

# Comment J'EXPLORE ... un hypogonadisme hypogonadotrope congénital isolé

H. VALDES-SOCIN (1), F.G. DEBRAY (2), A.S. PARENT (3), M.C. LEBRETHON (4), J.P. BOURGUIGNON (5),  
V. BOURS (6) A. BECKERS (7)

**RÉSUMÉ :** L'hypogonadisme hypogonadotrope congénital isolé (HHCI) est déterminé par un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire hérité, interférant avec le contrôle des gonades. On reconnaît actuellement différentes formes avec ou sans troubles de l'olfaction (Syndrome de Kallmann ou KS). Six causes génétiques différentes de KS ont été décrites, mais, dans de nombreux cas, le gène n'est pas encore identifié. Les gènes connus jusqu'à présent sont: KAL1 (locus Xp23) qui code pour l'anosmine-1, KAL-2 ou FGFR1 (locus 8p11.2-p11.1) codant pour le Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1), KAL4 ou PROK2 (locus 3p21.1) et KAL3 ou ProKR2 (locus 20p13) codant respectivement pour la Prokinécitine-2 et son récepteur, KAL5 ou CHD7 (locus 8q12.1) codant pour une chromodomaine hélicase DNA-binding protein-7 gene (CHD7) et associé au syndrome CHARGE, et enfin KAL6 ou FGF8 (locus 10q24) codant pour le Fibroblast Growth Factor 8. Or, D'autres anomalies génétiques sans anosmie, moins fréquentes, intéressent le gène du GnRH (8p21-11.2), le GnRHR (4q21.2), le GPR54 (19p13), le TAC3R ou récepteur de neurokinine 3 (4q25), la sous-unité  $\beta$  de LH (19q13.32) et la sous-unité  $\beta$  de FSH (11p13). Le phénotype du déficit gonadotrope congénital isolé est variable selon le sexe, l'importance du déficit, et *in fine*, selon le mécanisme de régulation de l'axe touché par l'anomalie génétique héritée. Dans cette révision, nous décrivons les aspects essentiels des différents phénotypes et génotypes d'HHCI, afin de permettre au praticien avisé un diagnostic et une prise en charge précoces.

**MOTS-CLÉS :** Hypogonadisme hypogonadotrophique - Syndrome de Kallmann - Gonadotrophines - Génétique

## INTRODUCTION

L'axe hypothalamo-hypophysaire gonadique (HHG) assure la reproduction à partir de la sécrétion d'hormones sexuelles qui participent aux caractères sexuels secondaires et à la régulation de la gamétogenèse. Le diagnostic d'un hypofonctionnement de cet axe (hypogonadisme hypogonadotrope isolé) intéresse l'ensemble des praticiens, impliquant généralistes et spécialistes tels que gynécologues, pédiatres, endocrinologues et généticiens, selon les circonstances et le moment de la vie où le diagnostic est posé.

(1) Chef de Clinique. Clinicien-Chercheur FNRS, (7) Chef de Service. Service d'Endocrinologie, CHU de Liège.

(2) Chef de Clinique, (6) Chef de Service, Service de Génétique Humaine, CHU de Liège.

(3) Chef de Clinique, Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS

(4) Chef de Clinique, (5) Chef de Service Associé, Service de Pédiatrie. CHU de Liège.

## HOW TO EXPLORE ... CONGENITAL ISOLATED HYPOGONADOTROPHIC HYPOGONADISM

**SUMMARY :** Congenital Isolated hypogonadotropic hypogonadism (CIHH) is caused by an inherited mechanism of impairment of the pituitary-gonadal axis, interfering with gonads' control. Currently, different forms of HHCI with (Kallmann syndrome or KS) or without anosmia-hyposmia are known. There are six forms of KS already described but in several cases no genetic mutation is found. The genetic anomalies already described are: KAL1 (locus Xp23) coding for anosmine-1, KAL-2 or FGFR1 (8p11.2-p11.1) coding for Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1), KAL4 or PROK2 (locus 3p21.1) and KAL3 or ProKR2 (locus 20p13) coding respectively for the Prokinécitine-2 and its receptor, KAL5 or CHD7 (locus 8q12.1) coding for a chromodomain helicase DNA-binding protein-7 gene (CHD7) and lastly KAL6 or FGF8 (10q24) coding for Fibroblast Growth Factor 8. The other genetic anomalies without anosmia are less frequent. These are associated either with GnRH gene (8p21-11.2), GnRHR (4q21.2), GPR54 (19p13), TAC3R or neurokinine receptor 3 (4q25), LH (19q13.32) or FSH (11p13). The isolated congenital hypogonadotropic hypogonadism phenotype is variable depending on gender, the importance of the deficit, and ultimately, according to a specific regulatory mechanism of the axis, affected by an inherited genetic anomaly. In this review, we describe the essential aspects of the different phenotypes and genotypes of HHCI, in order to assess clinicians an early disease's diagnosis and management.

