul .J, SCHLEGEL Peter N, HOPPS CARIN V., WEIER Jingly Fung, REIJO PERA Renee A: Recombination in men with klinefelter syndrome: reproduction (Cambridge), 2005, vol. 130, NO 2, p:223-229.
- [6] AGUIRRE David, NIESTO Karem, LAZOS Minerv a, PENA.Y. Rocio, PALMA Icela: Extragonadal germ ceII tumors are often asoociated with klinefelter syndrome: human Pathology, 2006, vol 37, n° 4, p: 477-48j).
- [7] [7]- BAUDUCEAU. B, MA Y AUDON. H, DUPUY. 0, mss ANGLES.F: Syndrome de Klinefelter : EMC (Paris), Endocrinologie - NutridOtr; 10-032-E20, 200 l, 6 pages.
- [8] BOURGEOIS. M, BERNAZECH.M, RISSOU. J: Cytogenetic study of 257 mentally deficient patients in psychiatric hospitals: Ann. Med. Psychol (Paris), 2000 Nov, 2(4): 756-82.

- [9] ANDERS. BOJESEN, SVEND JUUL, CLAUS GRA VHOL T: prenatal and postnatal prevalence of klinefelter's syndrome: a national registry study: *The journal of clinical endocrinology and metabolism*; 2003, vol: 88, N° 2, p: 622 - 626.
- [10] M. Bielanska, S.L. Tan, A. Ao Fluorescence in-situ hybridization of sex chromosomes in spermatozoa and spare preimplantation embryos of a Klinefelter 46,XY/47,XXY male *Hum Reprod*, 15 (2000), pp. 440–444
- [11] A.S. Lim, Y. Fong, S.L. Yu Estimates of sperm sex chromosome disomy and diploidy rates in a 47,XXY/46,XY mosaic Klinefelter patient *Hum Genet*, 104 (1999), pp. 405–409
- [12] R. Kruse, M. Guttenbach, B. Schartmann, R. Schubert, H. van der Ven, M. Schmid et al. Genetic counselling in a patient with XXY/XXXY/XY mosaic Klinefelter's syndrome: estimate of sex chromosome aberrations in sperm before intracytoplasmic sperm injection *Fertil Steril*, 69 (1998), pp. 482–485
- [13] N. Rives, G. Joly, A. Machy, N. Siméon, P. Leclerc, B. Macé Assessment of sex chromosome aneuploidy in sperm nuclei from 47,XXY and 46,XY/47,XXY males: comparison with fertile and infertile males with normal karyotype *Mol Hum Reprod*, 6 (2000), pp. 107–112

- [14] A.M. Estop, S. Munné, K.M. Cieply, K.K. Vandermark, A.N. Lamb, Fisch H Meiotic products of a Klinefelter 47,XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridisation analysis *Hum Reprod*, 13 (1998), pp. 124–127
- [15] J.M. Turner Meiotic sex chromosome inactivation *Development*, 134 (2007), pp. 1823–1831
- [16] K. Mroz, T.J. Hassold, P.A. Hunt Meiotic aneuploidy in the XXY mouse: evidence that a compromised testicular environment increases the incidence of meiotic errors *Hum Reprod*, 14 (1999), pp. 1151–1156
- [17] J. Blanco, J. Egozcue, F. Vidal Meiotic behaviour of the sex chromosomes in three patients with sex chromosome anomalies (47,XXY, mosaic 46,XY/47,XXY and 47,XYY) assessed by fluorescence in-situ hybridization *Hum Reprod*, 16 (2001), pp. 887–892
- [18] M. Bergère, R. Wainer, V. Nataf, M. Bailly, M. Gombault, Y. Ville et al. Biopsied testis cells of four 47,XXY patients: fluorescence in-situ hybridization and ICSI results *Hum Reprod*, 17 (1) (2002), pp. 32–37
- [19] R.B. Sciurano, C.V. Luna Hisano, M.I. Rahn, S. Brugo Olmedo, G. Rey Valzacchi, R. Coco et al. Focal spermatogenesis originates in euploid germ cells in classical Klinefelter patients *Hum Reprod*, 24 (2009), pp. 2353–2360

