



Le Syndrome de Kallmann: un vieux syndrome revisité par la génétique

Hernan Valdes-Socin¹, Cécile Libioule², François Guillaume Debray², Vincianne Dideberg², Vincent Bours², Albert Beckers¹

1. Service d'Endocrinologie, CHU de Liège, ULg
2. Service de Génétique humaine, CHU de Liège, ULg

Le contrôle neuroendocrinien de la reproduction chez l'homme est régi par un réseau d'environ 1.500 neurones hypothalamiques sécrétant la *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH). Ce réseau module l'activité de l'axe de reproduction au cours de la vie. L'hypogonadisme hypogonadotrope congénital isolé (HHCI) est un syndrome clinique complexe, caractérisé par une insuffisance pubertaire partielle ou complète. Il peut découler d'une insuffisance hypothalamique sécrétoire de la GnRH ou d'une insuffisance de la sécrétion et/ou des effets des gonadotrophines hypophysaires.

Chez l'homme, plusieurs gènes participant au développement olfactif et à la migration des neurones à GnRH interagissent pendant la vie embryonnaire. Les stéroïdes sexuels sont, à leur tour, nécessaires pour promouvoir la neurogenèse et le développement neurocognitif. Un nombre croissant de mutations de gènes participant à ce développement ont été identifiées comme étant responsables de HHCI. Sur base de la présence ou de l'absence d'un déficit de l'olfaction, l'HH est répertorié en deux syndromes, à savoir: HH avec altérations olfactives (syndrome de Kallmann) et l'hypogonadisme hypogonadotrophique idiopathique (IHH) avec une olfaction intacte ou normosmique (hypogonadisme IHH).

Le syndrome de Kallmann (KS) est une condition hétérogène qui affecte 1 homme sur 5.000, avec un rapport homme/femme de 3/1. Le KS est associé à des mutations des gènes KAL1, FGFR1/FGF8, FGF17, IL17RD, PROK2/PROKR2, NELF, CHD7, HS6ST1, FLRT3, SPRY4, DUSP6, SEMA3A, SEMA7A, NELF, WDR11, SOX10, NSMF, AXL, FEZF1, DCC/NTN1 et KLB. Ces mutations entraînent des défauts de la migration neuronale, avec, comme possibles conséquences, un déficit variable au niveau de l'axe reproducteur, des troubles de l'olfaction, une surdité neurosensorielle. Des malformations y sont parfois associées, y compris un colobome, des syncinésies controlatérales, une malformation crâniofaciale et/ou une agénésie rénale. Dans cet article de synthèse, nous revisitons le syndrome de Kallmann vis-à-vis de ses conséquences sur la reproduction et sur le développement cérébral.

Le développement du système reproducteur chez l'homme est tributaire de neurones spécifiques situés dans l'hypothalamus, qui sécrètent la gonadolibérine (GnRH-1) en contrôlant l'axe hypophysio-gonadique (**Figure 1**). Au cours de l'embryogenèse, ces neurones, originaires de la placode

nasale, migrent vers le prosencéphale, le long des nerfs olfactifs (1-5). Les altérations dans ce processus migratoire empêchent la sécrétion de GnRH-1, ce qui entraîne un hypogonadisme hypogonadotrophique (HH), caractérisé par une sécrétion faible ou absente des gonadotrophines LH (*Luteinizing*

Hormone) et FSH (*Folliculo Stimulating Hormone*). Lorsqu'un HH s'associe à une dysfonction olfactive, on parle de syndrome de Kallmann (KS). En fonction des gènes mutés, d'autres troubles du développement neurologique peuvent également être rencontrés dans le syndrome de Kallmann (1-4).

Figure 1: Représentation schématique de l'axe de reproduction et des différents gènes invalidant les mutations participant à nIHH et au syndrome de Kallman.

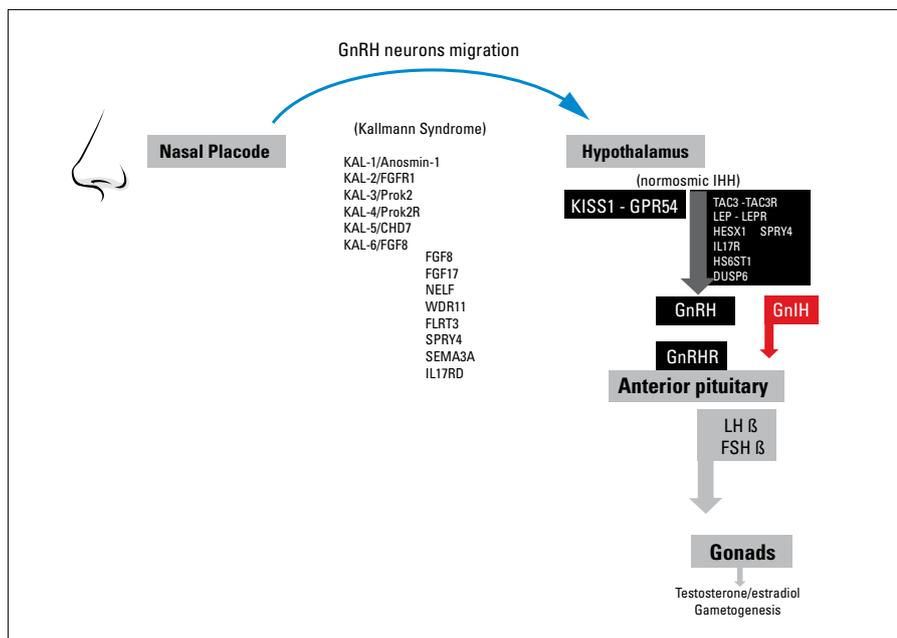


Figure 2: Aureliano Maestre de San Juan (1828-1890). Photo prise le 8 mars 1887. (Académie de Médecine d'Espagne).