**KEYWORDS :** Hypogonadotropic hypogonadism - Kallmann syndrome - Gonadotrophins - Genetics

D'un diagnostic précoce découle la possibilité de rétablir l'intégrité des fonctions sexuelles et des capacités reproductives de l'individu, avec un excellent pronostic dans la plupart des cas. Ces dernières années ont été marquées par une explosion de découvertes biologiques et génétiques sur le sujet (1). Nous en présentons un résumé dans cet article.

## DÉFINITION DE L'HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE (HH) CONGÉNITAL ISOLÉ

L'hypogonadisme est défini par une production insuffisante des hormones sexuelles, s'associant fréquemment à des troubles de la reproduction. L'hypogonadisme hypogonadotrope est la conséquence d'un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire interférant avec le contrôle des

gonades. En clinique, l'aspect hypogonadotrope est défini par un déficit de sécrétion de LH et/ou FSH. En effet, d'autres intervenants tels que le GnRH ou les kisspeptines (Fig. 1) ne sont pas accessibles aux dosages de routine. Le caractère congénital de l'HH suppose, quant à lui, des mécanismes génétiques mis en route dès la conception. Enfin, il est isolé, car non associé à d'autres anomalies endocriniennes.

## RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Le développement de l'axe HHG commence pendant la vie embryonnaire, avec la migration des neurones à GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) depuis la placode olfactive cérébrale vers l'hypothalamus médiobasal. Dès leur genèse, l'axe sexuel et l'olfaction sont manifestement, intimement liés. Cette particularité nous permettra de distinguer en clinique les hypogonadismes hypogonadotropes avec ou sans troubles de l'olfaction (anosmie, hyposmie).

Au cours de la vie, l'activité de l'axe HHG se déroule de façon caractéristique en trois temps «on-off-on». Une première phase d'activité «on» est démontrée dès la 16<sup>ème</sup> semaine de vie intra-utérine ainsi que dans la période comprise entre les 4<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup> semaines de vie postnatales (ou «mini-puberté» du bébé), avec élévations des gonadotrophines et sécrétions de stéroïdes sexuels dans les deux sexes, comme pendant la puberté, mais dans une moindre mesure. L'axe HHG est ensuite réprimé («off») jusqu'à la puberté, moment où il s'active à nouveau («on») (1-2). La période postnatale immédiate constitue donc une fenêtre privilégiée pour le diagnostic clinique et biologique d'un hypogonadisme hypogonadotrope, avec un rôle prépondérant des pédiatres et néonatalogues (2). Nous rappelons quelques-uns parmi les différents acteurs actuellement connus dans la régulation de l'axe HHG (Fig. 1). En effet, les systèmes hypothalamiques stimulants et freinateurs de la sécrétion de GnRH sont multiples et, donc, redondants. Ils impliquent, notamment, aminoacides excitateurs et inhibiteurs et des facteurs d'origine astrogliale (3).

## DIAGNOSTIC À DIFFÉRENTS MOMENTS DE LA VIE

Le phénotype du déficit gonadotrope congénital est variable selon le sexe, l'importance du déficit, et, *in fine*, selon le mécanisme de régulation de l'axe touché par l'anomalie génétique héritée (Fig. 1).

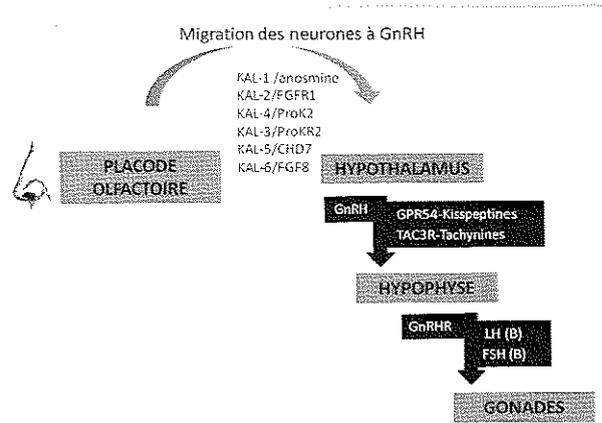


Figure 1. Régulation de l'axe gonadotrope et principaux gènes impliqués dans l'hypogonadisme hypogonadotrope isolé.