- [20] M. Guttenbach, H.W. Michelmann, B. Hinney, W. Engel, M. Schmid Segregation of sex chromosomes into sperm nuclei in a man with 47,XXY Klinefelter's karyotype: a FISH analysis *Hum Genet*, 99 (1997), pp. 474–477
- [21] A.M. Estop, S. Munné, K.M. Cieply, K.K. Vandermark, A.N. Lamb, H. Fisch Meiotic products of a Klinefelter 47,XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridization analysis *Hum Reprod*, 13 (1998), pp. 124–127
- [22] C. Foresta, C. Galeazzi, A. Bettella, P. Marin, M. Rossato, A. Garolla et al. Analysis of meiosis in intratesticular germ cells from subjects affected by classic Klinefelter's syndrome *J Clin Endocrinol Metab*, 84 (1999), pp. 3807–3810
- [23] F. Morel, C. Roux, J.L. Bresson Segregation of sex chromosomes in spermatozoa of 46,XY/47,XXY men by multicolour fluorescence in-situ hybridization *Mol Hum Reprod*, 6 (2000), pp.
- [24] Y. Yamamoto, N. Sofikitis, Y. Mio, D. Loutradis, A. Kaponis, I. Miyagawa Morphometric and cytogenetic characteristics of testicular germ cells and Sertoli cell secretory function in men with non-mosaic Klinefelter's syndrome *Hum Reprod*, 17 (2002), pp. 886–896
- [25] S. Hennebicq, R. Pelletier, U. Bergues, S. Rousseaux Risk of trisomy 21 in offspring of patients with Klinefelter's syndrome *Lancet*, 357 (2001), pp. 2104–2105

- [26] N. Burrello, E. Vicari, A.E. Calogero Chromosome abnormalities in spermatozoa of patients with azoospermia and normal somatic karyotype *Cytogenet Genome Res*, 111 (2005), pp. 363–365
- [27] A.M. Wikström, L. Dunkel Klinefeltersyndrome *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 25 (2011), pp. 239–250
- [28] S. Friedler, A. Raziel, D. Strassburger, M. Schachter, O. Bern, Ron-El R Outcome of ICSI using fresh and cryopreserved-thawed testicular spermatozoa in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome *Hum Reprod*, 16 (2001), pp. 2616–2620
- [29] C. Staessen, H. Tournaye, E. Van Assche, A. Michiels, L. Van Landuyt, P. Devroey et al. PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients *Hum Reprod Update*, 9 (2003), pp. 319–330
- [30] K. Ichioka, N. Utsunomiya, N. Kohei, N. Ueda, K. Inoue, A. Terai Adult onset of declining spermatogenesis in a man with nonmosaic Klinefelter's syndrome *Fertil Steril*, 85 (2006), p. 1511
- [31] L. Aksglaede, A.M. Wikström, E. Rajpert-De Meyts, L. Dunkel, N.E. Skakkebaek, A. Juul Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefeltersyndrome *Hum Reprod Update*, 12 (2006), pp. 39–48
- [32] I. Plotton, A. Brosse, H. Lejeune Is it useful to modify the care of Klinefelter's syndrome to improve the chances of paternity? *Ann Endocrinol (Paris)*, 71 (2010), pp. 494–504

- [33] V. De Sanctis, S. Ciccone Fertility preservation in adolescents with Klinefelter's syndrome *Pediatr Endocrinol Rev*, 8 (Suppl 1) (2010), pp. 178–181
- [34] GAUTIER. D, BAUDUCEAU. B: syndrome de klinefelter: EMC (Paris); Glandes Endocrines, nutrition; 10032 e 20, vol. 12, 1990, 6 pages.
- [35] MOSSOYOSHI. Tokohashi M.D: Atlas en couleur de cytologie du cancer, 2^{ème} édition, p : 119-123 et 394-396.
- [36] NAKATA.Y., Y AGI SHITA A, ARAL N: Two patients with intraspinal germinoma associated with klinefelter syndrome: Case report and review of the litterature; *American journal of Neuroradiologie*; 2006, vol.27, N° 6, p: 12041210.
- [37] RAMESH. V, MOUNTFORD. R, KINGSTON. H.M, KELSEY. A, NORONHA. M.J, CLARKE. M.A: Occurrence of Duchenne's dystrophie in Klinefelter's syndrome; *Arch. Dis. Chi Id*, 1993 oct, vol 69, N°4, P: 453-454.
- [38] B.VLLLEMMUR et COLL: Ulcères de jambe et syndrome de klinefelter: *journal des maladies vasculaires*, 1995.
- [39] KAMISCHKE. AXELI BAUMGARDT. Arthur, HORST. JURGEN, NIESCHLAG Eberhard, OATES Robert D: clinical and diagnosis features of patients with suspected klinefelter syndrome: *journal of andrology*, 2003, N° 1, p: 41-50.