Dans cette revue, nous nous concentrons sur la génétique du syndrome de Kallmann. Cette affection, pour des raisons encore mal comprises, se rencontre 3 à 5 fois plus fréquemment chez les hommes par rapport aux femmes. L'IHH congénital est une maladie clinique et génétiquement hétérogène (4, 5). Bien que des cas sporadiques prédominent, des familles avec l'IHH congénitale ont été rapportées. Les modes de transmission peuvent être liés au chromosome X, être autosomiques dominants (AD) ou autosomiques récessifs (AR). Ils sont résumés dans le **tableau 1** (1-5). Dans certaines familles, une forte variabilité des caractéristiques reproductives et non reproductives suggère la présence d'une hérédité complexe. En particulier, des formes digéniques ou oligogéniques et des formes variables de transmission sont retrouvées dans certaines familles (6-11). En effet, un facteur additionnel de cette complexité est lié à la réversibilité du phénotype observée chez certains cas d'hypogonadisme congénital (12-15).

Les neurones à GnRH migrent de la placode nasale à l'hypothalamus dans les premières semaines de vie fœtale. Plusieurs gènes sont représentés dans la colonne de gauche: les mutations invalidantes de ces gènes sont responsables du syndrome de Kallmann et d'une dysfonction olfactive. Les gènes qui sont représentés dans la colonne de droite (en noir), comprenant le système KISS1-GPR54, sont responsables

d'un hypogonadisme hypogonadotrophique normosmique. La sécrétion de GnRH produit la libération des gonadotrophines FSH et LH hypophysaires. LH et FSH contrôlent la gamétogenèse et la sécrétion de stéroïdes sexuels. (Adapté de Valdes Socin & al. 2014)

Données historiques

L'association d'hypogonadisme et d'anosmie est décrite pour la première fois en 1856 par l'Espagnol Aureliano Maestre de San Juan (1828-1890) (**Figure 2**). Lors de l'autopsie d'un homme de 40 ans, il constate une atrophie congénitale des testicules et du pénis. Au niveau cérébral, il décrit à son tour l'absence des bulbes olfactifs. Lors de la vie du patient, ces anomalies s'associaient à une absence totale d'odorat (16).

En 1944, un généticien allemand émigré aux États-Unis, Franz Joseph Kallmann (1897-1965) (**Figure 3**), décrit l'association de traits d'hypogonadisme et de déficit d'odorat chez trois familles. Il fait notamment la description d'une famille composée de quatre frères et deux neveux qui sont atteints d'hypogonadisme et anosmie (**Figure 4**). De surcroît, il note la présence de syncinésies, de retard mental et de cécité aux couleurs. Il fait alors le lien avec une translocation partielle du chromosome X, établissant le fondement génétique de la transmission du syndrome (17).

En 1950, le médecin suisse Georges de Morsier (1894-1982) fait la description neuropathologique d'un syndrome «d'atrophie olfacto-génitale». Il documente anatomiquement une atrophie ou l'absence des bulbes olfactifs chez plusieurs hommes avec un hypogonadisme (18).

Figure 3: Franz Josef Kallmann (1897-1965), psychiatre et généticien allemand. Émigré aux USA lors de la deuxième guerre, il devint Président de la Société Américaine de Génétique.

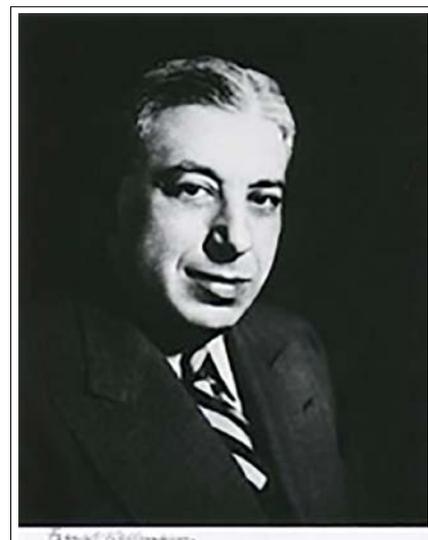
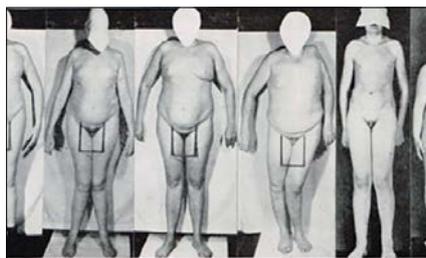


Tableau 1: Gènes, peptides dérivés, fonction et phénotypes associés avec un hypogonadisme hypogonadotrope congénital avec anosmie/hyposmie.