Si le déficit androgénique se produit dès le premier trimestre de gestation, la différenciation sexuelle masculine sera incomplète. Selon que le déficit en testostérone soit sévère ou modéré, cette anomalie s'exprimera à la naissance par une virilisation insuffisante au point de parfois constituer une ambiguïté sexuelle.

Si le déficit androgénique se produit au troisième trimestre de gestation, on pourra retrouver, à la naissance du garçon, un micropénis (<2,5 cm chez un nouveau-né à terme, ou <2,5 déviation standard pour l'âge gestationnel selon les courbes de Feldman et Smith) ou une cryptorchidie (4). En effet, la testostérone participe à la croissance du pénis et à la descente testiculaire. Sa sécrétion est commandée par la hCG (human Chorionic Gonadotrophin) pendant la vie embryonnaire jusqu'au premier trimestre, puis par la LH de l'hypophyse fœtale. L'hypogonadisme pour une fille, en contrepartie, pourra passer inaperçu : en effet, sans testostérone, l'embryon se développe directement vers un phénotype féminin. On sera aussi attentif à des anomalies de la ligne médiane telles qu'une fente palatine pouvant faire évoquer notamment un syndrome de Kallmann (Tableau II). L'existence d'autres déficits : somatotrope, thyroïdote ou corticotrope, évoquera la possibilité d'anomalies génétiques telles que des mutations de LHX3, LHX4, HESX1, PROP1, SOX2, SOX3 ou GLI, touchant le développement hypophysaire et qui ne seront pas abordées ici. Nous ne discuterons pas non plus des mutations s'associant à d'autres endocrinopathies telles que celles de DAX1 (troubles de spermatogenèse et insuffisance surrénale) ou de la leptine (HH et obésité sévère).

A l'adolescence, le diagnostic pourra être évoqué par l'absence de caractères sexuels secondaires chez les deux sexes. Alors qu'une aménorrhée primaire sera notée chez la fille, chez le garçon, on sera attentif à tout antécédent de cryptorchidie cor-

TABLEAU I. PATIENTS RAPPORTÉS DANS LA LITTÉRATURE, PORTEURS HOMOZYGOTES D'UNE MUTATION INVALIDANTE/INACTIVANTE DE  $\beta$ LH : DONNÉES CLINIQUES, BIOLOGIQUES, ANATOMOPATHOLOGIQUES ET GÉNÉTIQUES

	Weis et al. 1992	Valdes-Socin et al. 2004	Daly et al. 2006	Lofrano-Porto et al. 2007	Achard et al. 2009
Mutation $\beta$ LH	Glut54Arg Homozygote	Glyc36Asp Homozygote	delLys20 Homozygote	IVS+1G>C Homozygote	Del10HisProLeu Homozygote
Localisation dans le gène	Exon 2	Exon 2	Exon 2	Intron 2	Exon 2
Etude fonctionnelle de la mutation	Bioactivité LH réduite	-Knot cystéine -Empêche dim LH	-Empêche sécrétion de LH	-Structure tertiaire anormale -Empêche dim et sécrétion de LH	Bioactivité LH réduite
LH plasma	LH=64	LH indétectable	LH=0,4	LH indétectable	LH indétectable
LH <i>in vitro</i>	Détectable, bioinactive	LH non synthétisée	LH synthétisée mais non sécrétée	indétectable	Détectable mais moins bioactive
Homme	1, impubère. FSH=113	1, Impubère. indétectable FSH=23 $\alpha$ SU= 0,8 inhB=N	1, impubère. Hypoandrogénique. FSH= 19,6 SU $\alpha$ = 1,6 inhB=N	2 hommes, FSH et SU $\alpha$ élevées	1, impubère FSH =20,7 SU $\alpha$ 1,28 inhB =N AMH élevée
Biopsie testiculaire	Leydig =0 SPG arrêtée	Leydig + SPG réduite	Leydig + SPG réduite	Leydig =0 SPG arrêtée	Leydig +/- SPG +
Spermogramme	-	azoospermie	oligospermie	azoospermie Qualitatif Anorm	Quantitative N
Traitement	T2 puis hCG	T2 puis hCG	T2, hCG puis LHRH	T2	T2 puis hCG
Femme	non	non	non	1, aménorrhée	1, aménorrhée

Abréviations : SU $\alpha$  (sous unité alpha); inhB (inhibine B); AMH (antimullerian hormone); SPG (spermatogénèse); T2 (testostérone); N : normale; Anorm : anormale; Dim : dimérisation.

