

Régulation de la sécrétion des gonadotrophines dans l'hypogonadisme hypogonadotrope

J.P. BOURGUIGNON (1, 2), P. FRANCHIMONT (2)

Clinique Pédiatrique (1) et Laboratoire de Radioimmunologie (2), Université de Liège, Hôpital de Bavière, B-4020 Liège, Belgique.

SUMMARY

Gonadotrophic secretion regulation in hypogonadotrophic hypogonadism.

To day, from our experimental knowledges and our clinical experience in patients with hypogonadotrophic hypogonadism, different mechanisms may be considered. An impaired biosynthesis of the Pro-LHRH precursor resulting from the absence of appropriate hypothalamic mRNA may be considered.

An altered (probably slowed) frequency of the hypothalamic generator of LHRH pulses may also account for some clinical situations. In contrast, we have so far no strong arguments for an excessive opiate-inhibitory control of LHRH in patients with gonadotropin deficiency.

Key words : Hypogonadotrophic hypogonadism.

La physiopathologie de l'insuffisance gonadotrope hypophysaire peut être abordée sous l'angle du rôle joué par l'hypothalamus dans le maintien de la sécrétion de LH et de FSH. Le rôle indispensable joué par l'hypothalamus peut être éclairé par de nombreuses situations cliniques (anencéphalie, panhypopituitarisme chez l'enfant) aussi bien qu'expérimentales (section de la tige pituitaire, lésion du noyau arqué, désensibilisation hypophysaire par les analogues de LHRH et immunisation passive contre la LHRH). Ces diverses observations démontrent, chez l'homme ou le singe, qu'à différentes périodes de la vie, la sécrétion gonadique hypophysaire est réduite ou abolie par la suppression des connexions avec l'hypothalamus.

Les illustrations « a contrario » du rôle de l'hypothalamus indispensable au maintien de la fonction gonadotrope, ont trouvé un argument supplémentaire dans la démonstration positive faite par le groupe de D. Krieger (*Nature*, 198, 468, 1982) ; chez des souris hpg, génétiquement dépourvues de LHRH, l'injection intraventriculaire du tissu hypothalamique préoptique provenant de souris fœtales saines, constitue une greffe et corrige les différents aspects de l'hypogonadisme. En outre, la lésion biochimique, responsable de cet hypogonadisme chez la souris, a été récemment précisée (Curtis *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Com.*, 117, 872, 1983). En effet, les souris hpg ne

possèdent pas le mRNA hypothalamique permettant la biosynthèse du précurseur de la LHRH ou pro-LHRH.

A côté de ces altérations biochimiques, le mécanisme de l'hypogonadisme hypogonadotrope peut se traduire par un trouble du caractère pulsatile de la sécrétion de LHRH. Par sa fréquence, celle-ci détermine des modifications profondes de la sécrétion de LH et de FSH (Knobil, *Recent Progr. Horm. Res.*, 36, 53, 1980). Ces observations indirectes, chez le singe, suggèrent que la maturation sexuelle s'accompagne d'une fréquence plus rapide des à-coups sécrétoires de LHRH. Cette hypothèse a été analysée chez le rat par l'étude de la sécrétion de LHRH à partir de l'hypothalamus *in vitro*. Ainsi, nous avons démontré le caractère intermittent de la libération de LHRH *in vitro* et l'augmentation de la fréquence des à-coups sécrétoires entre l'âge de 19 et de 27 jours, au seuil de la puberté chez le rat mâle (*Endocrinology*, 114, 1941, 1984). Chez l'homme, l'évaluation indirecte de ce processus, à travers la pulsativité sécrétoire des gonadotrophines, est particulièrement difficile lorsque cette sécrétion est basse, comme avant la puberté ou dans l'hypogonadisme hypogonadotrope. C'est pourquoi, nos connaissances découlent d'une approche de cette question « a contrario » par l'administration pulsatile de LHRH à des patients présentant une déficience gonadotrope (tableau I). On pourra remarquer que la correction clinique de cette déficience est obtenue lorsque la LHRH est injectée toutes les 90 à 120 minutes.

TABLEAU I. — Effets biologiques et cliniques de l'administration intermittente de LHRH synthétique à des patients souffrant d'une insuffisance de la sécrétion gonadotrope.

TABLE I. — Biologic and clinical effects of intermittent administration of synthetic LHRH to patients with gonadotrophin deficiency.

	Patients Défic. GT	LHRH			Effets	
		Dose (IV ou SC)	Fréquence	Durée	Biol.	Clin.
Marshall et Kelch (J.C.E.M., 49 : 712, 1979)	♀	25 ng/kg	120 min.	5 j.	⊕	
Jacobson et al. (J.C.E.M., 49 : 652, 1979)	♂	40 µg	60 min.	10 j.	⊕	
Valk et al. (J.C.E.M., 51 : 730, 1980)	♂ ♀	25 ng/kg	120 min.	5 j.	⊕	
Leyendecker et al. (J.C.E.M., 51 : 1214, 1980)	♀ PRL /	15-20 µg	90 min.	9-16 j.	⊕	⊕
Hoffman et Crowley (N.E.J.M., 307 : 1237, 1982)	♂	25 ng/kg	120 min.	1 an	⊕	⊕
Skarin et al. (J.C.E.M., 55 : 723, 1982) (Acta Endocr., 101 : 78, 1982)	♂ ♀	1-5 µg	90 min.	7 mois	⊕	⊕
Delamarre et Schoemacker (Acta Endocr., 102 : 603, 1983)	♂	20-2 µg	90 min.	5 mois	⊕	⊕
Bouchard et al. (J.C.E.M., 60 : 258, 1985)	♂ PRL /	10 µg	90 min.	12 j.	⊕	
Happ et al. (Fert. Steril., 43 : 599, 1985)	♂	2 µg	150 min.	3 mois	⊕	⊕
Rabin et McNeil (J.C.E.M., 52 : 557, 1981)	♂ ♀	1 mg	8 à 12 h.	6 mois	⊕	⊖

TABLEAU II. — Effets de la naloxone sur la sécrétion de LH chez des patients souffrant d'une insuffisance de la sécrétion gonadotrope.

TABLE II. — Effect of naloxone on LH secretion in patients with gonadotrophin deficiency.

	Patients	Naloxone		Effet sur la sécrétion de LH
		Dosage	Adm. IV	
Quigley et al. (J.C.E.M., 50 : 949, 1980)	♀ Amén. hypog.	6,4 mg	4 h.	{ / (si val. bas. non prépub.) ○
Quigley et al. (J.C.E.M., 50 : 427, 1980)	♀ PRL /	6,4 mg	4 h.	{ / (si val. bas. non prépub.) ○
Lightman et al. (J.C.E.M., 52 : 1260, 1981)	♂, ♀ PRL /	10 mg	4 h.	/
Veldhuis et al. (J.C.E.M., 55 : 649, 1982)	♂ Hypopit.	0,2 mg/kg	2-3 h.	○
	Kallmann pub. tardive			○ /
Baranowska et al. (J.C.E.M., 59 : 412, 1984)	♀ Anor. ment.	0,2 mg/kg	Bolus	{ / (si val. bas. non prépub.) ○
Sauder et al. (Ped. Res., 18 : 322, 1984)	♂, ♀ après mi-pub. avant mi-pub	1mg/m ² /h	4-9 h.	/ ○
Maggi et al. (Acta Endocr., 109 : 153, 1985)	♂ Hypo. GT	10 mg	Bolus	/ ○

Par contre, le résultat est imparfait ou nul lorsqu'une fréquence plus faible est utilisée.

Parmi les mécanismes possibles qui sous-tendent l'insuffisance hypothalamique dans l'hypogonadisme hypogonadotrope, l'hypothèse d'une freination accrue par les opiopeptides a été soulevée (revue par Yen *et al.*, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 162, 485, 1985). Les observations publiées à ce jour sur l'effet de l'antagoniste des opiopeptides,

la naloxone, dans l'insuffisance gonadotrope, infirment cette hypothèse (*tableau II*). En effet, parmi ces patients comme chez les sujets normaux en puberté, seuls ceux ayant conservé un certain degré de sécrétion gonadotrope ou ayant atteint un certain niveau de maturation pubertaire, sont à même de répondre à l'effet stimulant de la naloxone.