

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

*ANNEE: 2010*

*THESE N°:24*

**SYNDROME DE KLINEFELTER**  
**ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET PRATIQUE**  
**A PROPOS DE 15 CAS**

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le :... ..*

**PAR**

**Mr Jaouad EL KABIL**

*Né le 23 Octobre 1980 à Ouazzane*

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

**MOTS CLES:** Klinefelter – Caryotype – Infertilité – Azoospermie.

**JURY**

**Mr. M. DEHAYNI**

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

**Mr. O. CHOKAIRI**

Professeur d'Histologie-Embryologie

**Mr. A. IKEN**

Professeur Agrégé d'Urologie

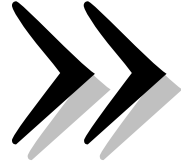
**Mr. A. E. ALAOUI**

Professeur Agrégé de Microbiologie

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**



ومن يتق الله يجعل له  
مخرجا، ويرزقه من حيث  
لا يحتسب، ومن يتوكل  
على الله فهو حسبه .

﴿

سورة الطلاق: الآية: 2





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

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Docteur Ahdelmalek 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 Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1967**

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

**Février, Septembre, Décembre 1973**

2. Pr. ARCHANE My Idriss\* Pathologie Médicale  
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie  
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique  
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Février 1977**

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie  
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie  
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

**Février Mars et Novembre 1978**

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie  
11. Pr. SLAOUI Ahdelmalek Anesthésie Réanimation

**Mars 1979**

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

**Mars, Avril et Septembre 1980**

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie

14. Pr. MESBAHI Redouane

Cardiologie

Mai et Octobre 1981

15. Pr. BENOMAR Said\*

Anatomie Pathologique

16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid

Cardiologie

17. Pr. EL MANOUAR Mohamed

Traumatologie-Orthopédie

18. Pr. HAMMANI Ahmed\*

Cardiologie

19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih

Chirurgie Cardio-Vasculaire

20. Pr. SBIHI Ahmed

Anesthésie Réanimation

21. Pr. TAOBANE Hamid\*

Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

22. Pr. ABROUQ Ali\*

Oto-Rhino-Laryngologie

23. Pr. BENOMAR M'hammed

Chirurgie-Cardio-Vasculaire

24. Pr. BENSOUA Mohamed

Anatomie

25. Pr. BENOSMAN Abdellatif

Chirurgie Thoracique

26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim

Biophysique

27. Pr. JIDAL Bouchaib\*

Chirurgie Maxillo-faciale

28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Physiologie

Novembre 1983

29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*

Pneumo-phtisiologie

30. Pr. BALAFREJ Amina

Pédiatrie

31. Pr. BELLAKHDAR Fouad

Neurochirurgie

32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia

Rhumatologie

33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Cardiologie

Décembre 1984

34. Pr. BOUCETTA Mohamed\*

Neurochirurgie

35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil

Radiothérapie

36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne

37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

38. Pr. NAJI M'Barek \*

Immuno-Hématologie

39. Pr. SETTAF Abdellatif

Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

40. Pr. BENJELLOUN Halima

Cardiologie

41. Pr. BENS Aid Younes

Pathologie Chirurgicale

42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Neurologie

43. Pr. IHRAI Hssain \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale

44. Pr. IRAQI Ghali

Pneumo-phtisiologie

45. Pr. KZADRI Mohamed

Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

46. Pr. AJANA Ali

Radiologie

47. Pr. AMMAR Fanid

Pathologie Chirurgicale

48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép. TAOBANE Houria

Gastro-Entérologie

49. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq

Pneumo-phtisiologie

50. Pr. EL HAITEM Naïma

Cardiologie

51. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*

Chimie-Toxicologie Expertise

52. Pr. EL YAACOUBI Moradh

Traumatologie Orthopédie

53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah

Gastro-Entérologie

54. Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor\*

Médecine Interne

56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib

Chirurgie Pédiatrique

58. Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

59. Pr. FAIK Mohamed

Urologie

60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

61. Pr. HERMAS Mohamed

Traumatologie Orthopédie

62. Pr. TOULOUNE Farida\*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia

Cardiologie

64. Pr. ACHOUR Ahmed\*

Chirurgicale

65. Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

66. Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne

67. Pr. AZENDOUR BENACEUR\*

Oto-Rhino-Laryngologie

68. Pr. BENAMEUR Mohamed\*

Radiologie

69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

Cardiologie

70. Pr. CHAD Bouziane

Pathologie Chirurgicale

71. Pr. CHKOFF Rachid

Pathologie Chirurgicale

72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH

Pédiatrique

73. Pr. HACHIM Mohammed\*

Médecine-Interne

74. Pr. HACHIMI Mohamed

Urologie

75. Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

76. Pr. MANSOURI Fatima

Anatomie-Pathologique

77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

78. Pr. SEDRATI Omar\*

Dermatologie

79. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

80. Pr. TERHZZAZ Abdellah\*

Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

82. Pr. ATMANI Mohamed\*

Anesthésie Réanimation

83. Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa

Néphrologie

85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Hématologie

87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif

Chirurgie Générale

88. Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

89. Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

90. Pr. BEZZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

91. Pr. CHABRAOUI Layachi

Biochimie et Chimie

92. Pr. CHANA El Houssaine\*

Ophtalmologie

93. Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

94. Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

95. Pr. FAJRI Ahmed\*

Psychiatrie

96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*

Chirurgie Générale

97. Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

98. Pr. NEJMI Maati  
99. Pr. OUAALINE Mohammed\*

Anesthésie-Réanimation  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida  
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

#### Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed  
103. Pr. BENOUDA Amina  
104. Pr. BENSOUA Adil  
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
107. Pr. CHAKIR Nouredine  
108. Pr. CHRAIBI Chafiq  
109. Pr. DAOUDI Rajae  
110. Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed  
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
113. Pr. FELLAT Rokaya  
114. Pr. GHAFIR Driss\*  
115. Pr. JIDDANE Mohamed  
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
117. Pr. TAGHY Ahmed  
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

#### Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen  
120. Pr. AL BAROUDI Saad  
121. Pr. ARJI Moha\*  
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha  
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine  
124. Pr. BENJELLOUN Samir  
125. Pr. BENRAIS Nozha  
126. Pr. BOUNASSE Mohammed\*  
127. Pr. CAOUI Malika  
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah  
130. Pr. EL AOUDAD Rajae  
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
132. Pr. EL HASSANI My Rachid  
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur  
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*  
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader  
136. Pr. ESSAKALI Malika  
137. Pr. ETTAYEBI Fouad  
138. Pr. HADRI Larbi\*  
139. Pr. HDA Ali\*  
140. Pr. HASSAM Badredine  
141. Pr. IFRINE Lahssan  
142. Pr. JELTHI Ahmed  
143. Pr. MAHFOUD Mustapha

Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Chirurgie Générale  
Biophysique  
Pédiatrie  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métabolique  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Cardio- Vasculaire  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie Orthopédie

144. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid\*  
146. Pr. OULBACHA Said  
147. Pr. RHRAB Brahim

Traumatologie Orthopédie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima  
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire

#### Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed\*  
151. Pr. ABDELHAK M'barek  
152. Pr. BELAIDI Halima  
153. Pr. BARHMI Rida Slimane  
154. Pr. BENTAHILA Abdelali  
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
157. Pr. CHAMI Iham  
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
159. Pr. EL ABBADI Najia  
160. Pr. HANINE Ahmed\*  
161. Pr. JALIL Abdelouahed  
162. Pr. LAKHDAR Amina  
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie -Obstétrique  
Traumatologie -Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

#### Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane  
165. Pr. AMRAOUI Mohamed  
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz  
167. Pr. BARGACH Samir  
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria  
169. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane\*  
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha  
171. Pr. CHAARI Jilali\*  
172. Pr. DIMOU M'barek\*  
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*  
174. Pr. EL MESNAOUI Abbas  
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
176. Pr. FERHATI Driss  
177. Pr. HASSOUNI Fadil  
178. Pr. HDA Abdelhamid\*  
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed  
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa  
182. Pr. BENOMAR ALI  
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam  
184. Pr. ER RIHANI Hassan  
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima  
186. Pr. KABBAJ Najat  
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)  
188. Pr. OUTIFA Mohamed\*

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique

**Décembre 1996**

189. Pr. AMIL Touriya\*  
190. Pr. BELKACEM Rachid  
191. Pr. BELMAHI Amin  
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*  
195. Pr. GAMRA Lamiae  
196. Pr. GAOUZI Ahmed  
197. Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
200. Pr. MOULINE Soumaya  
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
202. Pr. OUZEDDOUN Naima  
203. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Parasitologie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumo-phtisiologie  
Traumatologie – Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

**Novembre 1997**

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
205. Pr. BEN AMAR Abdesselem  
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
207. Pr. BIROUK Nazha  
208. Pr. BOULAICH Mohamed  
209. Pr. CHAOUIR Souad\*  
210. Pr. DERRAZ Said  
211. Pr. ERREIMI Naima  
212. Pr. FELLAT Nadia  
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
214. Pr. HAIMEUR Charki\*  
215. Pr. KADDOURI Nouredine  
216. Pr. KANOUNI NAWAL  
217. Pr. KOUTANI Abdellatif  
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
220. Pr. NAZZI M'barek\*  
221. Pr. OUAHABI Hamid\*  
222. Pr. SAFI Lahcen\*  
223. Pr. TAOUFIQ Jallal  
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
O.R.L.  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie – Pédiatrique  
Physiologie  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

**Novembre 1998**

225. Pr. BENKIRANE Majid\*  
226. Pr. KHATOURI Ali\*  
227. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

**Novembre 1998**

228. Pr. AFIFI RAJAA  
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
230. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
231. Pr. LACHKAR Azouz  
232. Pr. LAHLOU Abdou  
233. Pr. MAFTAH Mohamed\*

Gastro - Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Oto- Rhino- Laryngologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie

234. Pr. MAHASSINI Najat  
 235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
 236. Pr. MANSOURI Abdelaziz\*  
 237. Pr. NASSIH Mohamed\*  
 238. Pr. RIMANI Mouna  
 239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Anatomie Pathologique  
 Pédiatrie  
 Neurochirurgie  
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale  
 Anatomie Pathologique  
 Neurologie

**Janvier 2000**

240. Pr. ABID Ahmed\*  
 241. Pr. AIT OUMAR Hassan  
 242. Pr. BENCHERIF My Zahid  
 243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
 244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
 245. Pr. CHAOUI Zineb  
 246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
 247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
 248. Pr. EL FTOUH Mustapha  
 249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
 250. Pr. EL OTMANYAzzedine  
 251. Pr. GHANNAM Rachid  
 252. Pr. HAMMANI Lahcen  
 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
 254. Pr. ISMAILI Hassane\*  
 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
 257. Pr. TACHINANTE Rajae  
 258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Pédiatrie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Neurochirurgie  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Interne

**Novembre 2000**

259. Pr. AIDI Saadia  
 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed  
 261. Pr. AJANA Fatima Zohra  
 262. Pr. BENAMR Said  
 263. Pr. BENCHEKROUN Nabih  
 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile\*  
 265. Pr. BOUTALEB Najib\*  
 266. Pr. CHERTI Mohammed  
 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
 268. Pr. EL HASSANI Amine  
 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
 270. Pr. EL KHADER Khalid  
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
 273. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
 274. Pr. MANSOURI Aziz  
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
 276. Pr. RZIN Abdelkader\*  
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Générale  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Neurologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Pédiatrie  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Urologie  
 Rhumatologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie-Réanimation  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Génétique  
 Réanimation Médicale

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Décembre 2001**

279. Pr. ABABOU Adil  
280. Pr. AOUAD Aicha  
281. Pr. BALKHI Hicham\*  
282. Pr. BELMEKKI Mohammed  
283. Pr. BENABDELJLIL Maria  
284. Pr. BENAMAR Loubna  
285. Pr. BENAMOR Jouda  
286. Pr. BENELBARHDADI Imane  
287. Pr. BENNANI Rajae  
288. Pr. BENOUACHANE Thami  
289. Pr. BENYOUSSEF Khalil  
290. Pr. BERRADA Rachid  
291. Pr. BEZZA Ahmed\*  
292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
293. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
294. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
295. Pr. CHAT Latifa  
296. Pr. CHELLAOUI Mounia  
297. Pr. DAALI Mustapha\*  
298. Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira  
300. Pr. EL HJRI Ahmed  
301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
302. Pr. EL MADHI Tarik  
303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
304. Pr. EL OUNANI Mohamed  
305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
306. Pr. ETTAIR Said  
307. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
308. Pr. GOURINDA Hassan  
309. Pr. HRORA Abdelmalek  
310. Pr. KABBAJ Saad  
311. Pr. KABIRI EL Hassane\*  
312. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
313. Pr. LEKEHAL Brahim  
314. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
315. Pr. MEDARHRI Jalil  
316. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
317. Pr. MOHSINE Raouf  
318. Pr. NABIL Samira  
319. Pr. NOUINI Yassine  
320. Pr. OUALIM Zouhir\*  
321. Pr. SABBAH Farid  
322. Pr. SEFIANI Yasser  
323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Anesthésie-Réanimation  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Cardiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie  
Urologie

**Décembre 2002**

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
326. Pr. AMEUR Ahmed\*  
327. Pr. AMRI Rachida

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie

328. Pr. AOURARH Aziz\*  
 329. Pr. BAMOU Youssef \*  
 330. Pr. BELGHITI Laila  
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima  
 333. Pr. BENZEKRI Laila  
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
 335. Pr. BERADY Samy\*  
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya  
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra  
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed  
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 344. Pr. EL MANSARI Omar\*  
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 347. Pr. HADDOUR Leila  
 348. Pr. HAJJI Zakia  
 349. Pr. IKEN Ali  
 350. Pr. ISMAEL Farid  
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 352. Pr. KRIOULE Yamina  
 353. Pr. LAGHMARI Mina  
 354. Pr. MABROUK Hfid\*  
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah  
 360. Pr. RACHID Khalid \*  
 361. Pr. RAISS Mohamed  
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 363. Pr. RHOU Hakima  
 364. Pr. RKIOUAK Fouad\*  
 365. Pr. SIAH Samir \*  
 366. Pr. THIMOU Amal  
 367. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 368. Pr. ZRARA Ibtisam\*

Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Gastro – Enterologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Urologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Néphrologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

**Janvier 2004**

369. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 370. Pr. AMRANI Mariam  
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 375. Pr. BOULAADAS Malik  
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 377. Pr. CHERRADI Nadia

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Anatomie Pathologique

378. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 379. Pr. EL HANCI Zaki  
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 382. Pr. HACHI Hafid  
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 385. Pr. KHABOUZE Samira  
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 387. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 388. Pr. MOUGHIL Said  
 389. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 390. Pr. SAADI Nozha  
 391. Pr. SASSENOU Ismail\*  
 392. Pr. TARIB Abdelilah\*  
 393. Pr. TIJAMI Fouad  
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

**Janvier 2005**

395. Pr. ABBASSI Abdelah  
 396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
 398. Pr. ALLALI fadoua  
 399. Pr. AMAR Yamama  
 400. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 401. Pr. AZIZ Nouredine\*  
 402. Pr. BAHIRI Rachid  
 403. Pr. BARAKAT Amina  
 404. Pr. BENHALIMA Hanane  
 405. Pr. BENHARBIT Mohamed  
 406. Pr. BENYASS Aatif  
 407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
 408. Pr. BOUKALATA Salwa  
 409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
 410. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
 411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
 412. Pr. HAJJI Leila  
 413. Pr. HESSISSEN Leila  
 414. Pr. JIDAL Mohamed\*  
 415. Pr. KARIM Abdelouahed  
 416. Pr. KENDOSSI Mohamed\*  
 417. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 418. Pr. LYACOUBI Mohammed  
 419. Pr. NIAMANE Radouane\*  
 420. Pr. RAGALA Abdelhak  
 421. Pr. REGRAGUI Asmaa  
 422. Pr. SBIHI Souad  
 423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
 424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Rhumatologie  
 Néphrologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Pédiatrie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Biophysique  
 Microbiologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Cardio Vasculaire  
 Parasitologie  
 Rgumatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anatomie Pathologique  
 Histo Embryologie Cytogénétique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique

**Avril 2006**

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*

Rhumatologie

426. Pr. AFIFI Yasser  
 427. Pr. AKJOUJ Said\*  
 428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
 429. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 430. Pr. BENCHEIKH Razika  
 431. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 433. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 434. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 436. Pr. DOGHMI Nawal  
 437. Pr. ESSAMRI Wafaa  
 438. Pr. FELLAT Ibteissam  
 439. Pr. FAROUDY Mamoun  
 440. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
 441. Pr. HARMOUCHE Hicham  
 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed\*  
 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
 444. Pr. JROUNDI Laila  
 445. Pr. KARMOUNI Tariq  
 446. Pr. KILI Amina  
 447. Pr. KISRA Hassan  
 448. Pr. KISRA Mounir  
 449. Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 451. Pr. MANSOURI Hamid\*  
 452. Pr. NAZIH Naoual  
 453. Pr. OUANASS Abderrazzak  
 454. Pr. SAFI Soumaya\*  
 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 456. Pr. SEFIANI Sana  
 457. Pr. SOUALHI Mouna  
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

#### **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**

##### **PROFESSEURS**

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima  
 2. Pr. ALAOUI KATIM  
 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
 4. Pr. ANSAR M'hammed  
 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed  
 7. Pr. DRAOUI Mustapha  
 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen  
 9. Pr. ETTAIB Abdelkader  
 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas  
 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed  
 12. Pr. REDHA Ahlam  
 13. Pr. TELLAL Saida\*  
 14. Pr. TOUATI Driss  
 15. Pr. ZELLOU Amina

\* Enseignants Militaires

Dermatologie  
 Radiologie  
 Dermatologie  
 Hematologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo-Phtisiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

Biochimie  
 Pharmacologie  
 Histologie – Embryologie  
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
 Applications Pharmaceutiques  
 Microbiologie  
 Chimie Analytique  
 Pharmacognosie  
 Zootechnie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Pharmacognosie  
 Chimie Organique

 *Je dédie cette thèse à ...* 



*A la mémoire de mon père S'MOHAMED*

*(Allah yrahmo)*

*Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse en ton absence...*

*Ton visage gai et souriant...*

*Ta tendresse infinie...*

*Et ton amour incomparable...*

*Resteront à jamais gravés dans mon cœur...*

*Je te remercie pour tous les beaux moments que nous avons partagé en famille...*

*Je te remercie pour m'avoir appris à prendre des décisions dans la vie...*

*Je te remercie pour ton grand amour...*

*Tu me manques beaucoup papa...*

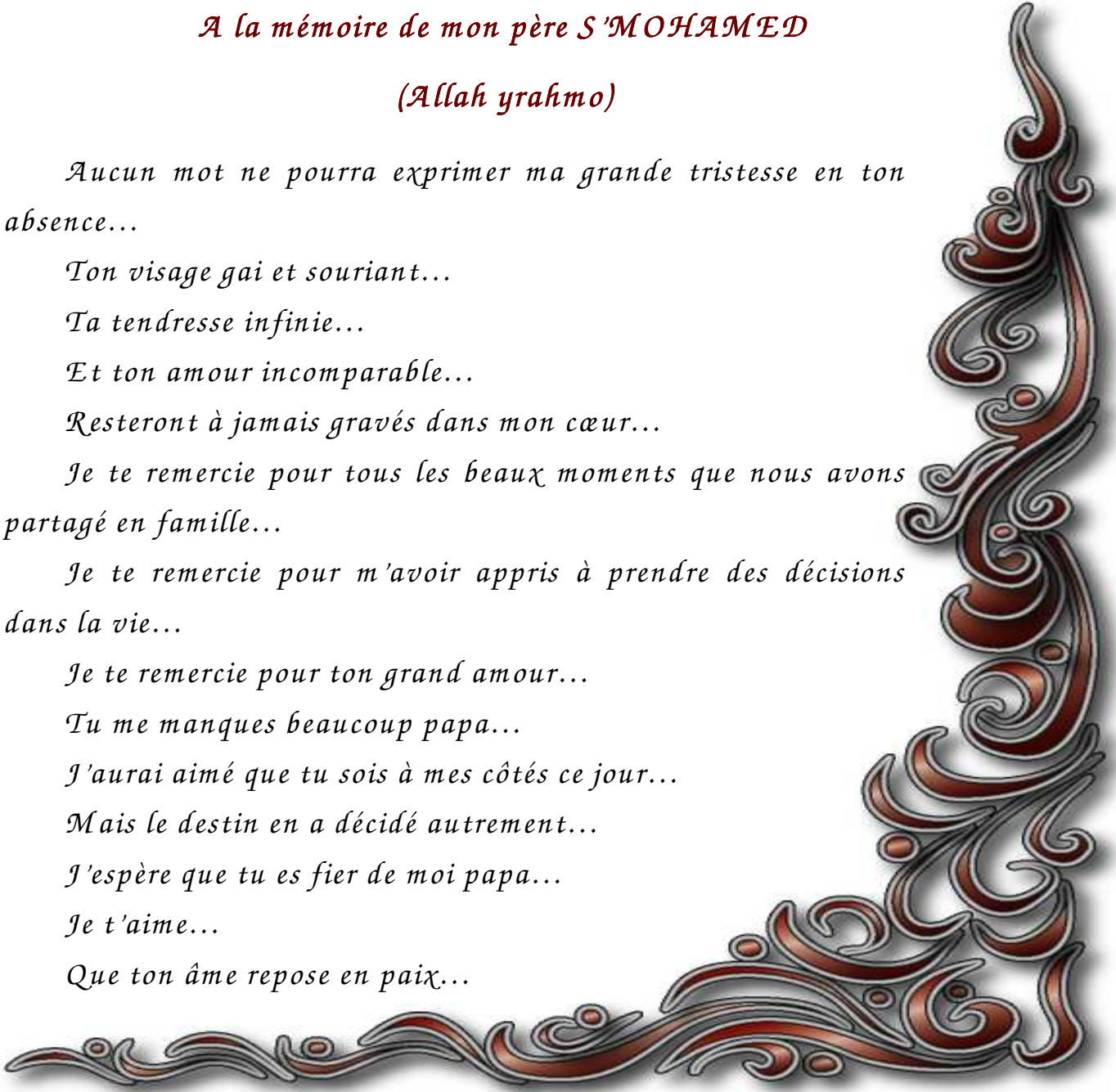
*J'aurai aimé que tu sois à mes côtés ce jour...*