Gènes	Locus	Gene product	Fonction	Transmission	Type d'hypogonadisme	Phénotype clinique
<i>KAL-1</i> (<i>KS-1</i>)	Xp22.3	<i>Anosmin-1</i>	Migration des neurones à GnRH et des neurones de l'olfaction	Liée à l'X-	Syndrome de Kallmann ou HHI normosmique	Agénésie rénale Unilatérale, syncinésies
<i>FGF8</i> (<i>KS-6</i>)	10q24	<i>Fibroblast growth factor 8</i>	Migration des neurones à GnRH	Autosomique dominant	Syndrome de Kallmann ou HHI normosmique	Cleft lip/ relatively common (anomalies de la ligne moyenne)
<i>FGFR1</i> (<i>KS-2</i>)	8p11.22	<i>Fibroblast growth factor receptor</i>	Migration des neurones à GnRH	Autosomique dominant	Syndrome de Kallmann ou HHI normosmique	
<i>FGF17</i>	8p2.3	<i>Fibroblast growth factor 17</i>	Migration des neurones à GnRH	Autosomique récessive	Syndrome de Kallmann ou HHI normosmique	
<i>FLRT3</i>	20p12.1	<i>Fibronectin leucine rich transmembrane protein 3</i>	Interaction avec FGFR	Traits Complex	Syndrome de Kallmann	-FGF network -KO mouse is embryonic lethal
<i>DUSP6</i>	12q21.33	<i>Dual specific inhibitor phosphatases</i>	Inhibiteur des voies MAPK	Autosomique récessive	Syndrome de Kallmann	Réseau du FGF
<i>IL17RD</i>	3p14.3	<i>Interleukin 17 receptor</i>	Agit sur GnRH	Autosomique récessive	Syndrome de Kallmann	Réseau du FGF
<i>SPRY4</i>	5q31.3	<i>Sprouty homolog interactor with FGFR1</i>	Inhibiteur des voies MAPK	Autosomique récessive	Syndrome de Kallmann	Réseau du FGF
<i>CHD7</i> (<i>KS-5</i>)	8q12.1-q12.2	<i>Chromatin remodeling factor</i>		Autosomique dominant	Syndrome de Kallmann ou HHI normosmique	CHARGE Syndrome
<i>SEMA3A</i>	7q21.11	<i>Semaphorine 3A</i>	Migration des neurones à GnRH	Autosomique dominant	Syndrome de Kallmann	-
<i>PROK2</i> (<i>KS-3</i>)	3p21.1	<i>Prokineticin 2</i>	Migration des neurones à GnRH	Autosomique dominant	Syndrome de Kallmann ou HHI normosmique	Obésité, épilepsie, troubles du sommeil, dysplasie fibreuse et syncinésies
<i>PROKR2</i> (<i>KS-4</i>)	20p13	<i>PROK Receptor</i>		et récessif	Syndrome de Kallmann ou HHI normosmique	
<i>NELF</i>	9q34.3	<i>Nasal embryonic LHRH factor</i>	Migration des neurones à GnRH	Modèle digénique (associé avec FGFR1 et HS6ST1)	Syndrome de Kallmann ou HHI normosmique	-
<i>WDR11</i>	10q	<i>WD repeat containing protein family</i>	Développement des neurones	Autosomique dominant	Syndrome de Kallmann ou HHI normosmique	-
<i>HS6ST1</i>	2q21	<i>Heparan Sulfate 6-O Sulfotransferase</i>	Régule le bourgeonnement des axons	Traits complexes	Syndrome de Kallmann ou HHI normosmique	-

KS: Syndrome de Kallmann

Figure 4: Patients historiques décrits par Kallmann, et al. (4 frères et 2 neveux) qui associaient un hypogonadisme et une anosmie avec d'autres traits, tels que la présence de syncinésies, de retard mental et de cécité aux couleurs (17).



Le lien physiopathologique entre le syndrome de Kallmann et le déficit de sécrétion de GnRH sera fait en 1970, par Naftolin et al. (19), qui induisent la sécrétion de gonadotrophines après administration de LHRH chez des patients avec syndrome de Kallmann (20).

Données cliniques

Au cours de la vie, l'axe hypothalamo-hypophysogonadique s'active selon un mode de fonctionnement de type «on-off-on». Une première phase d'activité se rencontre depuis la 16^e semaine de vie intra-utérine, ainsi que dans la période postnatale entre la 4^e et la 10^e semaine de vie (ou de «mini-puberté»). La mini-puberté est caractérisée par une sécrétion des gonadotrophines et des stéroïdes sexuels par les gonades. Après la mini-puberté, l'axe HPG est réprimé («off») jusqu'à la puberté, lorsque le système se réactive («on»). L'activité de l'axe HPG est maintenue tout au long de la vie adulte chez les hommes. Chez les femmes, par contre, les ovaires s'arrêtent de produire les stéroïdes sexuels et on observe à la ménopause une augmentation compensatoire des gonadotrophines (1-3).

La période post-natale immédiate peut être une fenêtre d'opportunité pour les pédiatres et les néonatalogues vis-à-vis du diagnostic de certaines formes de HH. Le phénotype de déficience congénitale des gonadotrophines est variable. Il dépend de l'ampleur du déficit et des anomalies génétiques spécifiques chez l'homme et chez la femme (Figure 1). Au moment de la puberté, le diagnostic de HH peut être suspecté en raison de l'absence du développement des caractères sexuels secondaires chez les deux sexes. À l'âge adulte, un hypogonadisme peut être suspecté chez une femme sans télarche (développement des seins) et/ou en aménorrhée primaire. Chez l'homme adulte, la présence d'une gynécomastie, de petits testicules (< 14ml), d'une hypoplasie du pénis ou d'une oligo-azoospermie permettront de soulever la suspicion clinique d'un hypogonadisme congénital (1-5).