- [40] N.MARSIT, F. ZEGLAOUI, S. GOUCHA, B. FAZA, M. KAMOUNI: Ulcère de jambe et syndrome de klinefelter à propos d'une observation; Maghreb. Médical, 2000, vo1.20, W 346, p: 168-169.
- [41] N. HADA, E. CHADLI, A BENSLIMANE: Trisomie 21 et syndrome de klinefelter à propos d'un cas: Annales de pédiatrie (Paris), 1997, N°: 44, p: 193-195.
- [42] M. PAGES, M. LAROCHE, S. LASSOUED, P. PAGES, B. MAZIERS, J. ARLET: Association de la spondylarthrite B27 et d'un syndrome de klinefelter : la presse Médicale, 1990, vol. 19, N°, 4.
- [43] EULRY.F, B. BAUDUCEAU, D.LECHEV ALIER; J.MAGNIN; J.FLAGEAT, D. CRABTIER: Ostéopénie rachidienne précoce dans le syndrome de klinefelter: la Revue rhumatologique, 1993, vol60, N°4, p: 287-291.
- [44] EBEREL. Margaret M., BAER Maria.R, MAHONEY. Martine, SAIT Sheila NJ, BLOCK Anne Marie W., FARRELL. Carolyn D: Unsuspected klinefelter's syndrome diagnosed during oncologic evaluation: A case series; the journal of the ;American Board of family Practice; 2005, vol18, N°2, p: 132-....139. '
- [45] SWERDLOW. ANTHONY. J, SCHOEMAKER. MINOUK. J, HIGGINS. Craig. D, WRIGHT. Alan.F, JACOBS. PATRICIA. A: cancer incidence and mortality in men with klinefelter syndrome: A cohort study: journal of the national cancer Institute, 2005, vol97, na 16, p: 1204-1210.

- [46] D.BEAL, J.FLEURY, H.CURE, Isabelle. SURCEAU, G.LEBOUEDEC, i'MONIQUE de la Tour, R.PLAGUE: association cancer du sein et syndrome de klinefelter: sem. Hôpitaux, Paris, 1994,70, N° 9-10, p : 282-283.
- [47] SU. PEN-HUA, LUH.SHI-PING, YIEHDA-Mien, CHENJIA-YUHI: Anterior mediastinal immature teratoma with precocious puberty in a child with klinefelter syndrome: journal of the formosan medical association; 2005, vol.1 04, na 8, p: 601-604.
- [48] TRA V ALINE. J.M, GRINER. G.J, MING. KUEPPERS. F: anterior mediastinal mass in Young man: 1994, vo1.49, N° 3, p: 283-284.
- [49] J. BA TTIN, G.MALPUECH, J.L.NIELSON, P.GARANDEAU, F. FREYCON, CH. SULTAN, M. BOST, G. SIMONIN, J. BOUQUIER, P. ROCHIOCCIOLI, M. COLLES, D. LACOMBE: le syndrome de klinefelter en 1993, résultats d'une enquête multicentrique sur 58 cas et revue de la littérature; Annales de pédiatrie (Paris), 1993, vo1.40, W7, p: 432-437.
- [50] OGA W A YOSHIO, YOCHIDA HIDEKI : Klinefelter syndrome; Nippon Rinsho; 2004 ; vo1.62 ; W 2 ; P : 327-332.
- [51] JEAN MARIE LIMAL: Syndrome de Turner et de klinefelter: Diagnostic. La revue du praticien, 2000, vo1.50 ; p : 1011-1017.
- [52] Dr RICHARD MARTZOLFF Encyclopédie médicale Vulgaris