*Mais le destin en a décidé autrement...*

*J'espère que tu es fier de moi papa...*

*Je t'aime...*

*Que ton âme repose en paix...*



*A ma merveilleuse mère*

*LALA ZHOR*

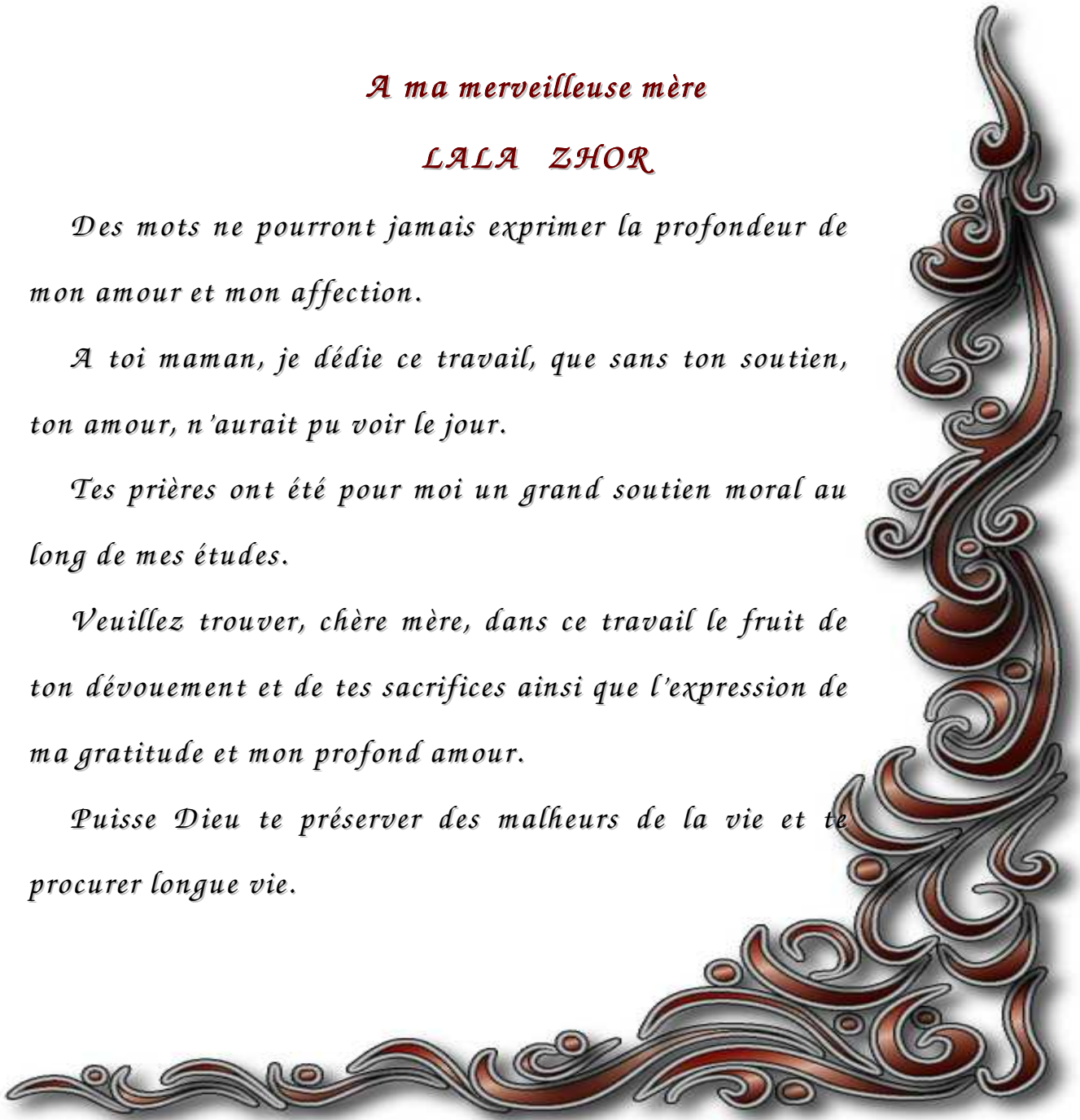
*Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon amour et mon affection.*

*A toi maman, je dédie ce travail, que sans ton soutien, ton amour, n'aurait pu voir le jour.*

*Tes prières ont été pour moi un grand soutien moral au long de mes études.*

*Veillez trouver, chère mère, dans ce travail le fruit de ton dévouement et de tes sacrifices ainsi que l'expression de ma gratitude et mon profond amour.*

*Puisse Dieu te préserver des malheurs de la vie et te procurer longue vie.*



*A mon cher frère **HAMID**, sa femme **NAJAT**  
et ma petite nièce **ITHAR***

*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.*

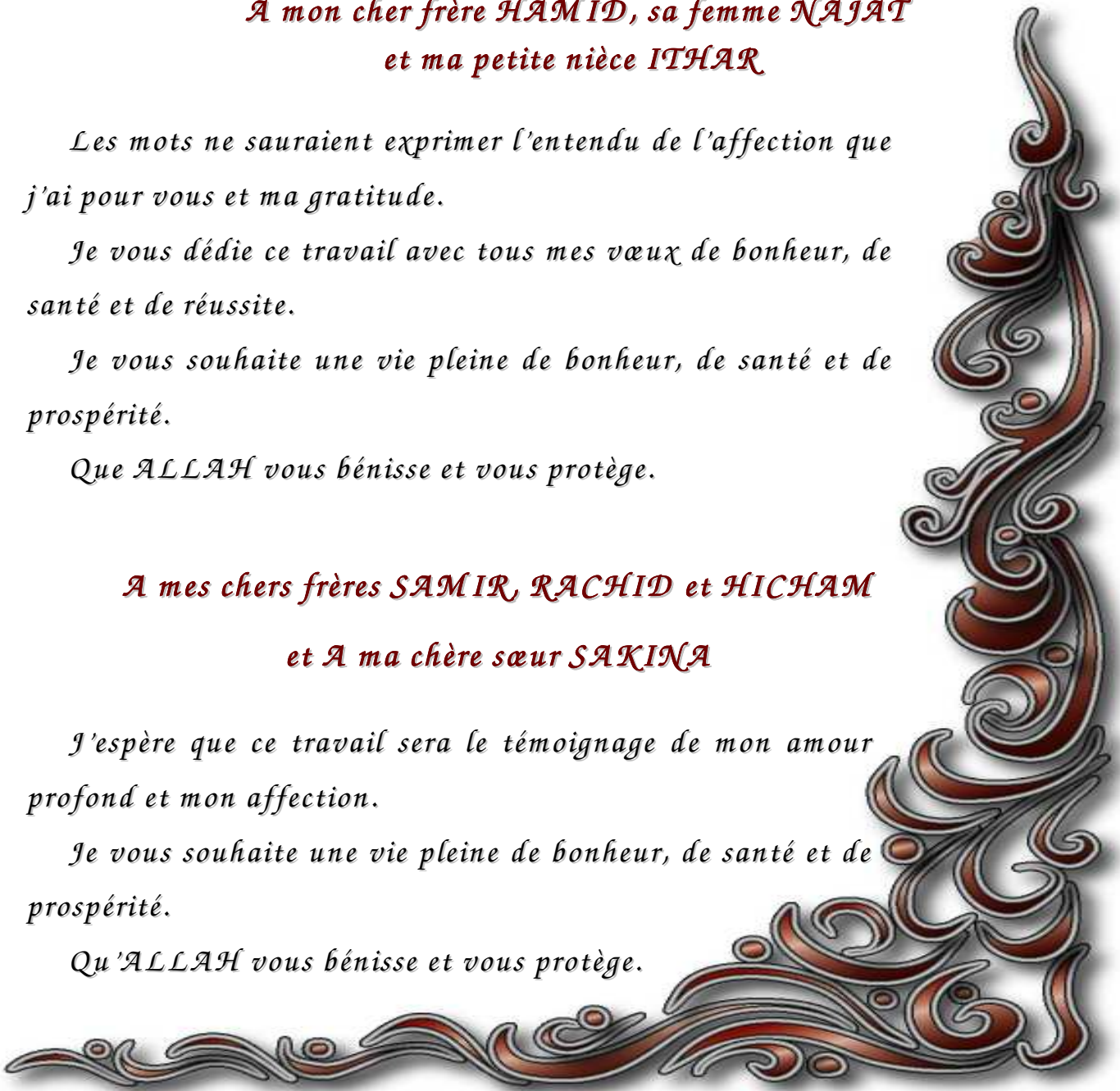
*Que **ALLAH** vous bénisse et vous protège.*

*A mes chers frères **SAMIR**, **RACHID** et **HICHAM**  
et A ma chère sœur **SAKINA***

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

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de  
prospérité.*

*Qu'**ALLAH** vous bénisse et vous protège.*



*A ma très chère sœur YOUSRI, son mari HAMOU  
et mes petits neveux MEHDI et MANAL.*

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes  
sentiments d'amour et de tendresse envers vous.*

*Je vous remercie énormément et j'espère que vous  
trouverez dans cette thèse l'expression de mon affection pour  
vous.*

*Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de  
bonheur, de santé et de prospérité.*

*Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui  
nous unissent.*

*A ma très chère sœur HANANE, son mari SAID  
et mes petits neveux TALAL, AYMAN, et MAISSAE.*

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes  
sentiments d'amour et de tendresse envers vous.*

*Je vous remercie énormément et j'espère que vous  
trouverez dans cette thèse l'expression de mon affection  
pour vous.*

*Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine  
de bonheur, de santé et de prospérité.*

*Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui  
nous unissent.*



***A mon très cher petit frère KHALID***

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi.*

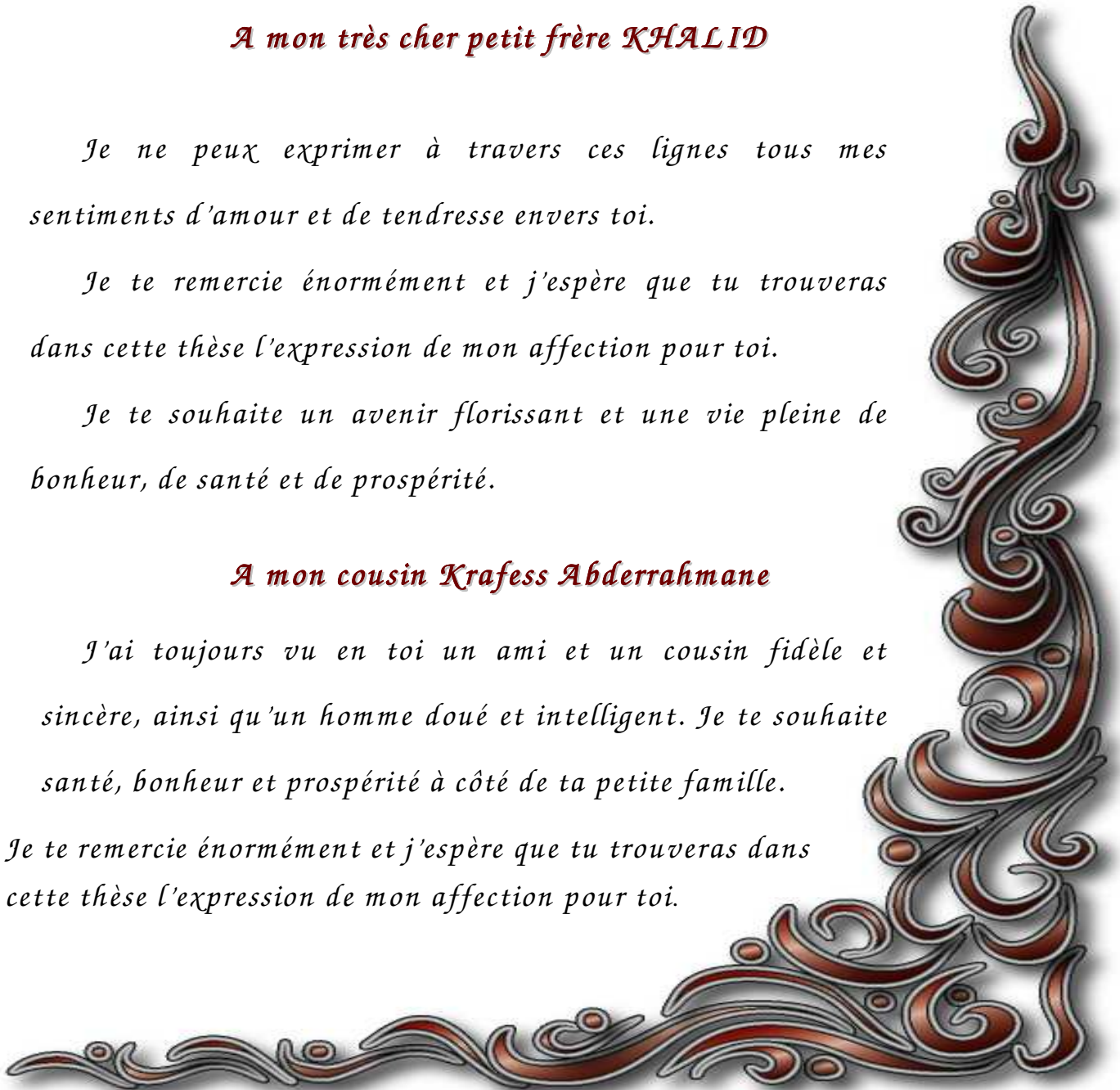
*Je te remercie énormément et j'espère que tu trouveras dans cette thèse l'expression de mon affection pour toi.*

*Je te souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.*

***A mon cousin Krafess Abderrahmane***

*J'ai toujours vu en toi un ami et un cousin fidèle et sincère, ainsi qu'un homme doué et intelligent. Je te souhaite santé, bonheur et prospérité à côté de ta petite famille.*

*Je te remercie énormément et j'espère que tu trouveras dans cette thèse l'expression de mon affection pour toi.*



### ***A mes oncles et tantes***

*Elkabil Thami, Zhor, Oumekeltoum, m  Zhor, Krafess Abedelaziz et sa femme Khadija, Krafess Mohamed, Elbatoul, Khadija et son mari Abedsselam, Zoubida.*

### ***A mes cousins et cousines***

*Abdelmjid, Jamal, Salaheddine, Hakima, Karima, Mouna, Nabil, Chakib, Fouad, Fatiha, Kawthar, Samiha, Nadia, Kamal, Jalal, Azzedine, Najib, Mounim, Abedlhak, Mounir, Aziza, Youssef, Chaimae. Ahmed, Mourad, Amina.*

### ***A tous les membres de ma famille***

#### ***Elkabil & Krafess petits et grands***

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection.*

*J'espère que vous trouverez à travers ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.*

*Que Dieu le tout puissant, vous protège et vous garde.*



*A mes amis et collègues*

***Dr : AHMED ALAHMED***

*Tu es devenu pour moi un véritable frère qui n'a cessé de me soutenir et m'accompagner en toute épreuve le long de nos études. Tu as toujours donné l'exemple de camarade fidèle, serviable et marrant.*

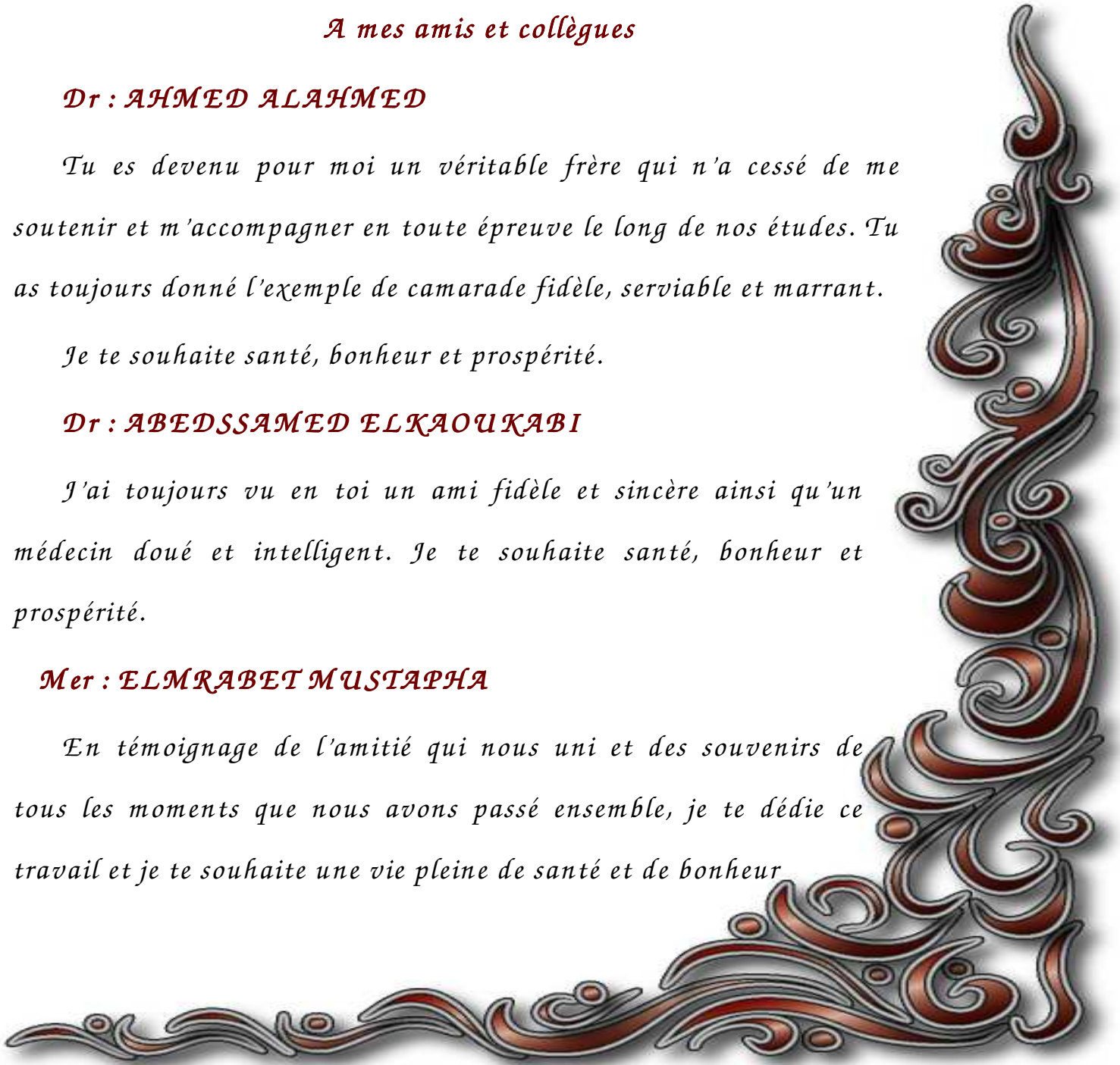
*Je te souhaite santé, bonheur et prospérité.*