Données génétiques récentes

Depuis l'identification de l'anosmin en 1991, premier gène responsable du syndrome de Kallmann (ANOS-1 ou KAL-1), par la stratégie de clonage positionnel, les avancées techniques ont permis de multiplier la découverte de nouveaux gènes candidats. Dès 2012, au CHU de Liège, nous avons entamé l'étude clinique et génétique des patients avec un syndrome de Kallmann, en collaboration avec le service de génétique. Pour la première fois en Belgique, l'analyse d'un panel de 16 gènes associés à l'hypogonadisme hypogonadotrope congénital a été développée en routine. L'analyse de ce panel se fait par séquençage à haut débit (NGS) et la confirmation des variants identifiés se fait par séquençage Sanger. L'étude des trente premiers patients nous a permis de vérifier que la maladie n'est pas strictement monogénique (21). En effet, certains patients sont porteurs de mutations génétiques dans plus d'un gène (oligogénéicité) pouvant expliquer leur phénotype. Nous avons également pu confirmer pour certains patients une réversibilité du phénotype d'hypogonadisme quelques années après le diagnostic. À partir d'une étude attentive sur le plan clinique et radiologique, il est possible de concevoir le syndrome de Kallmann comme une fenêtre d'opportunité pour comprendre certaines anomalies du développement cérébral. Nous allons revisiter ci-dessous certains gènes pouvant contribuer au syndrome de Kallmann.

Le syndrome de Kallmann est une condition hétérogène qui affecte 1 homme sur 5.000, avec un rapport homme/femme de 3/1.

Anosmin-1 (KAL-1)

Le gène anosmin-1 ou KAL-1 est situé sur le bras court du chromosome X en Xp22.3. KAL-1 encode la protéine anosmin-1, une glycoprotéine jouant un rôle important dans les reins, les voies respiratoires, le système digestif et l'embryogenèse cérébrale du cerveau (1-3, 37, 38). Anosmin-1 est une protéine d'adhésion cellulaire à la surface cellulaire, participant à la migration neuronale embryonnaire. Anosmin-1 est une protéine principalement impliquée dans la prolifération et la migration des neurones à GnRH, les cellules olfactives mitrales et les cellules de Purkinje du cervelet. Des mutations dans le gène KAL-1 sont responsables de 14% des cas familiaux de KS et de 11% des cas sporadiques (1-3, 36). Les mutations KAL-1 conduisent au HH avec ou sans anosmie et peuvent inclure des syncinésies controlatérales (mouvements en miroir), une agénésie rénale unilatérale et des anomalies de la ligne médiane telles que la fente labiale/palatine (35, 36).

FGFR1 (KAL-2), FGF8 et FGF17

Le gène FGFR1 code pour le récepteur de type 1 du facteur de croissance des fibroblastes, qui s'exprime dans plusieurs tissus embryonnaires. FGFR1 a été, après anosmin, le deuxième gène à être mis en rapport avec le syndrome de Kallmann (KAL-2). Il est situé en 8p11.22-p11.23. Des mutations FGFR1 ont été identifiées chez 10% des KS. Le mode de transmission des mutations de FGFR1 liées au KS est autosomique dominant, associé à une pénétrance incomplète et une variabilité interfamiliale.

L'activation du complexe du récepteur FGF nécessite deux ligands FGF. FLRT3 (*fibronectin leucine rich transmembrane protein 3*) interagit aussi avec FGFR (Tableau 1). En outre, la fixation de l'héparine ou HS (héparane sulfate protéoglycane, gène HS6ST1: voir plus loin) est indispensable pour la dimérisation du récepteur FGF et de son activation (38). Les souris *knock out* pour FGFR1 (FGFR1^{-/-}) et les patients présentant des mutations perte de fonction du FGFR1 présentent tous les deux une migration défectueuse des neurones à GnRH (28). Donc, les mutations inactivantes de FGFR1, qui est impliqué dans le développement de la face, conduisent à la morphogénèse anormale du bulbe olfactif (37-40).

Le gène *fibroblast growth factor 8* (FGF8) est localisé sur le chromosome 10q24. Les facteurs de croissance fibroblastiques (FGF) interagissent avec les récepteurs tyrosine kinase, favorisant la croissance et le développement. FGF8 participe à la gastrulation, la régionalisation du cerveau et à l'organogénèse des membres et du visage,

comme un facteur de croissance embryonnaire épithélial. FGF8 et son récepteur FGFR1 sont impliqués dans la migration des neurones à GnRH. Les mutations inactivantes de FGF8 peuvent conduire à la fois au KS et au nHH avec une forme de transmission autosomique dominante. Une forme de transmission tri allélique a également été décrite. En outre, une fente labiale ou palatine et autres défauts de la ligne médiane ont été décrits chez des patients présentant des mutations FGF8 et FGFR1. D'autres fonctionnalités, telles que des anomalies hypoplasie-agénésie ou le nez, les oreilles et les doigts calcaires sont plus spécifiques des anomalies liées à FGFR1 (37-40).

FGF17 est situé sur le chromosome 8p2.3 et il a une séquence qui ressemble à celle de FGF8. FGF17 pourrait être impliqué dans la biologie des neurones à GnRH comme une alternative au ligand FGF8b. Miraoui et al. ont identifié des mutations hétérozygotes FGF17 chez trois patients souffrant d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital et une anosmie (40).

PROK2 et PROKR2

Les gènes PROK2 (locus 3p21.1) et PROKR2 (locus 20p13) codent pour la prokinétin-2 et pour son récepteur (41). Ensemble, ils participent à la migration des neurones à GnRH, comme démontré par le *knock out* de souris pour le gène Prok2 et son récepteur (42). Le mode de transmission peut être autosomique dominant ou récessif. Les mutations de ces gènes sont décrites dans jusqu'à 6% de KS et de 3% des nHH (1-5, 41). McCabe et al. (43), décrit un patient présentant une mutation hétérozygote de L173R dans le gène PROKR2, tandis que sa mère, en bonne santé, est homozygote pour cette mutation. Il n'y a aucune caractéristique pathognomonique accessoire fiable de perte de fonction de PROK2/PROKR2. Certains patients ont été décrits avec une obésité, des troubles du sommeil, une dysplasie fibreuse, une épilepsie et des synchronies (2, 3, 42, 44).