Valeurs normales : LH (2-10); FSH (1-8) et SU $\alpha$  (0,1-0,8) exprimées en mUI/ml.

rigée chirurgicalement pendant la petite enfance. D'un point de vue de la taille, on remarquera un aspect eunuchoïde (l'envergure supérieure à la taille). En effet, les stéroïdes sexuels accroissent davantage la croissance rachidienne que la croissance segmentaire lors du pic pubertaire. L'absence de puberté explique donc la persistance d'une croissance relativement plus importante des os longs de ces patients. L'expérience clinique indique également, chez les patients avec hypogonadisme hypogonadotrope, que leur taille est supérieure par rapport aux garçons avec retard pubertaire constitutionnel, au moment du diagnostic. Chez ces derniers, en effet, la croissance staturale montre un décrochage plus marqué. La détermination du stade de Tanner, basée sur les caractères sexuels secondaires -développement mammaire, pilosité du pubis, taille des testicules et du pénis- en fonction de l'âge, pourra aussi être utilisée comme un élément de référence.

Enfin, à l'âge adulte, le déficit gonadotrope sera évoqué chez la femme devant une absence de développement mammaire ou une aménorrhée primaire. Chez l'homme, on pourra retrouver une gynécomastie, des testicules de petite taille (<14 ml), une hypoplasie de la verge, une oligo-azoospermie. La présence de certains signes associés (difficiles à identifier chez l'enfant) tels qu'une anosmie-hyposmie (à rechercher par olfactométrie), une agénésie dentaire, des syncinésies d'imitation pourront faire évoquer un Syndrome de Kallmann.

#### DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

*SYNDROME DE KALLMANN (KS) : HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE ISOLÉ AVEC TROUBLES DE L'OLFACTION*

La description clinique d'un homme avec retard pubertaire et absence de bulbes olfactifs

TABLEAU II. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES (MODES DE TRANSMISSION ET SIGNES ASSOCIÉS DES DIFFÉRENTES FORMES GÉNÉTIQUES D'HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE).

Gènes de l'hypogonadisme hypogonadotrope	Transmission	Caractéristiques associées
KAL-1	Liée à X	Anosmie-hyposmie, agénésie rénale unilatérale, fente labiopalatine, syncynésies
KAL-2	AD (AR)	Anomalies ligne médiane et de la face
KAL-3	AD (AR)	Troubles du sommeil-obésité
KAL-4	AD (AR)	Troubles du sommeil-obésité
KAL-5	AD (AR)	Syndrome CHARGE
KAL-6	AD (AR)	Anomalies ligne médiane et de la face
TAC3R-TAC3	AR	TAC3R : cryptorchidie TAC3 : difficultés d'apprentissage
Kisspeptine - GPR54	AR	Fente palatine, agénésie corps calleux
GnRH-GnRHR	AR	Impubérisme
$\beta$ FSH	AR	Impubérisme féminin Puberté masculine-azoospermie
HESX1, LHX3, PROP1	AR	Autres déficits antéhypophysaires

Abréviations : AR : autosomique récessif; AD : autosomique dominant. Les différentes mutations de KAL-1 à KAL-6 peuvent présenter, à un degré variable, des troubles de l'olfaction.

a été faite il y plus de 150 ans par le médecin espagnol Aureliano Maestre de San Juan (1828-1890). L'allemand Franz Kallmann (1897-1965) compléta, dans les années quarante, la description d'hypogonadisme et anosmie dans deux familles, établissant les bases génétiques de transmission, alors que le suisse Georges de Morsier (1894-1982) approfondit la description neuropathologique du syndrome (1).

Au phénotype clinique d'hypogonadisme déjà décrit, s'associe, dans la plupart des sous-types de KS (KAL-1, KAL-2, KAL-3, KAL-4, KAL-5 et KAL-6), une anosmie-hyposmie (5, 6). Le phénotype biologique est celui d'une testostérone effondrée chez l'homme et des taux d'œstradiol et progestérone bas chez la femme. Les taux correspondants de LH et FSH sont très bas : ils sont peu stimulables par le test utilisant le peptide analogue du GnRH (gonadoréline ou HRF<sup>®</sup>). La pompe à gonadoréline est cependant

susceptible de rétablir en chronique la pulsatilité de LH et FSH, et d'ainsi normaliser le phénotype.