- [53] PAUL POPESCU, HELENE HAYES, BERNARD DUTRILLAUX, Techniques de cytogénétique animale Institut national de la Recherche agronomique (Fli:1Ill,;a)
- [54] Wikipedia l'encyclopédie libre
- [55] MITELMAN F. ISCN 1995: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature 199511 MULERIS M, RICHARD F, APIOU F, DUTRILLAUX B. Hybridation In Situ en cytogénétique moléculaire, principes et techniques.1996.
- [56] ROONEY DE, CZEPULKOWSKI BH. Human Cytogenetics: A practical approach.Malignancyand acquired abnormalities . Vol 2. 2ème edition Serie editors D.Rickwood et B.D.Hames 1992.
- [57] THOMPSON MW, MCINNES R, WILLARD HF. Génétique médicale.Thompson & Thompson Sème édition Flammarion Médecine sciences 1995.
- [58] DEHAESE ; E LEVADOUX ; F BERTHOMIER ; V SAUTOU-MIRANDA et J CHOPINEAU : Caryotype Lyon Pharmaceutique 2000; 51, 1, 47-68.
- [59] KLINGER K, LANDES G, SHOOK D, HARVEY R, LOPEZ L, LOCKE P et coll. « Rapid detection of chromosome aneuploidies in uncultured amniocytes by using fluorescence in situ hybridization (FISH) », Am J Hum Genet, vol. 51, nO 1, 1992, p. 55-65.

- [60] H. LEJEUNE et H. DE CHAUD Dosage de la testostérone plasmatique chez l'homme Revue Andrologie volume 4 number 2/juin 1994 Clinique Endocrinologique, Hôpital de l'Antiquaille, Lyon Laboratoire Central de Biochimie, Hôpital de l'Antiquaille, Lyon
- [61] Dr MARIE-FRANCOISE ODOU Doctissimo Testosterone.
- [62] GAUTIER .D, LASFARGUES.G, KLOTZ.F, BERNARD.J, FROMANTIN. M. : le syndrome de klinefelter : retlexion à propos de 268 cas dépistés à l'occasion du service national : Bull .mem. soc. Med, Paris; 19982, vol.10; p: 12]-126.
- [63] P. ALLAIN "Les médicaments" 3ème édition avec mise à jour Août 2008 par P. ALLAIN
- [64] L.PERLEMUTER Endocrinologie cahier de l'infirmière 4ème édition (cahier n08)
- [65] GABRILOVE. J.L, FREIBERG. E.K, THORNTON. J.C, NICOLIS J.L: effects of age on testicular in patients with klinefelter's syndrome: clin. Endocrinal (OXF), 1979, vol. II; p: 343-347.
- [66] Dr NICOLE MORICHON - DEL V ALLEZ (Hôpital Necker) Le Syndrome de Klinefelter -Traitement
- [67] RHODEN EL, MORGENTALER A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. N Engl J Med, 2004;350:482-92.

- [68] Ompendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa, Ontario : Association des pharmaciens du Canada, 2006.
- [69] Devroey P., Liu J., Nagy Z., Goossens A., Tournaye H., Camus M. , et al. Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia Hum Reprod 1995 ; 10: 1457-1460
- [70] Nicopoullou J.D., Gilling-Smith C., Almeida P.A., Norman-Taylor J., Grace I., Ramsay J.W. Use of surgical sperm retrieval in azoospermic men: a meta-analysis Fertil Steril 2004 ; 82 : 691-701 [cross-ref]
- [71] Tournaye H., Staessen C., Liebaers I., Van Assche E., Devroey P., Bonduelle M. , et al. Testicular sperm recovery in nine 47,XXY Klinefelter patients Hum Reprod 1996 ; 11 : 1644-1649
- [72] Plotton I., Brosse A., Lejeune H. Is it useful to modify the care of Klinefelter's syndrome to improve the chances of paternity? Ann Endocrinol (Paris) 2010 ; 71 : 494-504 [inter-ref]
- [73] Yarali H., Polat M., Bozdogan G., Gunel M., Alpas I., Esinler I. , et al. TESE-ICSI in patients with non-mosaic Klinefelter syndrome: a comparative study Reprod Biomed Online 2009 ; 18 : 756-760 [cross-ref]
- [74] Bakircioglu M.E., Ulug U., Erden H.F., Tosun S., Bayram A., Ciray N. , et al. Klinefelter syndrome: does it confer a bad prognosis in treatment of non-obstructive azoospermia? Fertil Steril 2011 ; 95 : 1696-1699 [cross-ref]