NELF

Le gène NELF (*nasal embryonic LHRH factor*) est situé sur le chromosome 9q34.3. Ce gène code pour le facteur LHRH embryonnaire nasal. Le gène NELF est détecté dans les cellules sensorielles olfactives et les neurones à GnRH durant le développement embryonnaire. C'est une molécule d'orientation pour la migration de l'axone olfactif et pour les neurones à GnRH dans toute la région nasale (42). Des mutations de NELF ont été décrites chez des patients avec KS, en liaison avec les mutations de FGFR1 ou HS6ST1, suggérant un héritage digénique (2).

WDR11

Le locus WDR11 est situé sur le chromosome 10q26.12. La transmission de ces mutations se fait sur le mode autosomique dominant. Il code pour la protéine WDR11 qui s'exprime au cours du développement olfactif et de la voie migratoire de la GnRH dans l'hypothalamus de l'adulte. La fonction biologique de WDR11 n'est pas bien comprise. Cependant, Kim et al. ont identifié 5 différentes mutations hétérozygotes chez des patients de KS et avec HH normosmique. WDR11 probablement joue également un rôle important dans la puberté (45).

Certains gènes agissent uniquement pendant la vie embryonnaire alors que d'autres le font plutôt pendant la période post-natale.

CHD7

Le gène CHD7 code pour un facteur de remodelage de la chromatine. Il est situé sur le chromosome 8q12.1. La transmission de mutations de ce gène sur le mode autosomique dominant peut provoquer le syndrome de CHARGE (colobome, anomalies cardiaques, atrésie des choanes, anomalies génitales et de l'oreille). Plus rarement, ces mutations déterminent un syndrome de CHARGE atypique, ou le phénotype d'hypogonadisme est prédominant. Ainsi, des mutations CHD7 ont été retrouvées chez sept patients KS (trois avec troubles olfactifs) dans une série de 200 patients hypogonadiques (1, 2, 46, 47). Laitinen et al. décrivent en 2012 un patient KS avec une mutation CHD7 tronquante qui développe un hypogonadisme central, réversible après l'arrêt de la thérapie de supplémentation hormonale (15).

HS6ST1

Le gène HS6ST1 (*heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 1*) est situé en 2q.21. Il code pour une enzyme qui est membre de la famille des enzymes héparane sulfate. La protéine est impliquée dans le développement neuronal normal et peut jouer un rôle dans le développement des membres. Chez les nématodes, HS 6-O-sulfate interagit avec anosmin-1, FGFR1 et FGF8 et elle est clairement impliquée dans le développement de l'hypogonadisme hypogonadotrope (46).

IL17RD, DUSP6 et SPRY4

Le gène IL17RD (locus 3p14.3) code pour une protéine de membrane appartenant à la famille du récepteur de l'interleukine-17 (IL-17R). Dans une étude incluant 8 patients atteints de KS, 7/8 avaient eu un impubérisme et 6/8 souffraient d'une hypoacousie congénitale. Un double défaut allélique IL17RD doit être présent pour créer le phénotype de KS avec une perte auditive (40).

DUSP6 DUAL-SPECIFICITY PHOSPHATASE 6

DUSP6 *dual-specificity phosphatase 6* (locus 12q21.33) code pour une protéine appartenant à la superfamille des phosphatases. Celles-ci régulent négativement les membres de la kinase mitogène-protéine. Les trois patients (24), porteurs d'une mutation de DUSP6 et FGFR1 hétérozygotes, étaient hypogonadiques. Le modèle *knock out* de souris DUSP6^{-/-} est, cependant, viable et fertile (40).

SPRY4

SPRY4 (locus 5q.31.3) gène code pour une protéine (*sprouty homologue 4*) qui est un inhibiteur de la kinase du récepteur de la voie de signalisation de la protéine mitogène-(MAPK). Il est situé en amont de l'activation du gène RAS et diminue la formation de RAS-GTP active. Les maladies liées à SPRY4 incluent le cancer des cellules germinales et le cancer du testicule. Miraoui et al. ont identifié 4 patients anosmiques avec hypogonadisme hypogonadotrope congénital (3 femmes et 1 homme) avec une hétérozygotie c.530A-G dans l'exon 3 du gène SPRY4. Une autre patiente avait une hétérozygotie de c.910G-A dans l'exon 3 du gène SPRY4. Ces mutations ne se trouvaient pas dans les 155 contrôles. Un des patients présentait également une perte auditive et un autre avait une dentition anormale (40).

HESX1

Le gène HESX1 (locus 3p14.3) code pour une protéine qui est un répresseur transcriptionnel dans le développement du cerveau et de l'hypophyse (26). HESX1 joue un rôle important dans le développement temporel et séquentiel du prosencéphale, de l'hypothalamus, du nerf optique et de la post-hypophyse (27). Pour HESX1, des mutations ont été décrites dans le déficit isolé en hormone de croissance et combinées à une insuffisance hypophysaire (49, 50). HESX1 mutations ont été décrites chez 1,4% des patients de l'IHH/KS (49, 50), mais comme dans les mutations PROKR2, cette prévalence devrait être interprétée avec prudence.