***Dr : ABEDSSAMED ELKAOUKABI***

*J'ai toujours vu en toi un ami fidèle et sincère ainsi qu'un médecin doué et intelligent. Je te souhaite santé, bonheur et prospérité.*

***Mer : ELMRABET MUSTAPHA***

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur*



***A ma très chère amie :***

*Dr Soukaina Afqir*

***A tous mes amis et collègues de la Faculté  
de Médecine de Rabat et spécialement :***

*Dr. Brahim Ratbi, Dr Elorch Hamza, Dr Jamal Oumelal,  
Dr Eljaouhari Sidi Driss, Dr Ennassri Badr, Dr Moulay Hicham  
Elamrani, Dr Zakaria Haffat, Dr Bassam Aman, Dr Jalal Yossef,  
Dr Amal Elghazi, Dr Elkhachine Younes, Dr Hassan Delhoussn,  
Dr Abedallah, Dr Abdelkrim Elkalkli... ..*

***A mes amis de Ouezzane :***

*Mer Adil Taoussi, Mer Sdass Lhoussien, Mer Saïd Driouch... ..*

***A mon chère ami :***

*Mer Adnan elbakali et son fils Moulay Elyazid*

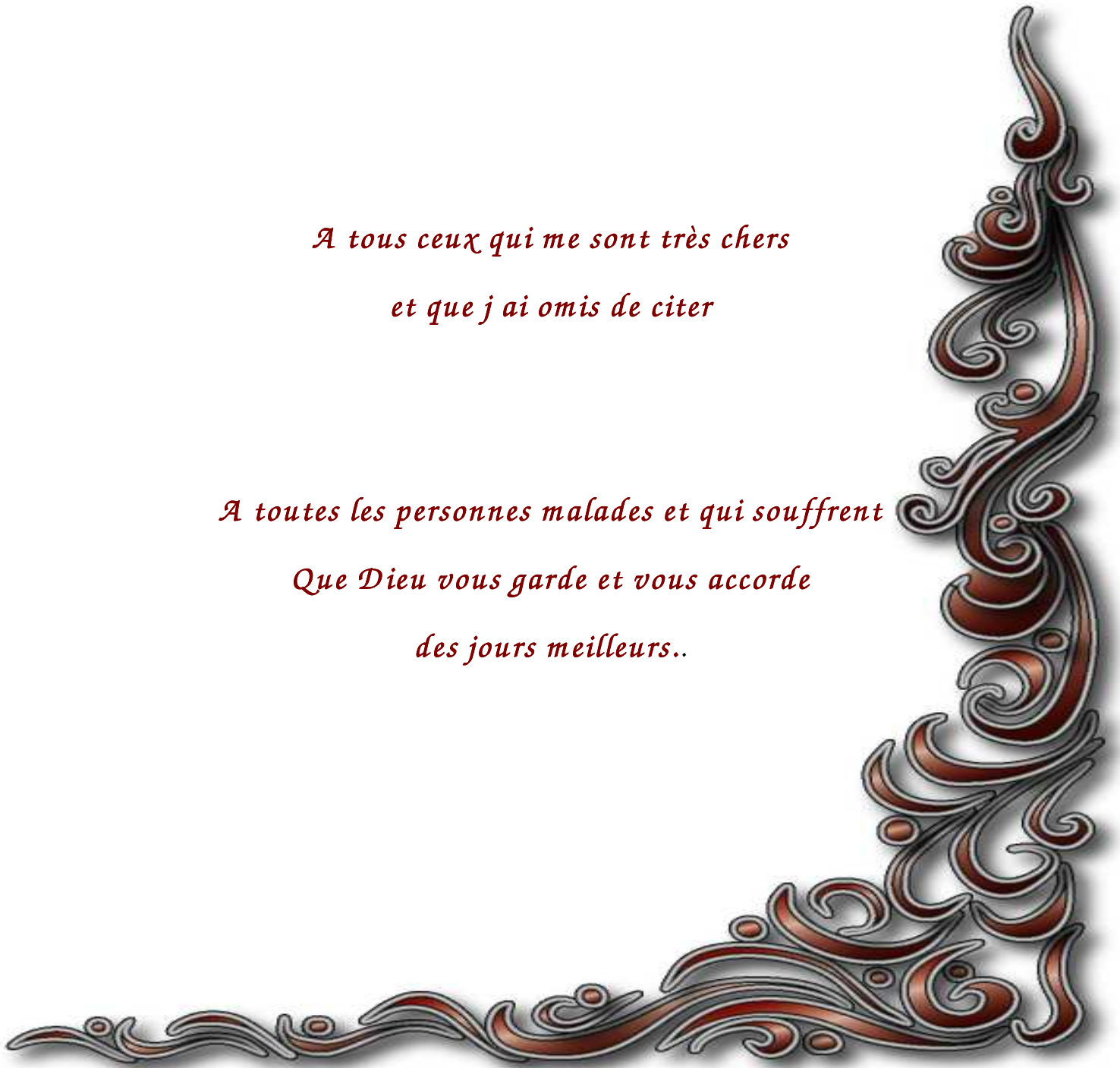
*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous  
exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des amis  
sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous  
les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce  
travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*



*A tous ceux qui me sont très chers  
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 ...* 

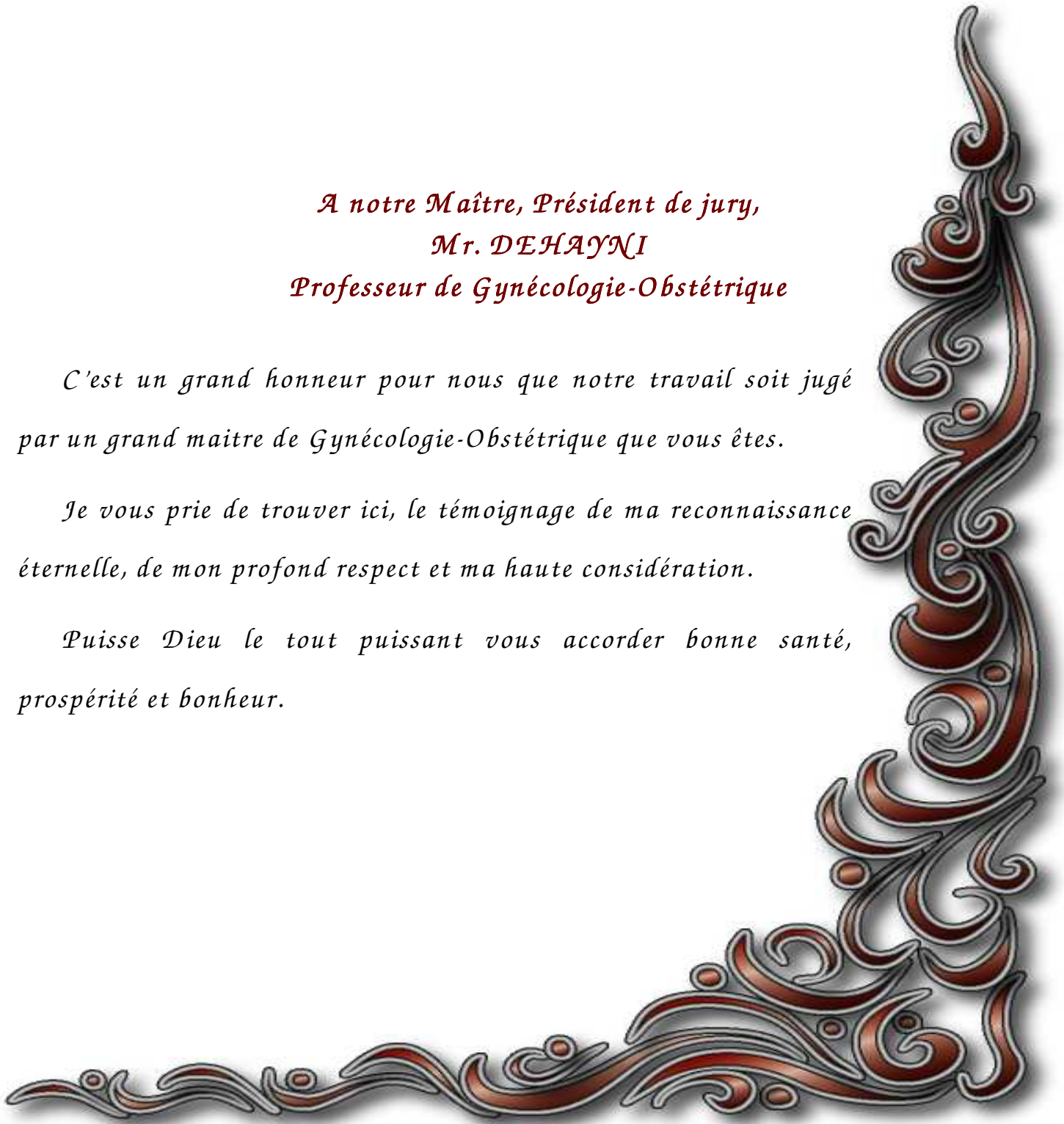


*A notre Maître, Président de jury,  
Mr. DEHAYNI  
Professeur de Gynécologie-Obstétrique*

*C'est un grand honneur pour nous que notre travail soit jugé  
par un grand maître de Gynécologie-Obstétrique que vous êtes.*

*Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance  
éternelle, de mon profond respect et ma haute considération.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé,  
prospérité et bonheur.*



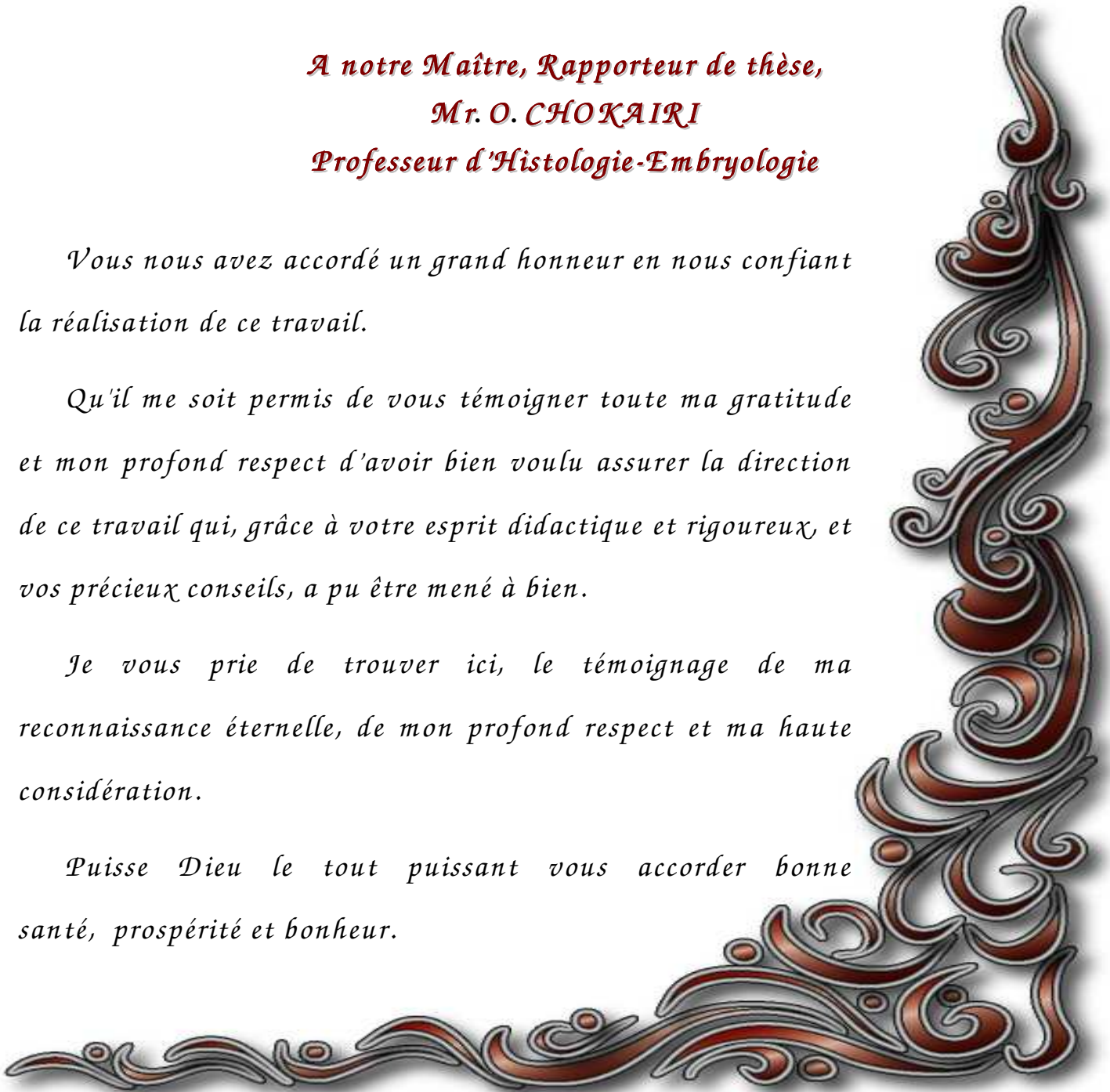
*A notre Maître, Rapporteur de thèse,  
Mr. O. CHOKAIRI  
Professeur d'Histologie-Embryologie*

*Vous nous avez accordé un grand honneur en nous confiant  
la réalisation de ce travail.*

*Qu'il me soit permis de vous témoigner toute ma gratitude  
et mon profond respect d'avoir bien voulu assurer la direction  
de ce travail qui, grâce à votre esprit didactique et rigoureux, et  
vos précieux conseils, a pu être mené à bien.*

*Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma  
reconnaissance éternelle, de mon profond respect et ma haute  
considération.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne  
santé, prospérité et bonheur.*



*A notre Maître et Juge de thèse,  
Mr. A. IKEN  
Professeur Agrégé d'Urologie*

*Je vous remercie du grand honneur que vous nous fait en acceptant de juger ce travail.*

*Veillez trouver ici, l'expression de ma gratitude, ma profonde reconnaissance, mon admiration et ma grande considération.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.*



*A notre Maître et Juge de thèse,  
Mr. A. E. ALAOUI  
Professeur Agrégé de Microbiologie*

*Vous nous avez honoré d'accepter avec grande sympathie de siéger parmi notre jury de thèse. Vous nous avez éclairé par vos conseils, et facilité la réalisation de ce modeste travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre estime et notre considération.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.*



# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>REVUE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	3
<b>A. Définition</b> .....	4
<b>B. Historique</b> : .....	5
<b>C. Epidémiologie</b> .....	6
<b>D. Etiopathogénie</b> : .....	7
<b>E. Diagnostic clinique</b> .....	10
1. Diagnostic anténatal : .....	10
2. A la naissance .....	11
3. A l'enfance : .....	12
4. A la puberté : .....	14
5. A l'âge Adulte : .....	15
5.1 Signes Physiques :.....	15
5.2 Signes sexuels .....	17
a- Les organes génitaux externes : .....	17
b- Caractères sexuels secondaires : .....	17
5.3. Aspects psycho- affectifs .....	18
a- La personnalité du klinefelterienne : .....	18
b- Les performances intellectuelles .....	18
<b>F. Examens para cliniques</b> .....	19
I. Bilan Standard : .....	19
II. Dosages hormonaux.....	19
1. Androgènes : .....	19
a- Testostérone .....	19

b- La Dihydro-testostérone (DHT) .....	20
2. Œstrogènes : .....	21
3. La prolactine : .....	21
4. L'inhibine B: .....	22
5. Les Gonadotrophines plasmatiques (FSH – LH) : .....	22
III. Bilan de la fonction spermatique : .....	23
1. Spermogramme .....	23
2. La biopsie testiculaire : .....	25
IV. Les examens génétiques : .....	27
A. Recherche de la chromatine sexuelle ou corpuscule de Barr .....	27
1- Technique de recherche : .....	28
2- Résultat : .....	28
B. Etude cytogénétique : .....	29
1-Caryotype : .....	29
1-1 Technique : .....	29
a- prélèvement .....	29
b- Culture cellulaire .....	29
c- Le blocage des mitoses .....	30
d- Le choc osmotique .....	30
e- Fixation : .....	30
f- Etalement : .....	31
g- La dénaturation : .....	31
h- Coloration au Giemsa et classification des chromosomes .....	31
1-2 Résultats .....	32
2. Hybridation in situ en fluorescence (FISH) .....	37
C. Biologie moléculaire : .....	37

<b>G. Formes cliniques</b> .....	40
1- Les formes mineures normo andres : .....	40
2- Les formes eunuchoïdes : .....	40
3- Les formes avec Anosmie : .....	40
4- Formes avec hypospadias .....	40
5- Les formes avec une obésité majeure .....	40
6- Les formes psychiatriques sévères : .....	40
<b>H. Les complications et les affections associées au syndrome de Klinefelter.</b> .....	41
1- Les malformations congénitales : .....	41
2- Les affections métaboliques et endocriniennes : .....	41
a- Le diabète :.....	41
b- Les dysthyroïdies :.....	42
c- Les anomalies hypophysaires : .....	42
d- l'hyperprolactinémie : .....	42
e- Les hyperlipidémies : .....	42
3- Des anomalies neurologiques : .....	43
4- La dystrophie musculaire .....	44
5- Les ulcères de la jambe : .....	44
a- L'insuffisance veineuse .....	45
b- Le dysfonctionnement artériel : .....	46
c- Les anomalies génétiques du tissu conjonctif : .....	46
6- La trisomie 21 .....	46
7- Trisomie 18 et trisomie 13 .....	47
8- La spondylarthrite ankylosante .....	47
9- L'ostéoporose : .....	48
10- Maladies de système et maladies auto-immunes : .....	49
11- Pathologie tumorale et hémopathie maligne: .....	49

<b>I Traitement du syndrome de klinefelter</b> .....	52
I. Traitement Hormonal .....	52
1. Les moyens thérapeutiques : .....	54
2. Conduite du traitement .....	54
a- Chez l'adolescent : .....	54
b- chez l'adulte : .....	55
3. Durée du traitement : .....	55
4- Risques liées au traitement et précautions : .....	55
5- Interactions Médicamenteuses ; .....	56
II. Les techniques d'assistance médicale a la procréation : .....	57
III. Le Soutien Psychosocial .....	58
<b>J. Le syndrome de Klinefelter et conseil génétique</b> .....	59
<b>ETUDE PRATIQUE</b> .....	60
<b>I. Introduction</b> : .....	61
<b>II. Matériel et méthodes</b> : .....	61
1. Les malades : .....	61
2. Les méthodes : .....	62
<b>III. Les dossiers</b> : .....	63
<b>IV. Résultats et discussion</b> : .....	65
1. Répartition des malades selon l'âge : .....	65
2. Répartition selon le service d'origine : .....	66
3. Répartition selon le motif de consultation : .....	67
4- Répartition des malades selon les résultats du caryotype : .....	68
<b>CONCLUSION</b> .....	70
<b>RESUMES</b> .....	73
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	77



*Introduction*

Le syndrome de klinefelter est une anomalie chromosomique décrite pour la première fois par Harry. F. Klinefelter en 1942 en terme de découvertes endocrinologiques.

Il est dû à une anomalie du nombre de chromosomes sexuels ; il s'agit d'un chromosome X surnuméraire dans les phénotypes masculins.

La formule chromosomique de 47, XXY est la plus commune bien qu'il existe des formules en mosaïque. Le syndrome de klinefelter est estimé affecter un enfant mâle né sur 500 à 1000, les 2/3 de ceux là ont caryotype 47, XXY ce qui est donc loin d'être rare.

Son diagnostic est rarement posé à la naissance, mais peut l'être à la puberté ou à l'âge adulte lors d'un examen systématique ou lors d'un bilan d'infertilité ou d'une dysfonction sexuelle.

La réalisation du caryotype est indispensable, permettant d'identifier les mosaïques et d'affirmer le diagnostic dans les formes atypiques.

Compte tenu de son origine chromosomique, il n'existe pas de traitement qui guérisse complètement les manifestations de ce syndrome, cependant un traitement par les androgènes dès la période pubertaire associé à un soutien psychosocial permet d'éviter l'apparition de la plupart des manifestations physiques et psychiques, favorisant ainsi une insertion social satisfaisante.

Dans notre thèse, après d'une revue de la littérature donnant l'essentiel des connaissances cliniques, physiopathologiques, biologiques et thérapeutiques de ce syndrome. Nous allons présenter une étude portant sur 15 dossiers des malades atteints de syndrome de klinefelter .dont les résultats seront discutés aux vues des données de la littérature.