Le KS a une prévalence de 1/8.000, avec une nette prédominance masculine. Plusieurs mécanismes de transmission génétique ont été décrits : une forme récessive liée au chromosome X (gène KAL1), une forme autosomique dominante pour les mutations de la chromodomaine hélicase DNA-binding protein-7 et une autre forme autosomique récessive pour les gènes FGFR1, FGF8, PROK2 et PROKR2. Cependant, au sein d'une même famille, le phénotype peut varier pour un même génotype, ce qui suggère des interactions environnementales ainsi qu'une interaction fonctionnelle possible entre deux gènes. De plus, certaines familles ont été rapportées avec la mutation de plus d'un gène KS (hétérozygotes composites). Ces patients étaient porteurs simultanément d'une mutation combinant PROK2/PROKR2, FGFR1/NELF, GNRHR/FGFR1, FGF8/FGFR1 ou encore KAL1/PROKR2. En outre, les mutations bialléliques telles que PROK2/PROKR2 s'associent à un phénotype d'hypogonadisme plus sévère. Par rapport aux mutations monoalléliques ces patients ont davantage de micropénis, de cryptorchidie et un moindre volume testiculaire. Les mutations digéniques ne se conforment donc pas à un héritage dit Mendélien : elles contribuent à rendre plus complexe l'interprétation de l'hypogonadisme hypogonadotrope. Par ailleurs, de nombreux cas peuvent être sporadiques, sans autres antécédents familiaux.

Le gène KAL1, localisé sur le chromosome X (locus Xp22.3) code pour l'anosmine-1. C'est une glycoprotéine impliquée dans la migration et la croissance des neurones à GnRH, olfactifs et du cervelet, ainsi que du mésonéphros, du métanéphros et du mésenchyme facial. Une mutation de ce gène se retrouve chez 10-20% des KS et peut donc donner comme phénotype des syncynésies (mouvements en miroir), des anomalies de la ligne médiane, une agénésie rénale unilatérale (chez 15 à 25% des patients avec mutation KAL-1, à rechercher systématiquement par échographie abdominale), et des anomalies olfactives et visuelles associées à l'HH. Le phénotype associé à une mutation KAL1 est généralement complet et sévère et relativement constant dans une même famille (5).

Le gène FGFR1 ou KAL2, dans le locus 8p11.2-p11.1, code pour le Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1), protéine importante pour le développement embryonnaire de la face. Il est responsable de 10% des cas de KS. Ses mutations, autosomiques dominantes,

se traduisent par un HH et des anomalies de la ligne médiane (agénésie ou hypoplasie du corps calleux) et de la face (fente labiale ou palatine). Contrairement à KAL-1, le phénotype associé à KAL-2 est souvent moins sévère et plus variable au sein d'une même famille. Des cas de non-pénétrance ont également été décrits (6).

Les gènes PROK2 ou KAL4 (locus 3p21.1) et ProKR2 ou KAL3 (locus 20p13) codent respectivement pour la Prokinécitin-2 et son récepteur. La Prokinécitin-2 est une protéine sécrétée par le noyau hypothalamique supra-chiasmatic avec des fonctions de contrôle sur les rythmes circadiens et sur le développement du bulbe olfactif. Ces mutations sont responsables de 5 et 2,5% des cas de KS et se traduisent par un HH avec parfois des troubles du sommeil et de l'obésité (1, 5).

Le gène CHD7 ou KAL5 (locus 8q12.1) code pour une Chromodomain Helicase DNA-binding protein-7 gene (CHD7). Ce gène a été décrit dans le syndrome CHARGE (Colobomata, Heart Anomalies, choanal Atresia, Retardation, Genital and Ear anomalies). Etant donné que le syndrome de Kallmann pourrait être une forme «fruste» du syndrome CHARGE, des mutations de CHD7 ont été recherchées chez 200 patients avec KS et HH sans troubles olfactifs. Elles ont été retrouvées chez 7 patients (dont 3 avec troubles olfactifs). Ces patients représentent environ 5% des causes de KS (5, 7).

Le gène FGF8 ou KAL6 (locus 10q24) code pour le Fibroblast Growth Factor 8 : il est un ligand nécessaire au fonctionnement de FGFR1. Six patients avec des mutations hétérozygotes ont été rapportés avec un phénotype proche de celui des mutations FGFR1. Ils représentent moins de 2% des causes de KS (8).