SEMA3A

Le gène SEMA3A (7q21.11) code pour la protéine sémaphorine 3a, qui participe à la migration neuronale et des neurones à GnRH. Les mutations du gène SEMA3A participent dans la physiopathologie du KS. Par ailleurs, chez des souris knockout pour SEMA3A, on retrouve un hypogonadisme GnRH dépendant, associé à une innervation déficitaire du bulbe olfactif (51).

NSMF

Le gène NSFM (*N-methyl-D-aspartate receptor synaptonuclear signaling*) aussi connu comme NELF, est situé en 9q34.3. Jacob, la protéine encodée par le gène Nsmf, participe dans la signalisation synapto-nucléaire. Des rapports récents ont décrit des mutations ponctuelles chez des patients avec KS, associées ou non à des troubles de l'olfaction (2).

SOX10

SOX10 (*SRY-related HMG-box Gene 10*) est localisé en 22q13.1. Il a une homologie de plus de 60% avec le gène SRY HMG box. Il s'agit d'un facteur de transcription participant dans la crête neurale et le développement des oligodendrocytes, dans le cerveau, et des cellules de Schwann dans les nerfs périphériques.

Pingault, et al. (53) démontrèrent l'expression de SOX10 dans les cellules de l'olfaction chez la souris et chez l'homme. Ils identifièrent des mutations hétérozygotes SOX10 chez 6 des 17 patients avec un hypogonadisme hypogonadotrope et au moins un trait du syndrome de Waardenburg (ce syndrome associe des anomalies de pigmentation de l'iris et des cheveux et des troubles auditifs). Des mutations SOX10 étaient aussi présentes chez 2 patients parmi 86 autres patients avec KS.

AXL

L'oncogène AXL (du grec *anexelekto*, ou «pas contrôlé») est localisé en 19q13.2. Il s'agit d'un récepteur tyrosine kinase capable de faire proliférer des cellules tumorales. Des mutations d'AXL ont été identifiées dans une série de 104 patients avec KS ou nIHH. Les auteurs ont ensuite généré un modèle de souris *knock out* AXL. Ils ont confirmé que les souris mutantes présentent un retard du premier œstrus et de l'ouverture vaginale. D'après les mêmes auteurs, il pourrait être intéressant de rechercher ces mutations chez des patientes avec aménorrhée hypothalamique et des troubles de l'ovulation.

DCC/NTN1

Le gène DCC (*Deleted In Colorectal Carcinoma*) est localisé en 18q21.2 et code pour un récepteur

fonctionnel de la protéine nétrine (NTN1). La nétrine-1 est un facteur chimiotactique axonal, qui guide les axons des neurones de la commissure spinale, activant son récepteur CDC.

En 2017, Bouilly et al. (51) ont identifié par séquençage d'exome des variants rares de DCC et de son ligand NTN1 chez 5 patients avec KS, à partir d'une cohorte de 133 patients avec CHH. Les études *in vitro* et *in vivo* chez la souris ont confirmé des anomalies de la signalisation et de la morphologie cellulaire (neurones à GnRH immortalisées) liées à ces mutations.

KLB

Le gène KLB (*encoding β -Klotho*) est situé sur 4p14. Klotho est une protéine transmembranaire qui, parallèlement à d'autres fonctions, permet un certain contrôle de la sensibilité de l'organisme à l'insuline et semble être impliquée aussi dans le vieillissement.

Dans certaines familles, une forte variabilité des caractéristiques reproductives et non reproductives suggère la présence d'une hérédité complexe.

En combinant l'étude génétique chez des patients et des modèles de souris, Xu et al. ont identifié des mutations hétérozygotes KLB chez 13 de 334 (4%) de probands avec CHH (56). Les souris déficientes en KLB ont un retard de maturation sexuelle et une infertilité. Les auteurs démontrent que la voie de signalisation FGF21/KLB/FGFR1 joue un rôle substantiel dans la biologie de la GnRH et qu'il constitue un nouveau lien entre le métabolisme et la reproduction chez les humains.

FEZF1

FEZF1 (*Family Zinc Finger Protein 1*) est un gène répresseur de transcription à doigts de zinc, localisé en 7q31.32. Il est présent

pendant l'embryogenèse dans l'épithélium olfactif, l'amygdale cérébrale et l'hypothalamus.

Kotan et al. (57) ont identifié des mutations de FEZF1 homozygotes inactivantes chez deux familles consanguines d'origine kurde, avec un hypogonadisme hypogonadotrope et une anosmie. Ces études chez l'humain ont été vérifiées par deux études indépendantes, qui ont montré que les souris *knock out* FEZF1 ont une projection axonale déficiente des neurones récepteurs olfactifs (ORN) qui doivent traverser la lame criblée et innervent par la suite le bulbe olfactif.

Conclusions et perspectives

Les mécanismes biologiques pouvant déclencher la puberté humaine et l'axe reproductif sont encore incomplètement compris (1-5). La recherche sur les mécanismes physiopathologiques pouvant aboutir au KS nous permet d'élucider les processus du développement embryonnaire normal ainsi que la maturation neuroendocrinienne de l'axe de la reproduction (2). Certains gènes agissent uniquement pendant la vie embryonnaire alors que d'autres le font plutôt pendant la période post-natale. En outre, il existe une grande variabilité des phénotypes cliniques d'hypogonadisme, ce qui, dans une certaine mesure, pourrait s'expliquer par une oligogénicité, c'est-à-dire un défaut combinant le fonctionnement de plusieurs gènes (21). Enfin, une majorité (40-60%) des patients avec un hypogonadisme central n'ont aucune mutation identifiable. Par conséquent, de nombreux autres gènes non identifiés (ou, éventuellement, des mécanismes épigénétiques) restent à être découverts (1-5). Ces mécanismes non identifiés justifient une recherche intégrée comprenant des cliniciens, des généticiens et des chercheurs afin de poursuivre l'élucidation du syndrome de Kallmann.

Les auteurs ne signalent aucun conflit d'intérêts potentiel pertinent à cet article.

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier la *Belgian Society of Internal Medicine* pour l'attribution du *Best Investigator Award* concernant le travail «*Neuroendocrine phenotype, genetics and hormonal treatment outcome in idiopathic normosmic hypogonadism and Kallmann syndrome patients: a multicenter Belgian study*» (21). Le Dr H. Valdes-Socin remercie à son tour le Fonds Léon Fredericq pour l'attribution du prix 2017 de la Fondation Jaumain, récompensant l'ensemble de ses travaux cliniques et de recherche. Nous remercions enfin Mme Véronique Gatzweiler pour la révision du manuscrit.

Références

- Valdes-Socin S, Debray FG, Parent AS, et al. How to explore... congenital isolated hypogonadotropic hypogonadism? *Rev Med Liege* 2010;65(11):634-41.
- Valdes-Socin H, Rubio Almanza M, Tomé Fernández-Ladreda, et al. Reproduction, Smell and Neurodevelopmental disorders: Genetic defects in different hypogonadotropic hypogonadal syndromes. *Front Endocrinol* 2014;109(5):1-8.
- Semple R, Topaloglu KA. The recent genetics of hypogonadotropic hypogonadism – novel insights and new questions. *Clin Endocrinol* 2010;72(4):427-35.
- Nachtigall LB, Boepple PA, Pralong FP, Crowley WF Jr. Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism – A treatable form of male infertility. *N Engl J Med* 1997;336:410-5.
- Lippincott MF1, True C, Seminara SB. Use of genetic models of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in mice and men to understand the mechanisms of disease. *Exp Physiol* 2013;98:1522-7.
- Trarbach EB, Costa EM, Versiani B, et al. Novel fibroblast growth factor receptor 1 mutations in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism with and without anosmia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4006-12.
- Pitteloud N, Acierio JS Jr, Meysing A, et al. Mutations in fibroblast growth factor receptor 1 cause both Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:6281-6.
- Pitteloud N, Hayes FJ, Boepple PA, et al. The role of prior pubertal development, biochemical markers of testicular maturation, and genetics in elucidating the phenotypic heterogeneity of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:152-60.
- Sykitiotis GP, Plummer L, Hughes VA, et al. Oligogenic basis of isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:15140-4.
- Fukami M1, Maruyama T, Dateki S, et al. Hypothalamic dysfunction in a female with isolated hypogonadotropic hypogonadism and compound heterozygous TACR3 mutations and clinical manifestation in her heterozygous mother. *Horm Res Paediatr* 2010;73:477-81.
- Lewkowicz-Shpuntoff HM, Hughes VA, Plummer L, et al. Olfactory phenotypic spectrum in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: pathophysiological and genetic implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:136-44.
- Raivio J, Falardeau A, Dwyer R, et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 2007;357:863-73.
- Pitteloud N, Acierio JS Jr, Meysing AU, et al. Reversible Kallmann syndrome, delayed puberty, and isolated anosmia occurring in a single family with a mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1317-22.
- Gianetti E, Tusset C, Noel SD, et al. TAC3/TACR3 mutations reveal preferential activation of gonadotropin-releasing hormone release by neurokinin B in neonatal life followed by reversal in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2857-67.
- Laitinen EM, Tommiska J, Sane T, et al. Reversible congenital hypogonadotropic hypogonadism in patients with CHD7, FGF17, or GNRHR mutations. *PLoS One* 2012;7:e39450. doi:10.1371/journal.pone.0039450.
- Maestre de San Juan A. Falta total de los nervios olfatorios con anosmia en un individuo en quien existía una atrofia congénita de los testículos y miembro viril. *Siglo Médico* 1856;131:211.
- Kallmann FJ, Schoenfeld WA, Barrera SE. The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Mental Deficiency* 1944;XLVIII:203-36.
- de Morsier G, Gauthier G. La dysplasie olfacto-génitale. *Pathol Biol* 1963;11:1267-72.
- Naftolin F, Harris GW, Bobrow M. Effect of purified luteinizing hormone releasing factor on normal and hypogonadotropic anomic men. *Nature* 1971;232:496-7.
- Schwanzel-Fukuda M, Bick D, Pfaff DW. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal (Kallmann) syndrome. *Mol Brain Res* 1989;6:311-26.
- Valdes Socin H, Libioule C, Debray FG, et al. Neuroendocrine phenotype, genetics and hormonal treatment outcome in idiopathic normosmic hypogonadism and Kallmann syndrome patients: a multicenter Belgian study. *Oral Communication. Award Investigator (abstract)* Acta Clinica Belgica 2016.
- Schwanzel-Fukuda M, Crossin KL, Pfaff DW, et al. Migration of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons in early human embryos. *J Comp Neurol* 1996;366:547-57.
- Cariboni A, Maggi R. Kallmann's syndrome, a neuronal migration defect. *Cell Mol Life Sci* 2006;63(21):2512-26.
- Bouligand J, Ghervan C, Tello JA, et al. Isolated familial hypogonadotropic hypogonadism and a GNRH1 mutation. *N Engl J Med* 2009;360:2742-8.
- Chan YM, de Guillebon A, Lang-Muritano M, et al. GNRH1 mutations in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:11703-8.
- de Roux N, Genin E, Carel JC, et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KISS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci* 2003;100:10972-6.
- Topaloglu AK, Tello JA, Kotan LD, et al. Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 2012;366:629-35.
- Brioude F, Bouligand J, Franco B, et al. Two families with normosmic congenital hypogonadotropic hypogonadism and biallelic mutations in KISS1R (KISS1 receptor): clinical evaluation and molecular characterization of a novel mutation. *PLoS One* 2013;8(1):e53896.
- Tenenbaum-Rakover Y, Commenges-Ducos M, Iovane A, et al. Neuroendocrine phenotype analysis in five patients with isolated hypogonadotropic hypogonadism due to a L102P inactivating mutation of GPR54. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1137-44.
- Topaloglu AK, Reimann F, Guclu, et al. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. *Nature Genetics* 2009;41:354-8.
- Guran T, Tolhurst G, Bereket A, et al. A novel missense mutation in the first extracellular loop of the neurokinin B receptor causes hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3633-9.
- Franco B, Bouligand J, Voican A, et al. Normosmic congenital hypogonadotropic hypogonadism due to TAC3/TACR3 mutations: characterization of neuroendocrine phenotypes and novel mutations. *PLoS One* 2011;6:e25614.
- Farooqi IS, Wangenstein T, Collins S, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med* 2007;356:237-47.
- Legouis R, Hardelin JP, Leviliers J, et al. The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell* 1991;67:423-35.
- Sato N, Katsumata N, Kagami M, et al. Clinical assessment and mutation analysis of Kallmann syndrome 1 (KAL1) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGR1, or KAL2) in five families and 18 sporadic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1079-88.
- Tsai PS, Gill JC. Mechanisms of disease: insights into X-linked and autosomal-dominant Kallmann syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol & Metab* 2006;2:160-71.
- Dodé C, Levilliers J, Dupont JM, et al. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet* 2003;33:463-5.
- Dodé C1, Teixeira L, Levilliers J, et al. Kallmann syndrome: mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2. *PLoS Genet* 2006;2(10):e175.
- Miraoui H, Dwyer AA, Sykitiotis GP, et al. Mutations in FGF17, IL17RD, DUP56, SPRY4, and FLRT3 are identified in individuals with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Am J Hum Genet* 2013;92:725-43.
- Cole LW, Sidis Y, Zhang CK, et al. Mutations in prokineticin 2 and prokineticin receptor 2 genes in human gonadotropin-releasing hormone deficiency: molecular genetics and clinical spectrum. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3551-9.
- Matsumoto S, Yamazaki C, Masumoto K, et al. Abnormal development of the olfactory bulb and reproductive system in mice lacking prokineticin receptor PKR2. *PNAS* 2006;103:4140-5.
- McCabe MJ, Gaston-Massuet C, Gregory LC, et al. Variations in PROKR2, but not PROK2, are associated with hypopituitarism and septo-optic dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:547-57.
- Kramer PR, Wray S. Novel gene expressed in nasal region influences outgrowth of olfactory axons and migration of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons. *Genes Dev* 2000;14:1824-34.
- Kim HG, Ahn JW, Kurth I, et al. WDR11, a WD protein that interacts with transcription factor EMX1, is mutated in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Am J Hum Genet* 2010;87(4):465-79.
- Kim HG, Kurth I, Lan F, et al. Mutations in CHD7, encoding a chromatin-remodeling protein, cause idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Am J Hum Genet* 2008;83:511-9.
- Bergman JE, de Ronde W, Jongmans MC, et al. The results of CHD7 analysis in clinically well-characterized patients with Kallmann syndrome. *Clin Endocrinol Metab* 2012;97(5):E858-62.
- Tornberg J, Sykitiotis GP, Keefe K, et al. Heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 1, a gene involved in extracellular sugar modifications, is mutated in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *PNAS* 2011;108:11524-9.
- McNay DEG, Turton JP, Kelberman D, et al. HESX1 mutations are an uncommon cause of septo-optic dysplasia and hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:691-7.
- Newbern K, Natrajan N, Hyung-Goo Kim, et al. Identification of HESX1 mutations in Kallmann syndrome. *Fertil Steril* 2013;99:1831-7.
- Young J, Metay C, Bouligand J, et al. SEMA3A deletion in a family with Kallmann syndrome validates the role of semaphorin 3A in human puberty and olfactory system development. *Hum Reprod* 2012;27:1460-5.
- Xu N, Kim HG, Bhagavath B, et al. Nasal embryonic LHRH factor (NELF) mutations in patients with normosmic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Fertil Steril* 2011;95(5):1613-20.e1-7.
- Pingault V, Bodereau V, Baral V, et al. Loss-of-function mutations in SOX10 cause Kallmann syndrome with deafness. *Am J Hum Genet* 2013;92:707-24.
- Salian-Mehta S, Xu M, Knox AJ, Plummer L, et al. Functional consequences of AXL sequence variants in hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(4):1452-60.
- Bouilly J, Messina A, Papadakis G, et al. DCC/NTN1 complex mutations in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism impair GnRH neuron development. *Hum Mol Genet* 2017 Nov 30.
- Xu C, Messina A, Sommi E, et al. KLB, encoding β -Klotho, is mutated in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *MBO Mol Med* 2017;9(10):1379-97.
- Kotan LD, Hutchins BI, Ozkan Y, et al. Mutations in FEZF1 cause Kallmann syndrome. *Am J Hum Genet* 2014;95(3):326-31.