*Revue bibliographique*

## **A.DEFINITION**

C'est une dysgénésie gonadique en rapport avec une aberration chromosomique ; il s'agit d'un Chromosome X surnuméraire chez des individus de morphotype mâle.

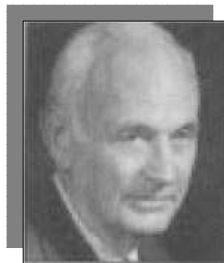
- \* Cliniquement, il réalise un tableau polymorphe associant le plus souvent une grande taille, petits testicules, gynécomastie, une pilosité réduite et une infertilité secondaire à une azoospermie.
- \* Biologiquement, il se manifeste par un hypogonadisme hypergonadotrophique.
- \* Génétiquement, il existe une polygonosomie, le caryotype classique (47XXY) représente 80% des cas (6) (2). Dans 10 à 20 % des cas certaines cellules possèdent la formule 46, XY et d'autres la formule 47XXY : on parle de mosaïcisme.

## **B. HISTORIQUE :**

C'est en 1942, à l'occasion de l'observation de neuf sujets masculins âgés de 17-33ans, que klinefelter décrivit pour la 1<sup>ère</sup> fois le syndrome qui porte aujourd'hui son nom. Cette nouvelle entité clinique associait une atrophie testiculaire, une gynécomastie, des caractères sexuels secondaires normaux, et une azoospermie.

- \* Trois ans plus tard, Heller et Nelson rapportaient 20 nouveaux cas et en achevaient la description clinique.
- \* En 1953, Bar montrait, dans le noyau cellulaire des sujets de sexe féminin ; la présence d'un corpuscule chromatinien.
- \* Quelques années plus tard, Bradbury mettait en évidence, cette chromatine sexuelle chez les sujets porteurs de ce nouveau syndrome.
- \* En 1959, Jacobs, et Strong rattachaient la symptomatologie clinique du syndrome de klinefelter à la présence d'un chromosome X supplémentaire réalisant la formule caryotypique devenue classique 47, XXY.
- \* Depuis cette date, la sémiologie clinique et psychologique a été affinée, tandis que l'entité du syndrome s'est étendue à des variétés chromosomiques plus complexes (9).

Actuellement les recherches tendent à affiner la description génétique de ce syndrome et de faire la confrontation génotype – phénotype.



**Figure 1 :** Dr. Harry. F. Klinefelter

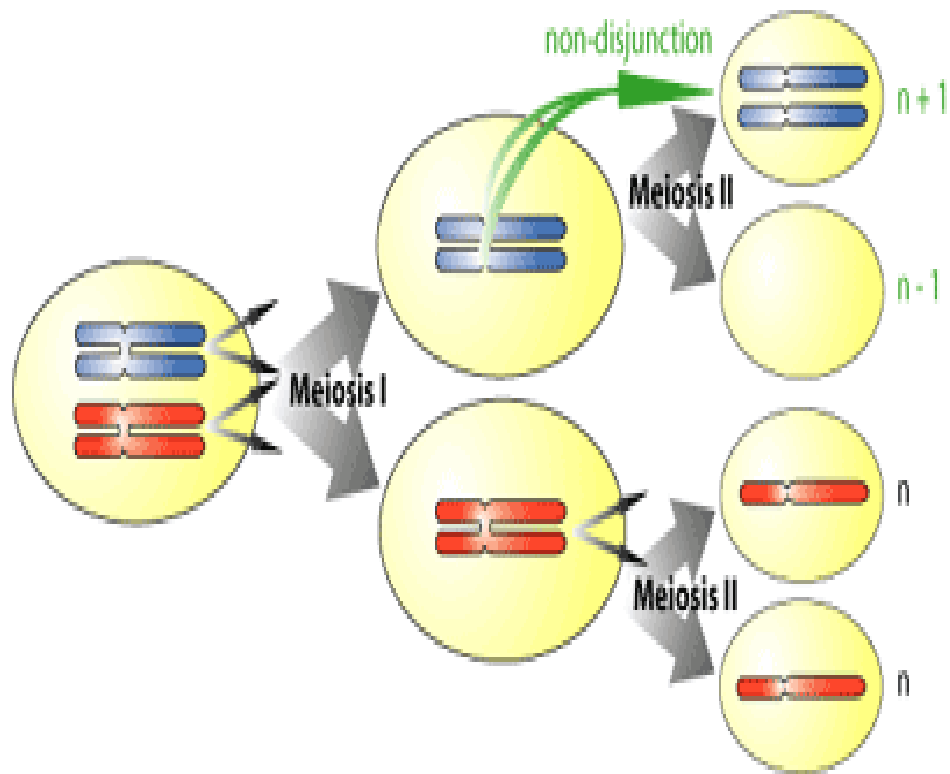
## **C. EPIDEMIOLOGIE**

- \* Le syndrome de klinefelter représente l'anomalie chromosomique la plus fréquente dans le sexe masculin.
- \* Son incidence varie selon les pays :(1)
  - Au Maroc on ne dispose aucune étude épidémiologique fiable concernant ce syndrome.
  - 1 pour 1000 naissances masculines en France (7)
  - 1 pour 1000 naissances aux Etats Unis (8)
  - 1 pour 600 naissances masculines au Mexique (5)
- \* Cependant, il demeure encore méconnu plus de 50 ans après sa description initiale, et il reste encore sous-estimé, souvent trop tardivement diagnostiqué à l'occasion d'un bilan d'infertilité.
- \* En effet la prévalence du syndrome de klinefelter varie dans les études en fonction des populations concernées :
  - 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 montrée 25 caryotypes pathologiques dont 3 cas de syndrome de klinefelter.
  - 20% : chez des sujets consultant pour une azoospermie.
- \* L'association du syndrome de klinefelter à un âge maternel avancé est très fréquente (11).

## **D. ETIOPATHOGENIE :**

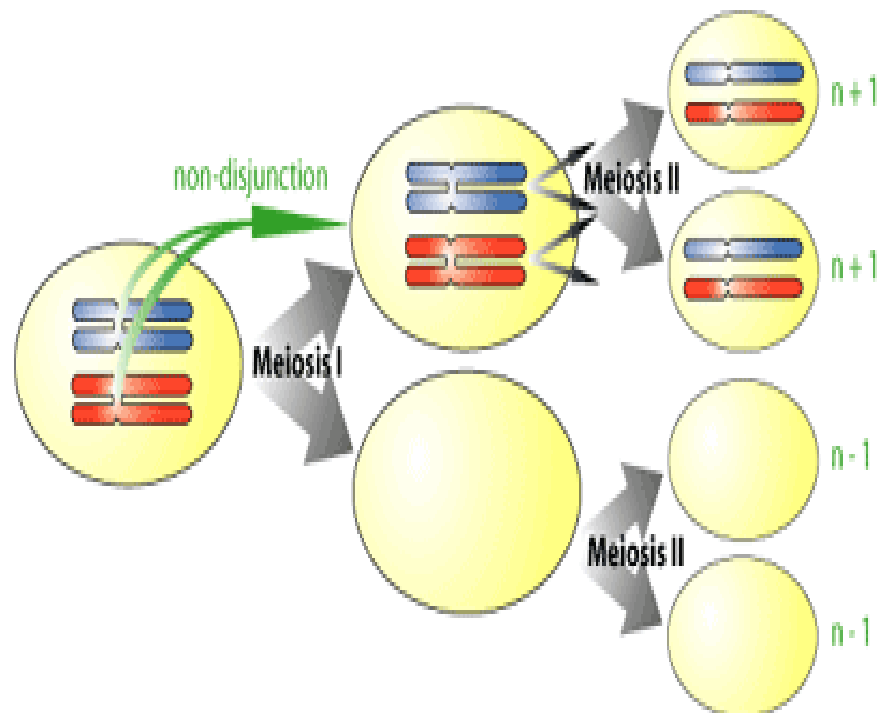
- \* La constatation d'une formule caryotypique 47 XXY résulte d'anomalies survenues lors de la gamétogenèse ou des premières divisions du zygote. Il s'agit le plus souvent de l'absence de disjonction des chromosomes sexuels au cours de la première ou de la deuxième division méiotique chez l'un ou l'autre parent (voir figures 2 et 3). Ainsi, la fécondation d'un ovule XX par un spermatozoïde Y aussi bien que celle d'un ovule X par un spermatozoïde XY aboutit à la constitution d'un zygote 47 XXY (voir figure 4).
- \* L'étude de certains caractères liés à chromosome X permet d'attribuer à la mère la responsabilité de cette anomalie dans près de 70% des cas, il est exceptionnel qu'une anomalie chromosomique maternelle de type 46, XX/47, XXX soit en cause (9).
- \* Plus rarement, ce caryotype est la conséquence d'une anomalie des mitoses au cours des premières divisions du zygote, aboutissant à 2 types de cellules filles : XXY et Y. Cette dernière n'étant pas viable, seule persiste la lignée XXY, le caractère plus ou moins tardif de la survenue de cette anomalie explique l'origine des mosaïques 46, XY/47, XXY puisque seule une partie de la population cellulaire est concernée par la polygonosomie.
- \* L'âge avancé de la mère au moment de la conception est souvent considéré comme un facteur favorisant. Toutefois cette notion n'est confirmée que dans 20% de cas (9).

**Mécanisme cytogénétique du syndrome de klinefelter (51)**

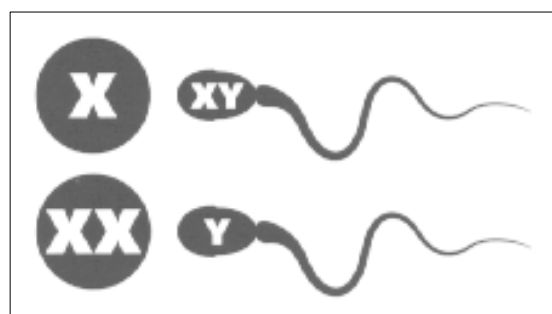


**Figure 2** : La non- disjonction des chromosomes pendant la méiose II de la gamétogenèse

**Mécanisme cytogénétique du syndrome de klinefelter (51)**



**Figure 3 :** La non- disjonction des chromosomes pendant la méiose I de la gamétogenèse



**Figure4 :** Mécanisme de la constitution d'un zygote 47,XXY

## **E. DIAGNOSTIC CLINIQUE**

Si le diagnostic est particulièrement aisé chez l'adulte jeune, pour qui on connaît la présentation clinique, évoquer le syndrome de klinefelter avant la puberté s'avère plus difficile.

Nous allons considérer dans ce qui suit les différentes possibilités dans lesquelles ce syndrome peut être évoqué.

### **1. Diagnostic anténatal :**

- \* Le diagnostic peut être posé devant :
  - ◇ Un âge maternel élevé.
  - ◇ Un parent porteur d'un remaniement chromosomique équilibré.
  - ◇ Antécédent d'un enfant avec une anomalie chromosomique.
  - ◇ Signes d'appel en échographie.
  - ◇ Marqueurs sériques maternels en faveur d'un risque élevé d'une anomalie chromosomique
- \* Le diagnostic anténatal peut être fait par des différentes techniques :
  - ◇ Amniocentèse ou ponction de liquide amniotique entre 14<sup>ème</sup> et 15<sup>ème</sup> semaines d'aménorrhée. (12).
  - ◇ Biopsie chorale ou choriocentèse ; par prélèvement de villosités chorales, ce qui permet d'accéder à des cellules fœtales dont plusieurs sont en voie de division.
  - ◇ Cordocentèse ou prélèvement du sang fœtale à partir du cordon ombilical.

- \* Tous 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 (10).

## **2. A la naissance (13)**

- \* Chez le nouveau né, rien ne permet d'affirmer formellement le diagnostic, sauf par un caryotype réalisé à l'occasion d'une malformation congénitale (9) :
  - ✧ Spécifique : dysmorphie faciale ; visage carré, face aplatie, nez retroussé et ensellé, narines antéversées, épicanthus, hypertélorisme.
  - ✧ Non spécifiques.
- \* Le syndrome de klinefelter doit être évoqué devant certaines anomalies des organes génitaux externes tels que :
  - ✧ Un micro pénis (Taille < 3cm)
  - ✧ Cryptorchidie bilatérale chez un nouveau né à terme
  - ✧ Hypospadias dans le cadre d'un pseudohermaphrodisme masculin.
- \* Il faut noter la fréquence élevée d'un poids et d'un périmètre crânien de naissance inférieurs à la normalité.

### **3. A l'enfance :**

- ✱ Le diagnostic est rarement fait à cette période, en raison de la faible différence dans le développement physique et psychique entre garçons normaux et Klinefelteriens (14).
- ✱ Mais l'hypothèse d'un syndrome de klinefelter peut être soulevé chez un enfant présentant :
  - ✧ Un retard intellectuel majeur entravant la scolarité avec des troubles du langage.
  - ✧ Un micro pénis de 10 à 15 mm (15)
  - ✧ Une ambiguïté avec un hypospadias péno-scrotal évoquant un pseudohermaphrodisme masculin.
  - ✧ Une ectopie testiculaire.
  - ✧ Malformations osseuses : blocs vertébraux
  - ✧ Malformations dentaires.
  - ✧ Un retard staturo-pondéral avec diminution du rapport segment supérieur / segment inférieur.
  - ✧ Et rarement devant des troubles sévères du caractère et du comportement.
- ✱ Par ailleurs, certaines associations doivent faire penser au diagnostic et incitent le clinicien à demander le caryotype :
  - ✧ Un retard psychomoteur avec des anomalies génitales et / ou des anomalies osseuses.
  - ✧ Une dysmorphie faciale avec des troubles du langage.
- ✱ Une étude rétrospective (16) française réalisée sur 58 cas du syndrome de klinefelter observés en 10 ans montre les résultats suivants :

**Tableau 1: Résultat d'une enquête réalisée sur 58 cas de syndrome de Klinefelter reconnus à l'enfance (16).**

<b>Signes cliniques</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage %</b>
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	

Dans cette étude les anomalies des organes génitales externes avec micro pénis dominent les symptômes cliniques, et sont présentes dans 56 % des cas.

L'ectopie testiculaire et l'ambiguïté avec hypospadias péno-scrotal sont aussi fréquentes. Ces anomalies peuvent être mises en évidence dès la naissance, d'où l'intérêt d'un examen uro-génital systématique chez tout nouveau-né.

Le retard psychomoteur et les malformations osseuses sont également des signes fréquemment retrouvés, donc sont hautement évocateurs du diagnostic du syndrome de klinefelter avant la puberté.

#### **4. A la puberté :**

- \* Au moment de l'adolescence, la puberté peut survenir à un âge normal, comme il peut être différée de 2 à 3ans dans près de la moitié des cas (9).
- \* L'attention peut être attiré devant une gynécomastie (voir figure 1) qu'est un signe fréquent (60-80% des cas) survenant plus tardivement vers 16-17 ans, elle peut être uni ou bilatérale, sans hyperpigmentation du mamelon, avec exceptionnellement une galactorrhée (13)
- \* Les testicules de volume normal au début (3 à 3,5 cm) subissent un arrêt du développement suivi d'une régression de leur volume vers l'âge de 15 à 16 ans. Et à l'âge de 18 à 20 ans, ils deviennent durs et insensibles, ceci contrastant avec un développement tout à fait normal de la verge et du scrotum.

Ainsi toute association gynécomastie, atrophie testiculaire est hautement évocatrice du syndrome de klinefelter et doit inciter tout praticien à demander le caryotype du patient.



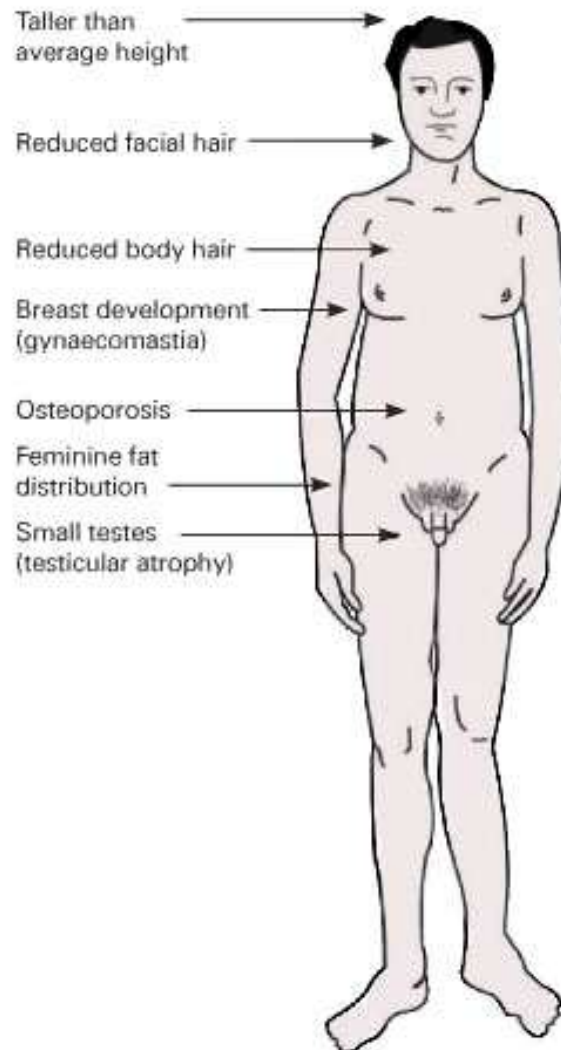
**Figure 5 :** Gynécomastie chez un patient atteint du syndrome de Klinefelter (52).

## **5. A l'âge Adulte :**

L'anomalie cytogénétique peut être découverte à l'occasion d'une visite systématique ou plus tardivement au cours d'un bilan d'infertilité ou d'un hypoandrisme, sinon le tableau clinique réalisé est toujours suffisamment explicite pour ne pas échapper à l'attention d'un praticien averti :

### **1- Signes Physiques :(voir figure 6)**

- \* Le morphotype des sujets Klinefelteriens est très évocateur au diagnostic, et il comporte :
  - ✧ Une grande taille (ce sont les plus longs de la famille), longilignes, ceci est dû à la lenteur de la maturation osseuse liée à l'hypogonadisme, ce qui prolonge la croissance staturale en retardant la fermeture des cartilages. (17).
  - ✧ Une macroskélie (ainsi le rapport taille sur distance pubis sol < à 2), cela est présente dans près de 3 fois sur 4 (13).
  - ✧ L'élargissement du diamètre bitrochantérien leur confère une allure eunuchoïde (13).
- \* Tandis que le poids s'avère plus faible et que seules 10% de ces sujets sont obèses avec une répartition de type gynoïde de la graisse.
- \* Certains cas présentent un aspect pseudo-marfanoïde dû au développement exagéré des membres supérieurs et des membres inférieurs (18).



**Figure 6 :** Vue d'ensemble montrant le morphotype klinefelterien (53).

## **2. Signes sexuels**

### *a- Les organes génitaux externes :*

- \* L'élément le plus important et le plus constant dans la quasi-totalité des cas est la micro-orchidie, et qui peut être uni ou bilatéral, le volume testiculaire atteint celui d'un petit pois, dont la palpation des bourses met en évidence : des testicules mous, indolores à la pression et de consistance généralement ferme (18).
- \* L'examen du scrotum et des épididymes ne relève pas d'anomalies, tandis que la présence d'une varicocèle est parfois notée.
- \* La verge est de taille normale, très rarement on a un micro-pénis ou un hypospadias.
- \* C'est le contraste entre la conservation de la taille de la verge et la micro-orchidie, qui constitue un argument fortement évocateur du diagnostic.

### *b- Caractères sexuels secondaires :*

- \* La musculature est très peu développée
- \* La pilosité pubienne selon la codification de tanner est estimée à P4 dans  $\frac{3}{4}$  des cas, et de type triangulaire dans plus de 50% des cas (18).
- \* La pilosité axillaire est pauvre et clairsemée alors le thorax est glabre.
- \* La barbe est faible, et 50% des sujets sont imberbes.
- \* La gynécomastie est notée dans près de la moitié des cas, souvent bilatérale et asymétrique presque constamment insensible, la constatation d'une galactorrhée est exceptionnelle.

- \* Les troubles de la libido sont fréquents, en effet, ces sujets se distinguent par une indifférence et par des affabulations.
- \* La vie sexuelle de ces sujets reste en sommeil dans presque 50% des cas, la notion d'homosexualité très souvent évoquée ne semble pas être plus importante que celle de la population générale (2).

### **3. Aspects psycho- affectifs**

#### *a- La personnalité du klinefelterien :*

- \* Elle est marquée par : Une immaturité, une timidité, une apathie, un repli sur soi, des difficultés relationnelles, une ambivalence vis-à-vis du milieu familial, et parfois une petite délinquance (vols, agressions...) un manque de confiance en soi, une passivité et une instabilité émotionnelle (9).
- \* D'autres troubles existent mais sont beaucoup moins fréquents il s'agit de la dépression, de l'anxiété, de l'agressivité, et de la difficulté de contrôler ses impulsions.

#### *b) Les performances intellectuelles*

- \* Le niveau intellectuel est faible, avec lenteur de opérations intellectuelles, le déficit verbal est très fréquent, tandis que la trajectoire scolaire est ponctuée de redoublements en classes primaires dans la majorité des cas, sachant que leur niveau des études est inférieur à celui des parents et du reste de la fratrie.
- \* Les réussites universitaires et professionnelles sont possibles, mais demeurent exceptionnelles (5%) et sont souvent le fait de mosaïques (19).

## **F. EXAMENS PARA CLINIQUES**

### **I. Bilan standard :**

Les examens para cliniques de routine restent tout à fait normaux en dehors de toute autre maladie récurrente.

Dans ce syndrome il faut avoir le recours à des examens plus spécifiques, en fonction des données cliniques et en particulier devant l' hypogonadisme et les problèmes de l'infertilité.

### **II. Dosages hormonaux (27)**

On procède dans ce cadre à des dosages des hormones sexuelles, dont les perturbations hormonales réalisent sur le plan biologique, un tableau d' hypogonadisme hypergonadotrophique et cela par insuffisance testiculaire.

#### **1. Androgènes :**

##### *a- Testostérone*

- \* Elle est synthétisée 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 partie au niveau des surrénales chez l'homme.
- \* Elle contrôle la spermatogenèse et le maintien des caractères sexuels mâles.
- \* Sa valeur plasmatique varie avec l'âge

**Tableau (2) : Valeurs normales de la testostérone en fonction de l'âge (25)**

Age	µg/l
1-10 ans	<0,20
10-20 ans	0,5- 5
20- 45 ans	3-8,5
40-60	2-8
60-74 ans	1,5
>75 ans	0,15-2,5

- \* Sa valeur se situe généralement dans les limites inférieures de la normale au cours du syndrome de klinefelter.
- \* Cependant des valeurs franchement basses ont été retrouvées chez 25% des cas (26).

*b- La Dihydro-testostérone (DHT)*

- \* C'est un androgène plus puissant que la testostérone, il se lie plus fortement aux récepteurs androgéniques.
- \* Il provient de la transformation de la testostérone par la 5 $\alpha$  réductase.
- \* Chez le Klinefelterien, il y a une réduction de l'activité de la 5 $\alpha$  . réductase, ce qui est responsable d'une diminution de la valeur de la DHT et par conséquent d'une résistance des tissus cibles à l'hormone mâle (7).

## **2. Oestrogènes :**

- ✱ Chez l'homme, sous l'action de l'aromatase, une partie des androgènes est convertie en œstrogènes (œstradiol).
- ✱ La 17 $\beta$  œstradiol :
- ✱ Sécrétée directement au niveau des testicules par les cellules de leydig et sertoli.
- ✱ Sa valeur est le plus souvent normale chez le sujet Klinefelterien, parfois élevé mais non corrélé aux signes cliniques.
- ✱ La gynécomastie est la conséquence du déséquilibre de la balance hormonale œstradiol /testostérone, par baisse de la sécrétion de cette dernière.

## **3. La prolactine :**

- ✱ Son taux est normal ou modérément élevé à l'état basal, avec une réponse excessive à la stimulation par la TRH (thyronine releasing hormone).
- ✱ A Concentration élevée, la prolactine bloque la GnRH (Gonadotropin releasing hormone) et diminue les taux de FSH (follicule stimulating hormone) et de LH (luteinizing hormone), inhibant ainsi la spermatogenèse chez l'homme.

#### **4. L'inhibine B (27) :**

- \* C'est une glycoprotéine sécrétée par les cellules de Sertoli.
- \* Elle exerce une inhibition sur la sécrétion de FSH.
- \* Sa concentration sérique est corrélée à la concentration et à la mobilité des spermatozoïdes.
- \* La valeur normale chez l'homme est de 94-327 $\mu$ g/ml.
- \* Son dosage se fait par les techniques immuno enzymatiques.
- \* Chez les sujet klinefelteriens, l'inhibine B diminue progressivement avec l'âge, pour devenir non mesurable à l'âge adulte (28).
- \* C'est un marqueur prédictif du taux de récupération des spermatozoïdes par biopsie testiculaire, pour la réalisation d'une fécondation in vitro avec injection intra cytoplasmique (ICSI).

#### **5. Les Gonadotrophines plasmatiques (FSH – LH) :**

- \* Au cours du syndrome de klinefelter, on assiste aux fluctuations suivantes :
  - ◇ Avant la puberté : leurs sécrétions ne sont pas modifiées (29).
  - ◇ Au cours de la puberté : on assiste à une augmentation importante de la FSH (par altération de la spermatogenèse) supérieur à celle de 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 GnRH.
- \* La suppression de cette hypersécrétion de FSH et de LH nécessite des doses importantes et prolongées de la testostérone.
- \* C'est l'hypersécrétion des gonadotrophines plasmatiques, associée à des taux inférieurs de la normale de la testostéronémie ; qui définit l'hypogonadisme hypergonadotrophique.

Donc tous ces dosages hormonaux sont essentiels pour révéler l'atteinte testiculaire, mais ne permettent pas de donner l'étiologie exacte de cette hypogonadisme, qu'on recherchera par d'autres examens plus spécifiques.

### **III. Bilan de la fonction spermatique :**

En effet, l'absence de conception après deux ans de rapports sexuels réguliers dans un couple, constitue un motif de consultation et une opportunité pour poser le diagnostic du syndrome de klinefelter, on peut donc se trouver dans la situation où ils existent des troubles dans la fonction spermatique, un spermogramme est alors demandé :

#### **1. Spermogramme**

- \* C'est un examen du sperme (macroscopique et microscopique) permettant de fournir des renseignements sur le nombre, l'aspect, la motilité et la vitalité des spermatozoïdes, il permet également de connaître les caractéristiques physiques et chimiques du sperme.

- ✱ Il doit être fait après 3 à 4 j d'abstinence et à distance de tout état infectieux.
- ✱ Pour réduire le délai entre le recueil et l'analyse, on recueille généralement le sperme du sujet directement au laboratoire, où il se masturbe dans une pièce prévue à cet effet, sinon on peut utiliser un préservatif spécial de recueil lors des rapports sexuels normaux.
- ✱ Le tableau ci-joint donne les différents paramètres du spermogramme selon les normes de l'organisation mondiale de la santé (OMS) :

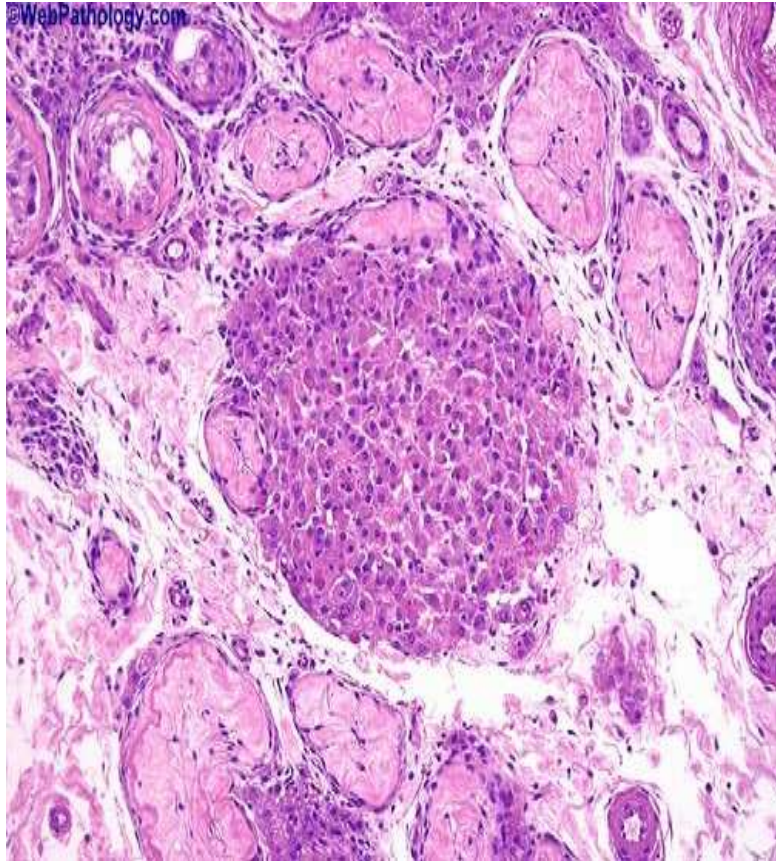
**Tableau 3 : Paramètres du spermogramme selon les normes de l'OMS (30).**

Normes OMS		Définitions de l'anomalie		Seuil correspondant à une baisse de fécondité
• Volume du sperme : > 2 ml		• < 2 ml : <u>hypospermie</u> • > 6 ml : <u>hyperspermie</u>		
• Numération des spermatozoïdes : > 20 millions/ml		• 0 : <u>azoospermie</u> • < 20 millions/ml : <u>oligospermie</u> • > 200 millions/ml : <u>polyspermie</u>		• < 5 millions/ml
• Mobilité à la première heure après l'éjaculation.	• Mobilité totale des spermatozoïdes à la première heures : > 50 %	• < 50 %	• <u>asthénospermie</u>	• 20 à 30 %
	• Mobilité en trajet fléchant rapide des spermatozoïdes : > 25 %	• < 25%		
• Mobilité à la quatrième heure après l'éjaculation.	• Chute de mobilité inférieure à 50 % comparativement aux chiffres de la première heure	• Chute de mobilité supérieure à 50 %		
• Morphologie normale des spermatozoïdes : >30 %		• < 30% : <u>tératospermie</u>		• 20 à 30 %
• Leucocytes < 1 million/ml		• > 1 million/ml : <u>leucospermie</u>		
• pH : entre 7,2 et 8				
• Vitalité des spermatozoïdes : > à 75 %.				

- \* Chez les Klinefelteriens on retrouve une azoospermie constante, expliquant l'infertilité définitive (31).
- \* Dans des rares cas, on a une spermatogenèse complète mais avec oligospermie. Ces cas restent toutefois exceptionnels, et se voient presque exclusivement dans les formes mosaïque 46 XY / 47XXY (32).

## **2. La biopsie testiculaire :**

- \* La biopsie n'est pas nécessaire au diagnostic chez ces sujets psychologiquement fragiles, elle peut être à l'origine d'une décompensation dépressive et ne devrait donc pas être pratiquée.
- \* Cependant le développement des techniques de procréation médicalement assistée a modifié ces affirmations, puisque le prélèvement de gamètes justifie la réalisation de ce geste.
- \* Si les anomalies histologiques observées sont évocatrices de l'affection, elles ne sont pas spécifiques, en effet l'examen anatomopathologique montre une fibrohyalinose irréversible des tubes seminifères, et un épaissement de la membrane basale. Ces tubes sont dépourvus de cellules germinales, et présentent un contenu purement constitué de cellules de Sertoli qui vont disparaître progressivement au cours des années. (voir figure 9).
- \* Dans les mosaïques, l'atteinte histologique est moins prononcée. Ainsi la fibrose est plus discrète et se développe plus lentement, si bien que près de 25% des tubes présentent un contenu germinal expliquant les rares cas de spermatogenèse.



**Figure9** : Coupe histologique du testicule chez un patient klinefelterien (53)

#### **IV. Les examens génétiques :**

Ces examens restent le seul moyen pour confirmer ou infirmer le diagnostic du syndrome de klinefelter, certains examens comme la recherche de la chromatine sexuelle sont très faciles à réaliser mais restent peu précis, seuls le caryotype et la biologie moléculaire qui sont les moyens les plus performants.

##### **A. Recherche de la chromatine sexuelle ou corpuscule de Barr (21)**

- \* C'est un composant du noyau des cellules, il a été décrit pour la 1ère fois par Murray Barr en 1956. Il s'agit d'un corpuscule relié à la face interne de l'enveloppe nucléaire et identifiable que chez les femelles.
- \* Il correspond à l'un des 2 chromosomes X inactifs, 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.
- \* Le nombre de corpuscule de Barr observé dans une cellule est égal au nombre des chromosomes X qu'elle possède moins un, donc la chromatine sexuelle est en principe négative chez l'homme.
- \* La chromatine sexuelle est bien visible sur des frottis de peau, des muqueuses : vaginale urétrale et buccale, cette dernière représente le siège le plus utilisé pour le prélèvement.

*1- Technique de recherche : (20)*

- \* Le prélèvement se fait par grattage de la face interne de la joue à l'aide d'une stapule métallique suivi de l'étalement sur une lame propre des amas cellulaires sous forme d'une couche mince.
- \* Puis fixation de ces lames durant 30 min dans la solution de Carnoy (6 vol d'alcool éthylique – 3 vol de chloroforme – 1 vol l'acide acétique).
- \* Après séchage à l'air, la préparation est soumise à une hydrolyse dans une solution HCl à température ambiante durant 20 min puis rincée à l'eau courante durant 3 min.
- \* La coloration s'effectue par un colorant clair tel que le bleu de toluidine à 0,1% ou par le violer de crésyl à 0,5% durant 5 min.

*2- Résultats :*

- \* 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 l'homme normal la chromatine sexuelle est absente, par contre elle est présente chez l'individu klinefelterien indiquant ainsi la présence d'une chromatine X surnuméraire et par conséquent un caryotype de type 47, XXY ou 46, XX .
- \* Malheureusement, la recherche de la chromatine sexuelle n'est qu'un examen d'orientation, le diagnostic de confirmation est posé par le caryotype.

## **B. Etude cytogénétique :**

### *1-Caryotype :*

Bien que cliniquement et biologiquement fortement suspectée, la réalité du syndrome de klinefelter ne peut être authentifiée que par l'examen du caryotype.

Il se définit comme, l'ensemble des chromosomes classés d'un individu, il permet d'étudier les chromosomes et de rechercher les anomalies de leur nombre et/ou de leur structure.

### *1-1 Technique :*

Il existe plusieurs techniques selon la nature des cellules prélevées, mais généralement, elles sont basées sur la culture cellulaire suivie d'une coloration des chromosomes métaphasiques.

#### a- prélèvement

\* Chez le nourrisson : prélèvement du sang capillaire à l'aide d'un micro prélèvement.

\* Chez l'adulte : prélèvement du sang veineux sur tube hépariné.

#### b- Culture cellulaire

\* La mise en culture doit se faire au maximum 72 h après le prélèvement.

\* La culture est effectuée dans des tubes à centrifuger à extrémité conique, fermés hermétiquement et stérilisables ayant une contenance de 10ml. Chaque tube renferme 6,5ml du milieu de culture.



f- 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, puis on laisse sécher les lames à l'air libre sans chauffer.

g- La dénaturation :

Faite pour une étude fine de chaque chromosome, il existe plusieurs techniques tel que la dénaturation thermique qui permet de mettre en évidence les bandes R, ou l'utilisation de la trypsine pour les bandes G...

h- Coloration au Giemsa et classification des chromosomes (22)

\* Les lames sont plongées dans la solution colorante au Giemsa pendant 10 min, puis séchées à l'air.

\* Après la coloration, les chromosomes sont classés et analysés. Actuellement l'observation se fait à l'aide d'un microscope relié à un ordinateur, ce qui permet une analyse informatique rapide et bien adapté, donc 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 long) permet de décrire 3 types de chromosomes : les métacentriques pour lesquels le centromère est placé de façon plus ou moins centrale, les acrocentriques avec un centromère situé près de l'extrémité du chromosome, et les submétacentriques (position non centrale du centromère).

\* Les cellules somatiques humaines ont un complément chromosomique diploïde c'est-à-dire :  $2n$  chromosome ou 46 chromosomes. Tandis que les gamètes ont un complément chromosomique haploïde c'est-à-dire  $n$  chromosome 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, alors 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 (voir figure 7).

\* 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.

### *1-2 Résultats*

\* Dans le syndrome de klinefelter ; les résultats rapportés par la littérature sont les suivantes :

- ◇ Dans 80% des cas, on a la forme classique dite, homogène (47XXY) (figure 8), il s'agit le plus souvent d'un problème provenant de la mère, disjonction au cours de la méiose.
- ◇ On peut rencontrer aussi une formule de type 47 Xi (Xq) Y iso chromosome Sur le bras long du chromosome X, la présence en excès du bras long de l'X suffit à donner un phénotype klinefelterien.
- ◇ Dans 20% de cas, certaines cellules possèdent la formule 46, XY est d'autres, la formule 47, XXY : on parle de mosaïque.

✧ D'autres combinaisons sont également possibles (23) mais sont très rares :

- 46 XX/46XY / 47 XXY
- 45 X/ 46XY /47 XXY
- 46 XY/ 48XXXY

✧ Parfois ils existent des formes plus complexes mais sont plus rares également, et moins typiques : ce sont des caryotypes à 48 ou 49 chromosomes et de formule :

- 48 XXXY
- 48 XXYY
- 49 XXXXY

Dans ces formes, le tableau clinique est souvent plus sévère, marqué par la fréquence des malformations associées et l'intensité des troubles psychiatriques, pour cette raison ces formes ne doivent pas être assimilées au syndrome de klinefelter (10).

\* Les hommes 46 XX : appelés aussi syndrome de DE LA CHAPELLE, qui a été décrit en 1964, il associe un caryotype féminin 46,XX à un phénotype masculin. Son incidence est près de 10 x inférieure à celle du syndrome de klinefelter (fréquence : 1cas/10000 naissances).

Bien que sa place nosologique soit discutée, il est habituel de l'intégrer dans le cadre élargi de syndrome de klinefelter. Toute fois, les sujets concernés sont habituellement de plus petite taille et ont un développement intellectuel et affectif plus harmonieux.

\* Des techniques cytogénétiques utilisant des sondes ADN-Y spécifiques ont permis de mettre en évidence le segment TDF (testis determining factor) de masculinisation à l'extrémité du bras court du chromosome X d'origine paternelle, mais de très rares cas de mâles XX TDF(-) ont été décrit.

\* Par ailleurs, dans la plus part des cas (80% de ces patients). Des techniques cytogénétiques moléculaires permettent de retrouver le gène SRY (sex determining region Y chromosomes) sur l'un des 2 chromosomes X, expliquant l'orientation testiculaire de la gonade en présence d'un caryotype de type féminin.

Ce gène SRY est le résultat d'un crossing-over inégal lors de la méiose paternelle par transfert d'un fragment porteur de SRY sur le chromosome X .

Cependant, dans 20% de cas, on ne trouve pas ce gène et cela à cause de plusieurs mécanismes :

- 1- Translocation réciproque ou non réciproque entre le chromosome X et le chromosome Y.
- 2- Elimination du chromosome Y au cours des premières divisions de l'œuf.
- 3- Mosaïque non détectée : 47, XY / 46, XX. Avec un nombre important de cellules ayant 46XX. Dans ce cas, il faut refaire le caryotype.
- 4- Translocation du chromosome Y sur un autosome
- 5- Mutation d'un gène autosomal normalement contrôlé par la présence du chromosome Y permettant une organogenèse testiculaire même en l'absence de ce dernier.