- [75] Lanfranco F., Kamischke A., Zitzmann M., Nieschlag E. Klinefelter's syndrome *Lancet* 2004 ; 364 : 273-283 [cross-ref]
- [76] Madgar I., Dor J., Weissenberg R., Raviv G., Menashe Y., Levron J. Prognostic value of the clinical and laboratory evaluation in patients with non-mosaic Klinefelter syndrome who are receiving assisted reproductive therapy *Fertil Steril* 2002 ; 77 : 1167-1169 [cross-ref]
- [77] Schlegel P.N. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision *Hum Reprod* 1999 ; 14 : 131-135 [cross-ref]
- [78] Schiff J.D., Palermo G.D., Veeck L.L., Goldstein M., Rosenwaks Z., Schlegel P.N. Success of testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 6263-6267 [cross-ref]
- [79] Paniagua R., Nistal M. Morphological and histometric study of human spermatogonia from birth to the onset of puberty *J Anat* 1984 ; 139 (Pt 3) : 535-552
- [80] Wikstrom A.M., Raivio T., Hadziselimovic F., Wikstrom S., Tuuri T., Dunkel L. Klinefelter syndrome in adolescence: onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 2263-2270 [cross-ref]

- [81] Sciurano R.B., Luna Hisano C.V., Rahn M.I., Brugo Olmedo S., Rey Valzacchi G., Coco R. , et al. Focal spermatogenesis originates in euploid germ cells in classical Klinefelter patients Hum Reprod 2009 ; 24 : 2353-2360 [cross-ref]
- [82] Yamamoto Y., Sofikitis N., Mio Y., Loutradis D., Kaponis A., Miyagawa I. Morphometric and cytogenetic characteristics of testicular germ cells and Sertoli cell secretory function in men with non-mosaic Klinefelter's syndrome Hum Reprod 2002 ; 17 : 886-896 [cross-ref]
- [83] Aksglaede L., Wikstrom A.M., Rajpert-De Meyts E., Dunkel L., Skakkebaek N.E., Juul A. Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome Hum Reprod Update 2006 ; 12 : 39-48
- [84] Wikstrom A.M., Dunkel L., Wickman S., Norjavaara E., Ankarberg-Lindgren C., Raivio T. Are adolescent boys with Klinefelter syndrome androgen deficient? A longitudinal study of Finnish 47,XXY boys Pediatr Res 2006 ; 59 : 854-859 [cross-ref]
- [85] Okada H., Shirakawa T., Ishikawa T., Goda K., Fujisawa M., Kamidono S. Serum testosterone levels in patients with non-mosaic Klinefelter syndrome after testicular sperm extraction for intracytoplasmic sperm injection Fertil Steril 2004 ; 82 : 237-238 [cross-ref]

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد .

متلازمة كلاينفيلتر

بصدد 15 حالة

مع استعراض الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: فايزة الحسين

المزادة في: 19 يناير 1984

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: وجود صبغي جنسي زائد – دراسة خلايا الجينات – الخريطة الصبغية –
قصور الغدد التناسلية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد القادر الطيب

أستاذ في علم وظائف الأعضاء

مشرف

السيد: عمر شقيري

أستاذ في علم الأنسجة والأجنة

أعضاء

السيد: أنس الشنقيطي الأنصاري

أستاذ في طب النساء والتوليد

السيد: محمد اليعقوبي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة