

Introduction: Le gène KAL-1 (ANOS1) encode l'anosmine, protéine clé dans la migration des neurones à GNRH et des nerfs olfactifs vers l'hypothalamus. KAL-1 est localisé sur le bras court d'un chromosome X (en Xp22.3) et ses mutations sont responsables d'un syndrome de Kallmann.

Cas clinique: Patient de 15 ans qui consulte pour retard pubertaire. Il mesure 1m76 et pèse 69kg. A noter des syncynésies des mains. Il a des antécédents d'ectopie testiculaire bilatérale opérée, micro pénis néonatal et anosmie. LH : <0.1 UI/ml, FSH : 0.3 UI/ml, testostérone: 5.7 nmol/L (8-30), le reste du bilan hypophysaire est normal. Testicule gauche de 0.6 ml et droit de 0.8 ml par échographie. Pas d'agénésie ni de malformations rénales. L'IRM hypophysaire démontre une selle turcique partiellement vide (**figure B**) et une agénésie des bulbes olfactifs.

Un panel génétique de 80 gènes d'hypogonadisme identifie le variant à l'état hémizygote c.827_856+49delinsGTA au niveau du gène KAL1. Cette délétion/insertion in frame emporte 11 résidus au niveau de la protéine anosmine (Ala276 à Asp286) et entraîne, à leur place, l'insertion d'une glycine et d'une asparagine. Il s'agit d'une mutation non décrite encore, avec un effet pathogène sur l'anosmine, d'après les modèles *in silico*. Cette mutation étant absente chez la mère du patient, elle est donc survenue *de novo* chez le patient, argument supplémentaire en faveur d'un lien de causalité.

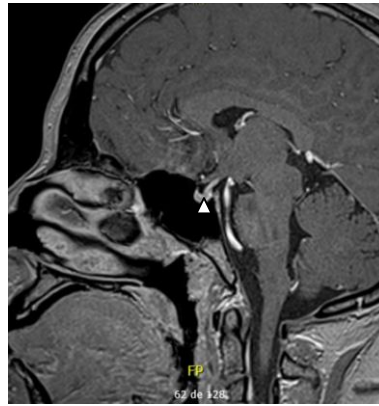
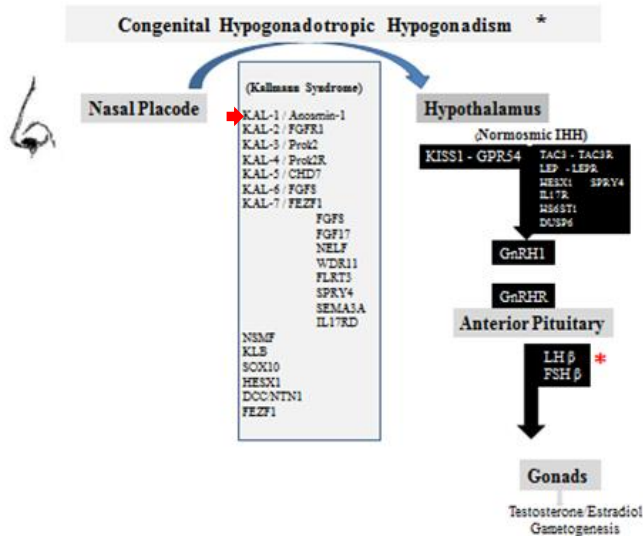


Fig B1

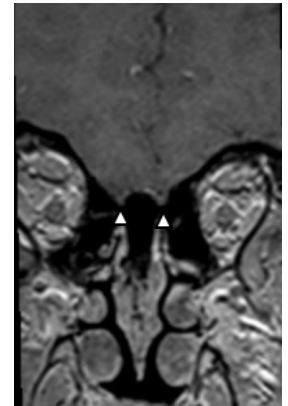


Fig B2

Figure A: Représentation schématique de l'axe reproducteur et des différents gènes régulant son fonctionnement, y compris KAL-1, et participant au syndrome de Kallman et à l'hypogonadisme hypogonadotrope isolé normosmique (d'après Valdes-Socin et al. *Front Endocrinol* 2014)

Figure B: IRM hypophysaire du patient démontrant une selle turcique hypoplasique (B1, flèche blanche) et l'absence de bulbes olfactifs (B2, flèches blanches)

Conclusions: Le syndrome de Kallmann est un syndrome complexe et neuro développemental, intéressant différentes spécialités, dont l'endocrinologie. Nous décrivons une nouvelle mutation de KAL-1 responsable de ce syndrome.