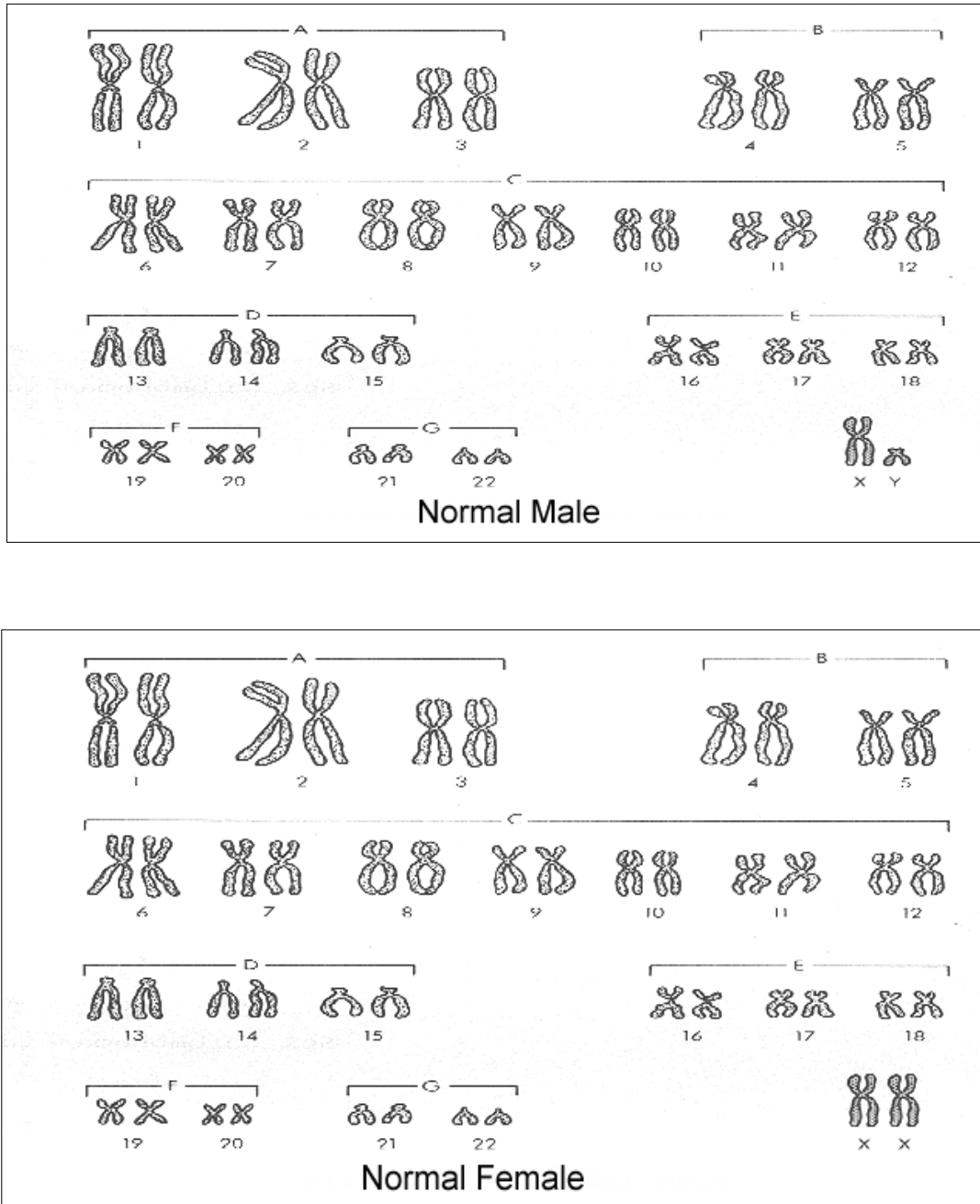
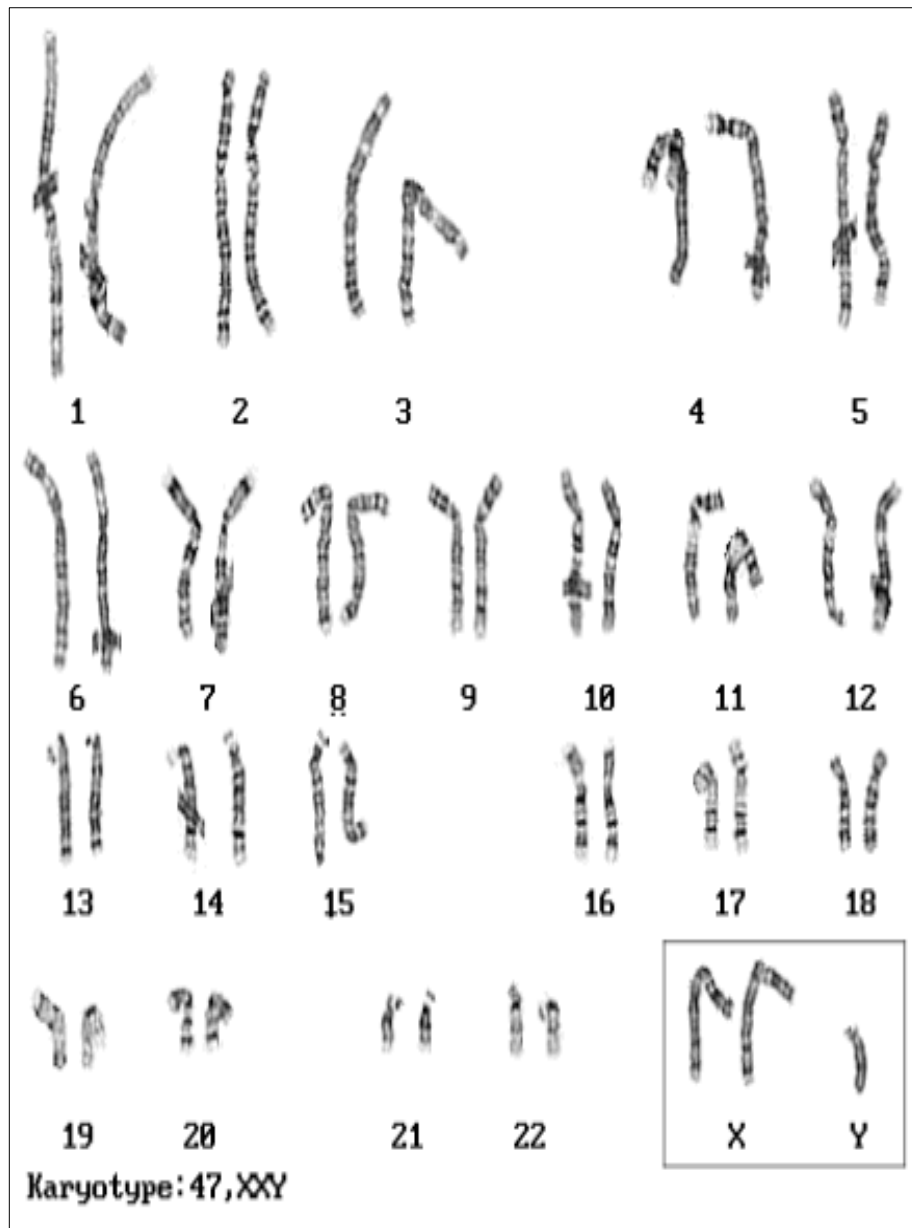


Figure 7 : Les caryotypes normaux chez l'homme et chez la femme (53)



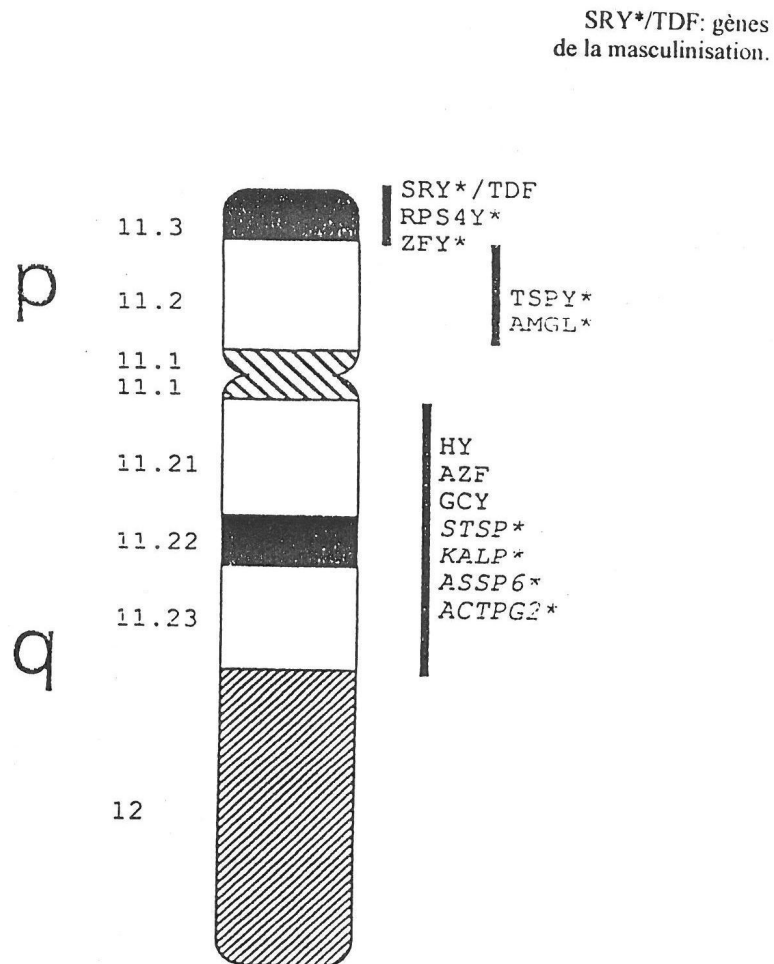
**Figure 8** : Exemple du caryotype chez un patient klinefelterien (47, XXY) (54)

2. Hybridation in situ en fluorescence (FISH).

- \* C'est une technique cytogénétique qui permet une analyse rapide des anomalies chromosomiques et de préciser l'origine maternelle ou paternelle du chromosome X.
- \* Elle ne peut pas remplacer l'étude du caryotype, mais elle permet de donner 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 (24).
- \* Elle permet également de mettre en évidence les mosaïques passées inaperçues lors de l'étude du caryotype.

**C. Biologie moléculaire :**

Les techniques de la biologie moléculaire dans le cadre du syndrome de klinefelter, ont pour rôle de préciser les anomalies moléculaires.



**Figure 9:** Cartographie partielle du chromosome Y

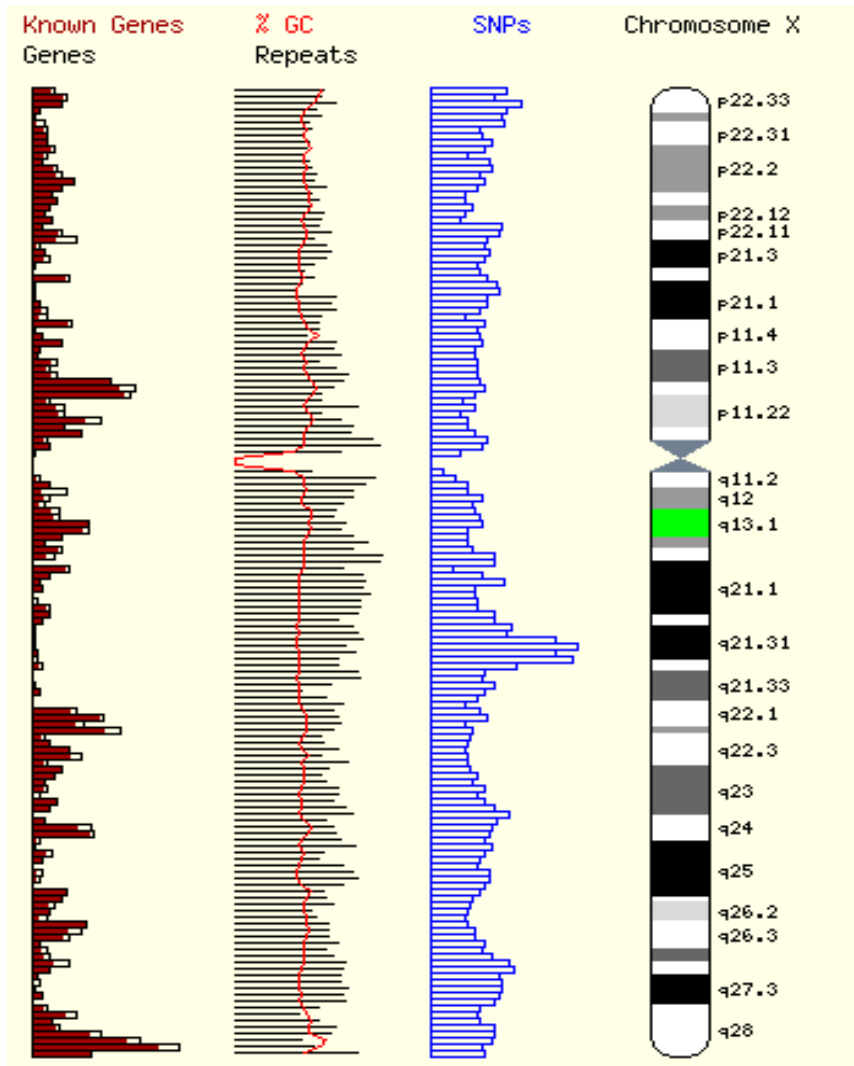


Figure 9: Cartographie du chromosome X(54)

## **G. FORMES CLINIQUES**

Comme dans la population générale, il y a une grande variation phénotypique dans le syndrome de klinefelter, ainsi le sujet Klinefelterien peut être strictement normale ou au contraire présente un tableau très riche.

### **1-Les formes mineures normo andres :**

- \* Ne comportent que la micro-orchidie
- \* Découvertes à l'occasion d'un bilan d'infertilité.

### **2- Les formes eunuchoïdes :**

Avec un impuberisme total, infantilisme génitale, et une grande taille évoquant une origine hypothalamo hypophysaire.

### **3- Les formes avec Anosmie :**

- \* L'anosmie est présente dans 10% des cas (26)
- \* Si association à un impuberisme on évoque le syndrome de De Morsier- Kallmann.

### **4- Formes avec hypospadias (33).**

- \* Simulent un syndrome de Reifenstein : dû à une insensibilité partielle aux androgènes.
- \* Aboutissent dans les cas extrêmes à un tableau de pseudohermaphrodisme mâle identique au "testicule féminisant".

**5- Les formes avec une obésité majeure :** rappellent le syndrome adipo-génitale de Babinski-Frohlich

**6- Les formes psychiatriques sévères :** avec oligophrénie ou syndrome psychotique.

## **H. LES COMPLICATIONS ET LES AFFECTIONS ASSOCIEES AU SYNDROME DE KLINEFELTER.**

Nombreuses sont les pathologies qui peuvent marquer la vie du klinefelterien :

### **1. Les malformations congénitales :**

La prévalence de ces malformations congénitales est moins importante que lors d'autres affections liées à des anomalies chromosomiques et elle se rapproche sans doute de la moyenne générale, il peut s'agir de :

- \* Cardiopathies congénitales : sténose pulmonaire, tétralogie de Fallot, communication inter auriculaire.
- \* Anomalies squelettiques : spina-bifida, cyphoscoliose, pieds bots.
- \* Anomalies dentaires : taurodontisme.
- \* Malformations urinaires : polykystose rénale.

### **2. Les affections métaboliques et endocriniennes (9) :**

Ces affections peuvent émailler l'évolution du syndrome de klinefelter et doivent être systématiquement et périodiquement recherchées.

#### **a- Le diabète :**

- \* On observe un diabète de type II, ainsi qu'une intolérance aux hydrates de carbone, en effet des études ont montré que le diabète était présent dans 8% des cas et l'intolérance aux hydrates de carbones dans 30% des cas.
- \* En revanche, l'insulinémie s'élève de façon significative lors de la réalisation HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale). Cet hyper insulinémie répondrait à un mécanisme d'insulino-résistance périphérique.

**b- 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 (34) (4 cas de l'hypothyroïdie présentant le syndrome de klinefelter).

**c- Les anomalies hypophysaires :**

- \* On constate une augmentation de volume de la selle turcique avec des anomalies du plancher sellaïre, consécutives à l'hyperplasie gonadotrope réactionnelle, ce qui peut simuler un adénome hypophysaire.
- \* Ces faits doivent être connus et rapportés à l'atteinte gonadotrope causale afin d'éviter une intervention ou un traitement inopportuns.

**d- l'hyperprolactinémie :**

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

**e- Les hyperlipidémies :**

- \* Ce sont les hyperlipidémies mixtes et modérées qu'ont été décrites, et elles sont en rapport avec l'hypoandrisme.

### **3. Des anomalies neurologiques :**

- ✱ Elles sont essentiellement représentées par les crises comitiales.
- ✱ D'autres affections ont été décrites, il s'agit de :
  - ✧ 2 cas de tumeur germinale intra spinale avec atrophie cérébrale. Ce diagnostic doit être évoqué devant toute tumeur médullaire survenant chez un patient avec un syndrome de klinefelter (29).
  - ✧ Un cas de maladie de Steinert, qui résulte d'une mutation localisée sur le chromosome 19, associe une myotonie, une amyotrophie distale et une cataracte. La fréquence élevée de ces 2 pathologies (maladie de Steinert et syndrome de klinefelter) évoque en premier lieu une association fortuite, cependant l'hypogonadisme secondaire au syndrome de klinefelter a peut-être facilité l'expression clinique de la maladie de Steinert (35).
  - ✧ 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. Ce syndrome présente en commun avec le syndrome de klinefelter, d'être diagnostiqué au cours de la seconde décennie de la vie et présence d'une grande taille et d'un retard pubertaire. Mais cette association reste toujours discutée (36).

#### **4. La dystrophie musculaire**

- \* Une association du syndrome de klinefelter avec la myopathie de Duchenne et la dystrophie musculaire de Becker a été rapporté dans un travail daté de 1993 (37), mais ces associations sont exceptionnelles.

#### **5. Les ulcères de la jambe : (38) et (39).**

- \* Définis par une perte de substance dermo-épidermique d'origine circulatoire, touchant les membranes inférieures (voir figure 10) .Son association au syndrome de klinefelter a été rapportée par de nombreuses études.



**Figure 10** : Les ulcères de la jambe chez un patient Klinefelterien (55)

Ainsi, la fréquence des ulcères des jambes dans la population générale est de 0,5 à 2%, alors qu'elle est de 6 à 13% pour les sujets Klinefelteriens.

Un certain nombre de facteurs ont été avancés pour expliquer l'étiopathogénie, on distingue :

**a- L'insuffisance veineuse ; représente le facteur le plus mis en cause.**

**Cette insuffisance peut être :**

➤ **Primaire** : Favorisé 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.
- \* **L'hypoandrisme** : qui donne une amyotrophie avec diminution de l'efficacité de la pompe musculo-veineux 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.

### **b- Le dysfonctionnement artériel :**

La dysplasie artérielle réalise chez les patients Klinefletriens soit une agénésie des artères tibiales antérieurs ou pédieuses soit des dysphasies ectasiantes.

### **c- Les anomalies génétiques du tissu conjonctif :**

- \* Ces anomalies ont été rapportées par certaines études, il s'agit surtout d'une 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 des jambes au syndrome de klinefelter ne fait actuellement aucune doute, un certain nombre de facteurs vasculaires, hématologiques, génétiques et endocrino- métabolique ont été incriminés, mais c'est surtout l'insuffisance veineuse qui est le plus mis en cause.

## **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 2 gamètes à 24 chromosomes.

- Si la trisomie 21 est diagnostiquée à 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 qu'est important (40). 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 autre anomalie chromosomique associé, en particulier le syndrome de klinefelter.

#### **7. Trisomie 18 et trisomie 13 (40).**

- Il faut signaler 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.

#### **8. La spondylarthrite ankylosante (41)**

- Elle s'associe exceptionnellement au syndrome de klinefelter.
- Dans la littérature, on a rapporté 3 cas de sujets klinefelteriens présentant la spondylarthrite ankylosante, ça peut être une association fortuite mais le rôle du chromosome X surnuméraire dans l'expression clinique et l'évolution de cette pathologie inflammatoire soulève beaucoup de doutes.

## **9. L'ostéoporose (42) – (43) :**

- L'hypogonadisme masculin est associé généralement à un risque d'ostéoporose.

- Les patients présentant un syndrome de klinefelter, sont classiquement considérés comme ostéoporotiques. Néanmoins une évaluation de la densité minérale osseuse (DMO) chez 26 patients atteint du syndrome de klinefelter (47, XXY) d'âge moyen 31 ans  $\pm 10$ , a montrée que cette DMO est normale dans la majorité des cas (17 patients) même en absence d'un traitement hormonal substitutif par la testostérone, donc l'ostéoporose est un caractère phénotypique du syndrome de klinefelter mais inconstant (43).

- L'ostéoporose décrite au cours du syndrome de klinefelter se traduit histologiquement par :

- Une dépression ostéoblastique.
- Une baisse du volume ostéoïde.
- Une raréfaction de l'os spongieux.
- Un ralentissement de la vitesse de calcification.

- Cette perte osseuse est liée directement au déficit androgénique, d'où l'intérêt d'une androgénothérapie précoce avec un suivi ostéodensitométrique régulier.

## **10. Maladies de système et maladies auto-immunes :**

Dans le lupus érythémateux systémique (LES), le rôle connu des facteurs hormonaux, en particulier l'hyperoestrogénémie relative laisse présupposer que l'hypogonadisme consécutif à un syndrome de klinefelter pourrait expliquer Sa sévérité(44).

Par ailleurs de nombreux auteurs ont rapporté l'association du syndrome de klinefelter à la Sclérodemie, au Syndrome de Gonjerot- Sjôgren et à la maladie de Basedow ce qui paraît loin d'être une simple coïncidence. (9)

## **11. Pathologie tumorale et hémopathie maligne (45)-(46) :**

Beaucoup d'études s'accordent à montrer que les sujets Klinefleteriens 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 de médiastin antérieur, les tumeurs testiculaires et les leucémies :

### **➤ Le cancer du sein (47)**

✧ On rapporte l'association du cancer du sein au syndrome de klinefelter dans la littérature 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 normales, alors que l'incidence du cancer du sein chez la femme est de 172/100.000/an.

- ✧ 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.
- ✧ L'âge moyen de la découverte du cancer du sein chez les klinefelteriens est 58ans, alors la mortalité par ce cancer paraît plus élevée que chez les sujets présentant des mosaïques dans le 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'oestrogènes et d'androgènes sériques à la limite de la normale avec un rapport oestrogènes/androgènes élevé.
  - La gynécomastie : constitue un facteur de risque majeur prédisposant au cancer du sein, elle est retrouvée dans 20 à 30 % des hommes présentant ce cancer.
  - L'existence d'un rapport direct entre le risque élevé du 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 elle a été rapportée par de nombreux auteurs.

- ✧ Elle est en rapport avec la migration ectopique des cellules embryonnaires au cours de l'embryogenèse.
  - ✧ Parmi les tumeurs médiastinales les plus fréquentes on cite : Les tératomes, en particulier le tératocarcinome et le polyembryomes, les tumeurs germinales, et les tumeurs mixtes.
  - ✧ Ainsi tout homme porteur d'un syndrome de klinefelter doit bénéficier d'une radiographie thoracique avec surveillance au long cours. Par ailleurs 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, secondaire aux désordres hormonaux.
  - ✧ Il s'agit surtout du lymphome malin non hodgkinien, qu'est observé avec une fréquence élevée chez les sujets présentant un caryotype 48, XXYY, ainsi que la leucémie lymphoïde aigue et les leucémies myéloïdes aigues et chroniques.

## **I. TRAITEMENT DU SYNDROME DE KLINEFELTER**

\* Dans le syndrome de klinefelter, on ne peut proposer que le traitement symptomatique des conséquences de l'anomalie génétique, celle-ci reste à l'heure actuelle au-dessus de toute thérapie.

\* Puisque le trouble hormonal est l'élément de base dans la physiopathologie du syndrome de klinefelter, et que les sujets Klinefelteriens sont caractérisés par une personnalité fragile, l'hormonothérapie substitutive associée à un soutien psychosocial restent les thérapeutiques de base de ce syndrome (4).

\* Pour les problèmes d'infertilité, les techniques d'assistance à la reproduction ont réalisées un grand succès, et restent actuellement une méthode très recommandée pour les sujets Klinefelteriens.

\* Une mastectomie peut être envisagé dans certains cas, surtout si le développement de la poitrine chez l'adolescent est source de problèmes psychologiques.

### **I. Traitement hormonal**

\* Le traitement substitutif par la testostérone doit être envisagé aussi précocement que possible entre 11 et 13 ans lorsque le taux de gonadotrophines commence à s'élever. Ainsi, l'androgénothérapie substitutive doit être mise en œuvre dès l'amorce pubertaire à des posologies prudentes et progressivement croissantes afin de ne pas hâter la maturation osseuse et de ne pas menacer le pronostic statural définitif (9).

✱ La posologie doit se fixer pour but de maintenir les taux plasmatiques de la testostérone dans la partie haute de la fourchette de normalité pour l'âge concerné.

✱ Ce traitement administré régulièrement permet :

➤ **Chez l'adolescent :**

- ✧ Un bon développement des caractères sexuels secondaires.
- ✧ De prévenir la gynécomastie
- ✧ D'améliorer la confiance en soi, les capacités de concentration et d'apprentissage, et elle permet aussi une meilleur habilité social, et une stabilité de l'humeur.
- ✧ De diminuer les troubles du comportement.

➤ **Chez l'adulte :**

- ✧ De diminuer les troubles psychologiques
- ✧ D'améliorer la libido.
- ✧ Prévenir l'ostéoporose.
- ✧ D'améliorer les fonctions cognitives grâce à la présence des récepteurs aux androgènes au niveau de l'hippocampe et du cortex temporal.

✱ Cependant ce traitement n'a aucun effet sur la gynécomastie une fois installée, ni sur l'atrophie testiculaire, ou sur l'infertilité.

## **1. Les moyens thérapeutiques :**

Sont nombreux et administrés par différentes voies :

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

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

## **2. Conduite du traitement**

### *a- Chez l'adolescent :*

La posologie est de :

- ✧ 50 à 100mg de la testostérone retard toutes les 2 ou 3 semaines
- ✧ 40 à 80 mg /j en 2 à 4 prise peros de l'undécanoate de testostérone.
- ✧ Après un an de traitement, les doses peuvent être augmentées pour atteindre celles de l'adulte en 3 ans cela sous surveillance régulière de l'âge osseux qui ne doit pas dépasser l'âge chronologique.

*b- chez l'adulte :*

La posologie est de :

- ✧ 250mg de la testostérone retard
- ✧ 120-160mg de l'un décanoate de testostérone.
- ✧ 5-10g/j de gel de déhydro-testostérone.
- ✧ Les doses optimales doivent être atteintes par paliers successif afin d'éviter le déclenchement de troubles psychiques, parfois graves : agressivité, pulsions sexuelles.

**3. Durée du traitement :**

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

**4- Risques liées au traitement et précautions :**

✧ Lorsque la testostérone est administrée à des doses physiologiques, et par palier successif, elle ne présente pas d'effets secondaires notables ou gênant mis à part l'acné chez l'adolescent et les problèmes de l'hypertension artérielle chez l'adulte.

✧ Cependant, une installation brutale du traitement chez l'adolescent peut entraîner une accélération de la maturation osseuse et une soudure précoce des cartilages de conjugaison, donnant une réduction de la taille définitive.

✱ A l'âge mûr, un contrôle clinique et/ou échographique de la prostate est obligatoire de façon périodique, tout processus tumoral prostatique contre indique formellement toute androgénothérapie. Une surveillance régulière des glandes mammaires est également obligatoire.

**5- Interactions Médicamenteuses :** voir tableau (3) les interactions médicamenteuses potentielles lors d'un traitement à la testostérone (49)

**Tableau 4 :** Les interactions médicamenteuses potentielles lors d'un traitement à la testostérone (49)

<b>Médicament</b>	<b>Effet et mesures recommandées</b>
Warfarine	<ul style="list-style-type: none"><li>• La testostérone peut accentuer l'effet anticoagulant.</li><li>• Vérifier le rapport international normalisé (RIN) quand on commence ou quand on arrête le traitement.</li><li>• Il peut être nécessaire d'ajuster la dose.</li></ul>
Insulines hypoglycémiantes orales	La testostérone peut abaisser la glycémie <ul style="list-style-type: none"><li>• Etre à l'affût de signes d'hypoglycémie</li><li>• Il peut être nécessaire d'ajuster la dose.</li></ul>
Cyclosporine	<ul style="list-style-type: none"><li>• La testostérone peut inhiber le métabolisme hépatique et élever la concentration de cyclosporine.</li><li>• Surveiller le patient et ajuster la dose au besoin.</li></ul>

## **II. Les techniques d'assistance médicale a la procréation :**

\* Ces techniques ne peuvent se concevoir qu'à partir d'équipes pluridisciplinaires complémentaires, afin d'éviter des propositions thérapeutiques injustifiées.

\* Si on arrive à trouver des spermatozoïdes, après spermogramme et biopsie testiculaire, on pourra alors proposer au couple de pratiquer une FIV-ICSI (fécondation in vitro par injection intra cytoplasmique des spermatozoïdes). Dans ce cas, la fécondation est réalisée in vitro par micro-injection d'un seul spermatozoïde dans un ovule, puis les embryons obtenus sont réimplantés dans l'utérus maternel (10).

\* Ces techniques du 3ème millénaire restent actuellement un traitement très promoteur et largement recommandé, et de nombreuses études ont montré leur grand succès (48). Mais elles soulèvent des problèmes éthiques multiples qui ne doivent pas être sous-estimés.

### **III. Le soutien psychosocial**

\* Les sujets Klinefelteriens sont des sujets psychologiquement fragiles, ils doivent bénéficier d'un soutien bien adapté, structuré et personnalisé.

\* 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 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.

\* Les Klinefelteriens ne doivent plus être considérées comme des malades, mais comme des hommes normaux, cette approche optimiste aidera à ouvrir les portes de la chance à tout Klinefelterien de se développer de façon harmonieuse et d'avoir une qualité de vie et une parfaite insertion socio-professionnelle.

## **J. LE SYNDROME DE KLINEFELTER ET CONSEIL GENETIQUE (50) :**

Le syndrome de Klinefelter a longtemps été considéré comme synonyme de stérilité masculine, jusqu'à l'apparition des techniques d'ICSI (Injection Intra cytoplasmique des Spermatozoïdes). La possibilité pour des hommes à caryotype anormal d'avoir une descendance propre a, dès lors, posé la question du risque génétique pour cette dernière. Grâce aux méthodes d'analyse des chromosomes des spermatozoïdes, après fécondation hétérospécifique homme-hamster ou par hybridation in situ des sondes fluorescentes, il a pu être montré que les spermatozoïdes retrouvés chez un nombre non négligeable de sujets Klinefelter avaient le plus souvent un contenu chromosomique équilibré, ce qui a été confirmé par la normalité du caryotype de la plupart des enfants nés après ICSI à partir de ces hommes. Cependant, l'augmentation, faible mais significative chez eux, des spermatozoïdes disomiques pour les gonosomes laisse penser que leurs spermatogénèses s'effectuent dans un environnement testiculaire défavorable quant au contrôle de la ségrégation chromosomique à la méiose.

Cette constatation peut être étendue aux autosomes et incite à la prudence dans le suivi génétique des grossesses.



*Partie pratique*

## **I.INTRODUCTION :**

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.

Cette partie comprendra une étude des dossiers des malades, une exposition et une analyse des résultats et leur comparaison aux données de la littérature.

## **II. MATERIEL ET METHODES :**

### **1. Les malades :**

Il s'agit de 15 patients adressés au laboratoire de cytogénétique de la Faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat 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 accueillis au laboratoire et subissent un interrogatoire et un examen clinique rapides, avant la réalisation du caryotype.

Chez ces 15 patients, le caryotype a posé le diagnostic de syndrome de Klinefelter.

## **2. Les méthodes :**

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 Phytohémagglutinine.
- \* Blocage 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 ont été examinées et une vingtaine photographiées et découpées.

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

Ces caryotypes ont été revus et réexaminés.

### **III. LES DOSSIERS :**

Le tableau suivant (5) expose les données relatives aux 15 cas de syndrome de Klinefelter.

<b>Nombre des cas</b>	<b>N° du Dossier</b>	<b>Age</b>	<b>Renseignements Cliniques</b>	<b>Service d'origine</b>	<b>Caryotype</b>
1	BY/95	19ans	– Gynécomastie bilatérale. – Atrophie Testiculaire. – Azoospermie.	ADR *	47, XXY
2	AD /90	20ans	Hypogonadisme	Endocrino	47, XXY
3	ZF/94	23ans	Morphotype Klinefelterien	Endocrino	47, XXY
4	AA/95	24ans	– Stérilité du couple. – Hypogonadisme Hypergonadotrophique. – Azoospermie	Gynécologie	47, XXY
5	MD/85	24ans	– Hypogonadisme. – Grande Taille.	Endocrino	47, XXY
6	OM/90	26ans	– Hypogonadisme. – Micro-orchidie.	Endocrino	47, XXY
7	GN/91	28ans	– Hypogonadisme. – Micro-orchidie.	Endocrino	47, XXY

*ADR\* : Absence de renseignements.*

<b>Nombre des cas</b>	<b>N° du Dossier</b>	<b>Age</b>	<b>Renseignements Cliniques</b>	<b>Service d'origine</b>	<b>Caryotype</b>
8	ETD/92	29ans	Hypogonadisme	Endocrino	47, XXY
9	ZM/92	32ans	–Stérilité. –Gynécomastie.	ADR	47, XXY
10	GJ/92	32ans	Azoospermie.	ADR	47, XXY
11	MN/91	12ans	Hypogonadisme	Endocrino	46,XY/47,XXY
12	BM/85	30ans	Hypogonadisme	Endocrino	46,XY/47,XXY
13	EH/85	40ans	Atrophie Testiculaire	ADR	46,XY/47,XXY
14	LA/85	30ans	Hypogonadisme	Endocrino	46, XX
15	DM/95	48ans	–Hypoplasie Testiculaire –Azoospermie Totale	Urologie	46, XX

#### IV. RESULTATS ET DISCUSSION :

##### 1. Répartition des malades selon l'âge :

Tableau N°6 : Répartition des malades selon l'âge

Age (années)	Nombre de cas	Pourcentage
0-12	1	7%
13-20	2	13%
21-30	8	53 %
31-40	3	20%
>40	1	7%

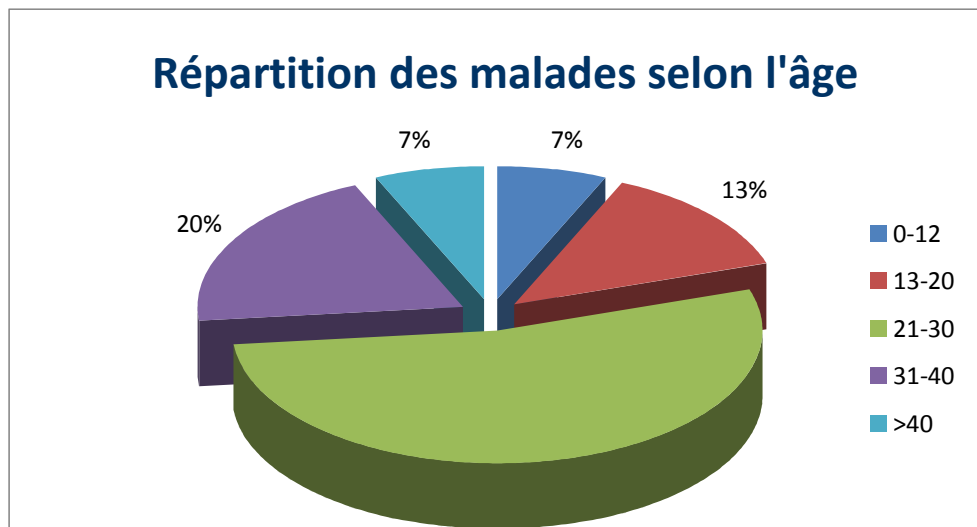


Diagramme N°1 : Répartition des malades selon l'âge.

Dans notre série , on constate que la moitié des sujets Klinefletériens ont un âge compris entre 20 et 30 ans.

Trois sujets Klinefelteriens , soit 20% de l'ensemble de nos patients ont un âge compris entre 30 et 40 ans.

Deux malades seulement ont un âge compris entre 13 et 20 ans soit 13% des cas.

On constate que le diagnostic du syndrome de Klinefelter est posé au Maroc dans une grande proportion à un âge adulte où le tableau clinique devient hautement évocateur et ne peut échapper à l'attention de tout clinicien.

Ces chiffres doivent pousser à penser au diagnostic de syndrome de Klinefelter devant tout signe clinique évocateur et à demander à un âge le plus précoce possible un caryotype pour confirmer le diagnostic et assurer ainsi une bonne prise en charge thérapeutique et une meilleure insertion sociale.

## **2. Répartition selon le service d'origine :**

**Tableau N°7 :Répartition selon le service d'origine.**

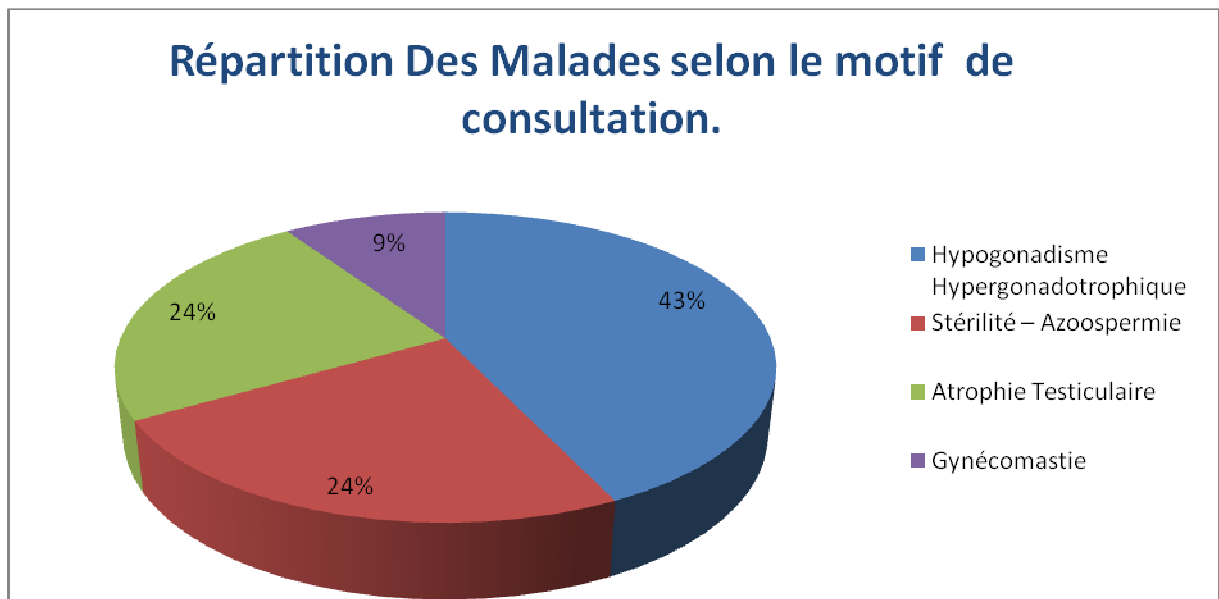
<b>Service d'origine</b>	<b>Nombre de cas</b>
Endocrinologie	9
Gynécologie	1
Urologie	1

On remarque que la majorité des cas ont été adressés par des services d'Endocrinologie , deux cas seulement ont été adressés l'un par un service d'Urologie et l'autre par un service de Gynécologie.

### 3. Répartition selon le motif de consultation :

**Tableau N°8 : Répartition des malades selon le motif de consultation.**

	Nombre de cas	Pourcentage
Hypogonadisme Hypergonadotrophique	9	43%
Stérilité – Azoospermie	5	24%
Atrophie Testiculaire	5	24%
Gynécomastie	2	9%



**Diagramme N°2 : Répartition des malades selon le motif de consultation.**

Dans notre série, le signe d'appel le plus fréquemment retrouvé est l'hypogonadisme hypergonadotrophique rencontré chez 9 cas soit 43% de l'ensemble des patients.

Les problèmes de fertilité sont également un motif de consultation fréquent et amènent souvent le malade à consulter.

La gynécomastie représente un signe d'inquiétude pour le malade et sa famille, mais constitue dans notre série un signe d'appel moins fréquent et n'est retrouvé que chez 2 patients soit 9% de l'ensemble des 15cas.

#### **4- Répartition des malades selon les résultats du caryotype :**

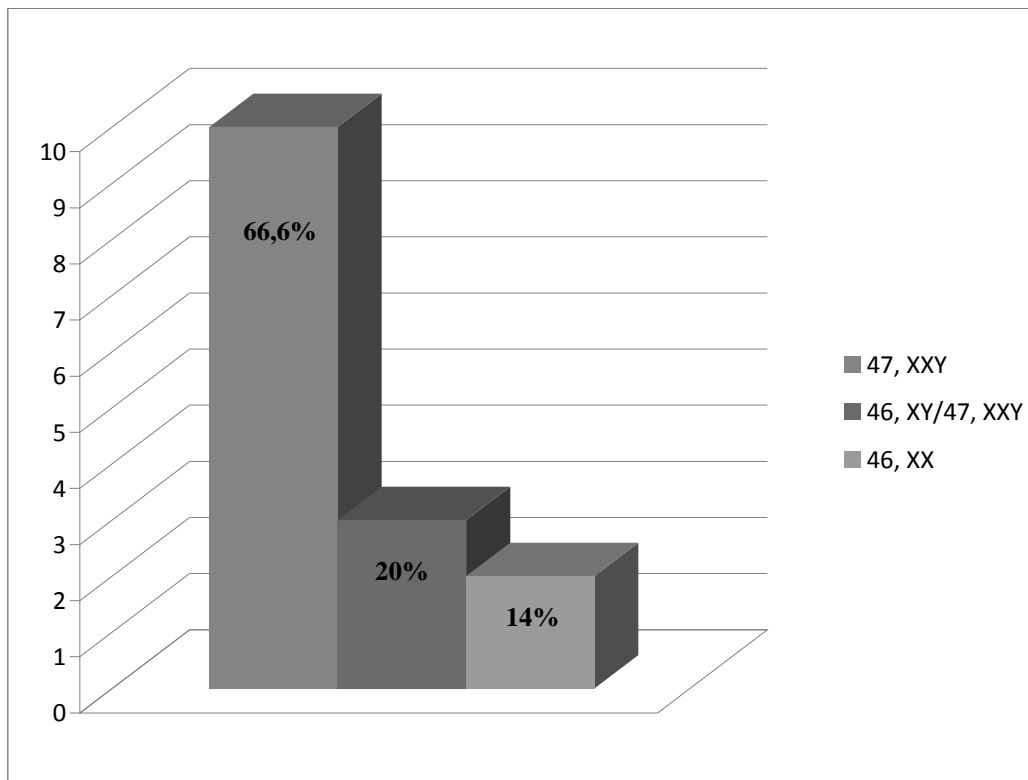
**Tableau N°9 : Répartition des malades selon la formule chromosomique.**

<b>Formule Chromosomique</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
47, XXY	10	66%
46, XY/47, XXY	3	20%
46, XX	2	14%

Sur les 15 patients de notre étude, 10 ont un caryotype avec une formule chromosomique 47, XXY qui est la formule classique et typique du syndrome de Klinefelter correspondant à un pourcentage de 66% et représentant ainsi les deux tiers des cas, alors que dans la littérature la formule chromosomique classique représente 80% des cas, ce qui est peut être due à la performance des techniques actuellement utilisées, qui permettent de détecter les formes mosaïques qui autrefois passaient inaperçues (29).

Trois patients présentent une formule mosaïque 46, XY/47, XXY soit 20% de l'ensemble des cas.

Par ailleurs ; deux patients ont une formule chromosomique 46, XX correspondant à un pourcentage de 14%.



**Histogramme N°1 : Résultats du caryotype.**



*Conclusion*

Le syndrome de Klinefelter est une dysgénésie gonadique en rapport avec une aberration chromosomique, caractérisée par la présence d'un chromosome X surnuméraire donnant au caryotype une formule chromosomique 47, XXY.

Le diagnostic se fait le plus souvent à la puberté devant des signes cliniques évocateurs tels que : le retard pubertaire, l'atrophie testiculaire, ou la gynécomastie. Parfois, il n'est posé qu'à l'âge adulte dont le tableau devient évident, ou à l'occasion d'un bilan d'infertilité.

Le caryotype constitue l'examen para clinique le plus important et le plus performant pour confirmer le diagnostic en mettant en évidence la formule classique 47,XXY, qui est présente dans 80% des cas. Parfois et dans 20% des cas, il montre une formule chromosomique complexe faite essentiellement de mosaïques.

En fait, le diagnostic du syndrome de Klinefelter doit se faire à un âge précoce et confirmé par la réalisation d'un caryotype, afin d'instaurer le plus précocement possible le traitement substitutif, par la testostérone qui est d'autant plus bénéfique que le patient est plus jeune.

La prise en charge de ce syndrome ne doit pas 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.

Dans notre travail , nous avons étudié une série de 15 cas de syndrome de Klinefelter confirmés par le caryotype , c'est une série réduite certes , avec un faible effectif et qui ne permet pas de donner une image précise des patients Klinefelteriens au Maroc, néanmoins , elle nous a permis de soulever , quelques remarque concernant ce syndrome :

- Le diagnostic du syndrome de klinefelter au Maroc est posé tardivement, ce qui retentit négativement sur la prise en charge thérapeutique, qui est tardive avec comme conséquence des troubles psychiques et du comportement.
- Le motif de consultation le plus fréquent est l'hypogonadisme, suivi des problèmes de la fertilité et de la gynécomastie.
- La formule chromosomique : 47, XXY est retrouvée chez 66% des cas étudiés soit les deux tiers des patients ce qui représente un pourcentage inférieur à celui décrit dans la littérature qu'est de 80%.



*Résumés*

## **RESUME**

Thèse n°24/2010 : Le syndrome de klinefelter «étude bibliographique et pratique à propos de 15 cas »

Auteur : EL Kabil Jaouad

Mots clés : Klinefelter – Caryotype – Infertilité – Azoospermie

Le syndrome de klinefelter constitue la forme la plus commune des hypogonadismes masculins, et il représente aussi l'aberration chromosomique masculine la plus fréquente .Mais malgré cette fréquence élevée, il n'a suscité que peu d'intérêt dans les études bibliographiques et au sein du corps médical.

Notre travail s'intéresse à ce syndrome et il comporte deux parties :

-une première partie théorique, dans la quelle nous avons essayé de faire une revue bibliographique des différents aspects cliniques, biologiques, cytogénétiques et thérapeutiques de ce syndrome

-une deuxième partie pratique : concernant l'étude de 15 cas, ayant consulté dans le département de la cytogénétique à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, pour suspicion clinique et /ou biologique du syndrome de klinefelter, et qui a été confirmé par la réalisation du caryotype.

Au Maroc, malheureusement, ce syndrome reste encore méconnu et sous diagnostiqué, ce qui signifie un traitement instauré tardivement et par conséquent les résultats obtenus sont insatisfaisants, d'où l'importance de la sensibilisation du corps médical et la nécessité d'une collaboration multidisciplinaire.

## SUMMARY

Thesis n° 24/2010: Klinefelter syndrome (Bibliographic study and practice of 15 cases)

Author: **EL Kabil Jaouad**

Key-words: klinefelter- Karyotype – infertility– azoospermia

Klinefelter's syndrome is the most common form of hypogonadism masculine and represents the most frequent chromosomal aberration. .

Despite its high frequency, it has attracted very little interest in the medical profession and the literature reviews.

Our work focuses on this syndrome and has two parts:

- \* -a first theoretical part, in which we tried to do a review. bibliographical different aspect clinical, biological, cytogenetic and therapeutic of this syndrome
- \* a second part-practical for the study of 15 cases of patients who consulted the Department of Cytogenetics, Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat to clinical suspicion and / or biological Klinefelter's syndrome, for all these patients a karyotype has been establishing to confirm the syndrome.

In Morocco, unfortunately, this syndrome is still unknown and under-diagnosed and that means a treatment initiated late and therefore the results are unsatisfactory to the importance of awareness of the medical profession and the need for multidisciplinary collaboration.

## ملخص

أطروحة رقم 2010/24: متلازمة كلاينفيلتر دراسة أدبية وتطبيقية بخصوص 15 حالة

من طرف: القبيل جواد

الكلمات الأساسية: كلاينفيلتر . الخريطة الصبغية . اللاخصوبة . اللانطفية

تعتبر متلازمة كلاينفيلتر الشكل الأكثر شيوعا لقصور الغدد التناسلية الذكرية وتمثل الانحراف الصبغي الأكثر انتشارا عند الذكور. وبالرغم من ذلك فلم تستأثر إلا بالقليل من الإهتمام في الدراسات الأدبية وعند الأوساط الطبية.

يتمحور عملنا حول هذه المتلازمة ويضم الجزئين التاليين :

✳ **الجزء الأول وهو نظري:** حاولنا من خلاله وضع تصور عام حول مختلف التظاهرات السريرية، البيولوجية، الوراثية والعلاجية لهذه المتلازمة .

✳ **الجزء الثاني وهو عملي** يهتم بدراسة خمسة عشر حالة من المرضى الذين فحصوا في قسم علم الوراثة الخلوية بكلية الطب والصيدلة بالرباط بعد اشتباههم السريري أو البيولوجي بمتلازمة كلاينفيلتر حيث تم إنجاز خريطة صبغية لكل هؤلاء المرضى وذلك بهدف تأكيد حملهم لهذا المرض.

في المغرب، فلأسف لا تزال هاته المتلازمة غير معروفة وغير مشخصة بالشكل الكافي وهو ما يعني أن العلاج يشرع فيه في سن متأخرة وبالتالي فالنتائج المحصل عليها تكون دائما غير مرضية، مما يبرز أهمية تحسيس الأوساط الطبية بهذا المرض، وكذلك أهمية الحاجة إلى التعاون المتعدد الاختصاصات.



*Bibliographie*

## **I. LES ARTICLES:**

[1] **HAMERTON J, L .CAMMING N 1975.**

A cytogenetic survey of 14.069 new born infant's .incidence of chromosome abnormality.Clinical.Genet, 8,223-243.

[2] **REBOUL P.BAUDUCEAU B, GAUTIER D,**

1992: Aspects actuels du syndrome de klinefelter et de sa prise en charge .Cahier sexol, 18, 112, 27-30.

[3] **J .NIELSEN .M.WOHET.**

Chromosome abnormalities found among .34.910.new born children results from a 13-year incidence study in arhus, Denmark, hum. Genet 87(1991)81-83.

[4] **WIKSTROM.ANNE, M, DUKEL.LEO, WICKMAN. SANNA. RAIVIO. TANELI :**

Rare adolescent boys with klinefelter syndrome androgen deficient? A longitudinal study of finish 47, XXY boys: 111 paediatric research 2006, vol 59, n°6, p: 854-859.

[5] **AGUIRRE DAVID, NIESTO KAREM LAZOS MINERVA, PENA.Y, PALMA Icela:**

Extragenadal Germ cell tumors are often associated with klinefelter syndrome: Human pathology (2006)37,447-480.

- [6] **Encyclopédie Orphanet Grand public.**
- [7] **L.REFABRET, S.LANGLAIS:**  
Pédiatrie (Ellipes), collection préparation au concours, 1994, p: 95, 97.
- [8] **GONSALIVES 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.
- [9] **BAUDUCEAU.B, MAYAUDON.H, .DUPUY .O, DES ANGLES .F:**  
Syndrome de klinefelter : EMC (paris), Endocrinologie – nutrition ; 10-032-E  
20, 2001, pages
- [10] **BOURGEOIS.M, BERNAZECH.M, RISSOU.J:**  
Cytogenetic study of 257 mentally deficient patients in psychiatric hospital: Ann .Med.Psychol  
(Paris), 1975 Nov, 2(4):756-82.
- [11] **ANDERS.BOJESEN,SVEND JUUL,CLAUS GRAVHOLT:**  
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.
- [12] **Fouad El IDRISSE, R.BRAHIMI, A.CHAOUI:**  
Amniocentèse précoce: techniques, risques, indication: Bulletin S.M.S.M, Tome X,N°1 ,Février 1999,p:39

**[13] JEAN MARIE LIMAL:**

Syndrome de Turner et de klinefelter diagnostic. La revue du praticien, 2000, vol.50 ; 1011-1017.

**[14] DANIELLE TADDEO .MARC GIRARD:**

Croissance et développement Pubertaire du garçon.

**[15] SWERDLOW. ANTHONY.J , SCHOEMAKER. MINOUK. J.HIGGINS. GRAIG.D.WRIGHT ALAN.F.JACOBS.PATRICIA.A:**

Canser incidence and mortality in men with klinefelter syndrom:A cohort study :journal of the national cancer Institute,2005,vol;97,n°16p:1204-1210.

**[16] J.Battin, G MALPUECH, J.L.NIELSON, P.GARANDEAU, F.FREYCON, CH.SULTAN, M.BOST, G.SIMONIN, J.BOUQUIER, .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.vol.40,N°,p:432-437.

**[17] OGAWA YOSHIO, YOCHIDA HIDEKI:**

Klinefelter syndrome ; Nippon Rinsho ; 2004 ; vol.62 ; N°2 ; p:327-332.

**[18] GAUTIER.D.BOUDUCEAU.B:**

Syndrome de klinefelter : EMC (Paris) ;

Glandes Endocrines, nutrition ; 10032 e 20, vol.12, 1990,6 pages.

**[19] PAUL.C.ZERNICHOW**

Syndrome de Turner et syndrome de klinefelter ; diagnostic : La revue du praticien (Paris) 1997,47.P:1379-1381.

**[20] PAUL POPESCU HELENE HAYES, BERNARD DUTRILAUD,**

Techniques de cytogénétique animale, Institut national de la Recherche agronomique (France).

**[21] BRADBURY.J.T, BUG.R.G, BOCCABELA.R.A, JEAN de GROUCHY CATHERINE TURLEAU :**

Atlas des maladies chromosomiques.

**[22] O .CHOKAIRI,N. ALAOUI, M. BARKIOYOU,J. E KHANFRI .M. MOUMNI, M, HASSANI(RABAT):**

syndrome de klinefelter : Aspects cytogénétiques a propos de 16 cas ,Maghreb.Médical.

**[23] VELISSARIOU. V. CHRISTOPOLOUS. S. KARADIMAS. C, PIHOS. I, KANAKA- GANEBEIN .C, CAPRANOS .N: RARE XXY/XX**

Mosaicism in a phenotypic male with klinefelter syndrome: case report.

European journal of medical genetics, 2006, vol.49, P: 331-337.

**[24] 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 n°1, 1992, p.55-65.

**[25] Dr MARIE-FRANCOISE ODUO**

Doctissimo Testostérone.

**[26] GAUTIER.D, LASFRAGUE.KLOTZ.F, BERNARD .J, FORMATIN.M :**

Le syndrome de klinefelter : réflexion a propos de 268 cas dépisté à l'occasion du service national : Bull.mem. Soc .Med ; 19982, vol.10 p : 121-126.

**[27] Genecology obstetric and fertility 36(2008)551-556.**

**[28] CHRISTIASEN P, ANDERSSON A, M, SKAKKBACK N E**

The journal of clinical endocrinology and metabolism 2003, vol 88, mol, pp 888-891[4 pages].

**[29] NAKATA.Y.YAGI SHITA.A.ARAI.N:**

Two patients with intraspinal girminoma asocial with klinefelter syndrome: case report and review of the literature; American journal of Neuroradiologie; 2006.vol.27N° 6, p: 1204-1210.

**[30] P. CLEMANT.LE BLANC-MESNIL:**

Infertilité couple, bilan essentiel chez l'homme l'avis du biologiste-gynécologie obstétrique, N° 164 avril 2004, page 8-9.

**[31] GABRILOVE. J, L. FREIBER G. E, K. THORNTON. J. C. NICOLIS. J, NICOLIS.**

.J.L: effects of age on testicular in patients with klinefelter's syndrome: Clin. Endocrinal (OXF), 1979, vol.11 ; p : 343-347.

**[32] MOSSOYOSHI.TOKOHASHI M.D :**

Atlas en couleur de cytologie du  
cancer.2éme édition, p : 119-123et 394-396.

**[33] MORIYAMA.M., SEGNA.Y,**

Klinefelter's syndrome with hypospadias and  
Bilatéral cryptorchidism; Urol. Int, 1988,vol.43,p:313-314.

**[34] W.A.COMPHELL AND W.H.**

price,congenital hypothyroidism. in klinefelter's  
Syndrome: J.Med Genet 1979, page 439-442.

**[35] ROLLANDI, B.MOZIERE, M.LAROCHE :**

Association d'une maladie du Steinert et d'un syndrome de klinefelter.  
Revue neurologique (Paris) 1999, 155, 3,229-230.

**[36] LE YELLE, SWEE CHYE QUEK, CHONG.SAMUELS, TAN ARNOLD  
S.C LUM.JOSEPHINE M.S GOH DENISE.LI-MENG:**

Clinical Report; A case of Williams's syndrome and klinefelter syndrome:  
Annals of the Academy of Medicine .Singapore:2006.vol 35 N°12, p:  
901-904.

**[37] RAMESH. V. MOUNTFORD. R. KINGSTON. H. M. KESEY. A.  
NORONHA.M.J, CLARKE.M.**

A /occurrence of Duchenne's dystrophie in klinefelter's  
Syndrome; Arch Dis child.1993 oct.vol69.N°4 P: 453-454.

**[38] B. VILLEMMUR et COLL:**

Ulcères de la jambe et syndrome de Klinefelter : journal des maladies vasculaires .1995.

**[39] K.KHADIR, S HABIB, K.ZOUHIR, M.LEHL OU . H. LAKHDAR :**

Syndrome de klinefelter et ulcère de la jambe à propos d'un cas : Nouvelles dermatologiques (Casa) 1997, vol. 16, 230-231.

**[40] 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.

**[41] M. PAGES, M.LAROCHE, S.LASSOUED, P.PAGES, B.MAZIERS, J.ARLET :**

Association de la spondylarthrite B 27 et d'un syndrome de klinefelter : la Presse médicale, 1990, vol.19, N°4.

**[42] M.VERNIN, S.HIERONIMUS, V .LUSSIEZ, B.BSTANDIG, J-LSADOUL, F.BRUCKAER-DAVIS, P.FENICHER :**

Annales d'endocrinologie, Vol 65, issue 4, sep 2004.p :345.

**[43] EULRY. F, B. BOUDUCEAU, D. LECHEVALIER ; J. MAGNIN ; J, FLAGEAT, D.CRAUTIER :**

Ostéopénie rachidienne précoce dans le syndrome de klinefelter :

La revue rhumatologique, 1993, Vol.60.N°4, p : 287-291.

- [44] **S.MOHAMED, L.PRUMA, L.WEY, J.ALEXANDRE, P.KAMINSKY :  
LUPUS**

Erythémateux Disséminé et syndrome de Klinefelter : la revue de médecine interne (2008). S1-S125.

- [45] **EBEREL. MARGARET M., BAER MARIA. R, MAHONEY. MARTINE,  
SAIT SHEILA N.J, BLOCK ANNE MARIE W., FARRELL.  
CAROLYN D:**

Unsuspected klinefelter Syndrome diagnosed during oncologic evaluation: A case series': The journal of the

American Board of family Practice; 2005, vol 18, p: 132-139.

- [46] **SWERDLOW. ANRHONY. J, SHOEMAKER MINOUK. J, HIGGINS.  
Graing. D, WRIGHT. ALAN.F, JACOBS. PATRCIA.A:**

Cancer incidence and mortality in men with klinefelter syndrome: A cohort study: journal of the national cancer Institute, 2005.vol.97, n°16.p:1204-1210.

- [47] **D.BEAL, J.FLEURY, H, CURE, ISABELLE.SURCEAU, G.  
LEBOUEDEC, MONIQUE de la Tour, R.PLAGUE :**

Association cancer du sien et syndrome de klinefelter : sem Hôpitaux, 1994,70 N°-10 P : 282-283.

- [48] **SHIFF. Jonathan D., PALERMO. Giampiero. D, VEECK Luncindal , GOLDSTEIN Marc ,ROSENWARKS ZEV ,SHEGEL PETER.N :**

Success of testicular sperm, injection and intracytoplasmic sperm injection with klinefelter syndrome: The journal of clinical endocrinology and metabolism 2005, Vol.20 n° 11,p:6263-6267.

- [49] **Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques**

Ottawa, Ontario : association des pharmaciens de canada.2006.

- [50] **Genetic counselling in klinefelter's syndrome,**

Revue Andrologie, volume 1, 2001.

## **II. LES SITES D'INTERNET:**

- [51] **The science creative quarterly, (2004):**

[www.scq.ubc.ca/genetics-of-sex-and-gender-identity](http://www.scq.ubc.ca/genetics-of-sex-and-gender-identity).

- [52] **Bermant Plastic surgery; klinefelter's syndrome XXY**

[www.plasticsurgery4u.com](http://www.plasticsurgery4u.com).

- [53] **Health Resources:**

[www.health-res.com/pictures-of-klinefelters-syndrome](http://www.health-res.com/pictures-of-klinefelters-syndrome).

- [54] **Genetic solutions:**

[www.geneticsolutions.com](http://www.geneticsolutions.com)

- [55] **Dermnet.com:**

[www.dermnet.com/klinefelter-syndrome](http://www.dermnet.com/klinefelter-syndrome).

## *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 الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

- في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:
- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
  - < وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي 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 بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
  - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.

متلازمة كلاينفيلتر  
دراسة أدبية وتطبيقية  
بخصوص 15 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

السيد : جواد القبيل  
المزاد في 23 أكتوبر 1980 بوزان

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: كلاينفيلتر - الخريطة الصبغية - اللاخصوبة - اللانطفية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد الدحاني

أستاذ في أمراض النساء والتوليد

مشرف

السيد: عمر الشقيري

أستاذ في علم الأنسجة والأجنة

السيد: علي إيكن

أستاذ مبرز في أمراض المسالك البولية

السيد: أحمد السعيد العلوي

أستاذ مبرز في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

{