En dehors de ces mutations génétiques connues, presque 70% des autres cas d'hypogonadisme hypogonadotrope isolé restent pour la plupart idiopathiques. Il est vraisemblable que plusieurs autres gènes restent encore à identifier. Leur intervention est suggérée par l'agrégation familiale des patients avec HH aussi bien que ceux avec retard constitutionnel. Dans ces deux cas on retrouve des retards pubertaires (>2SD) chez 44 et 38% des apparentés et un sex ratio (2H/F) comparable. (9). Nous aborderons maintenant des étiologies plus rares, mais qui sont elles-mêmes des clés à la compréhension de la physiopathologie de l'axe HHG.

#### ANOMALIES GÉNÉTIQUES DANS LA RÉGULATION DE L'AXE HHG : HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE ISOLÉ SANS ANOSMIE

L'ensemble des anomalies décrites ci-dessous restent, comme on l'a dit, peu fréquentes. Le déficit gonadotrope qu'elles déterminent ne s'accompagne ni d'autres signes cliniques associés, ni de troubles olfactifs. D'un point de vue biologique, la sécrétion de stéroïdes sexuels et la gamétogenèse sont compromises, mais à degré variable, en fonction des différentes atteintes. Nous ne décrivons pas ici les mutations des récepteurs de LH, ni de FSH, car celles-ci donnent lieu à un hypogonadisme hypergonadotrope (avec LH et/ou FSH élevée).

#### GnRH et GnRHR

Le gène de la GnRH est situé en 8p21-11.2. La sécrétion du peptide GnRH est essentiellement hypothalamique, elle stimule la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires (voir figure 1). La seule mutation qui a été décrite de ce peptide est homozygote, touchant le peptide précurseur prépro-GnRH (10). Elle donne lieu à un peptide indétectable et biologiquement inactif chez le probant et sa sœur, les deux avec un retard pubertaire. Le phénotype a été contrecarré par stimulation pulsatile et chronique de GnRH exogène. Les parents étaient hétérozygotes pour la mutation, et phénotypiquement normaux.

Le gène du récepteur de GnRH (GnRHR) est situé en 4q21.2. La sécrétion de GnRH est stimulée, mais la GnRH ne traduit pas le message (résistance) et la sécrétion des gonadotrophines est diminuée. Le tableau clinique est celui d'une résistance variable, allant d'un déficit partiel correspondant à celui de «l'eunuque fertile», à un déficit complet, parfois au sein d'une même famille. Ces patients, comme prévu, sont résistants à l'administration pharmacologique de GnRH. Ils sont traités par l'administration de hCG et FSH recombinante. *In vitro*, dans des cellules gonadotropes en culture, l'administration d'un antagoniste non peptidique de GnRH, est susceptible de rétablir la fonctionnalité du récepteur muté à GnRH (11).

#### GPR54/Kisspeptines

Le gène donnant lieu aux kisspeptines a été isolé à l'origine comme un gène humain supresseur de tumeur. Le rôle clé des kisspeptines dans le fonctionnement de l'axe HHCI n'a été découvert que plus tard. Appelé aussi KISSR, le GPR54 est le récepteur de membrane des kisspeptines. Le gène codant pour GPR54 est situé sur 19p13. Le système kisspeptines/GPR54

est l'un des plus puissants sécrétagogues de la libération de GnRH, et donc des gonadotrophines hypophysaires. Six mutations homozygotes inactivantes ont été décrites chez 19 individus avec HH normosmique. Ils présentent des taux effondrés de LH et FSH, avec possibilité de stimulation par GnRH (12). Ce phénotype a également été confirmé dans le modèle de souris avec invalidation fonctionnelle du gène GPR54. Le rôle du système GPR54-kisspeptines dans le déclenchement de la puberté peut être évoqué, à partir de la description d'une mutation activante autosomique dominante chez une fille avec puberté précoce. Jusqu'à présent, aucune mutation inactivante du gène des kisspeptines n'a été décrite chez l'homme. Or, la souris avec invalidation fonctionnelle du gène Kiss1 présente un hypogonadisme hypogonadotrope (13).

### TAC3R/TAC3

La famille des tachynines inclut la neurokinine A, B et la substance P. Le gène du récepteur TAC3 (TAC3R) ou NK3 (récepteur de neurokinine 3) est situé en 4q25. La neurokinine B est son agoniste le plus important. Le système TAC3R/TAC3, comme le système GPR54/kisspeptine inclut des neuropeptides activateurs des neurones à GnRH, qui sont sous-exprimés par effet des œstrogènes. Récemment, des familles consanguines turques avec un HH normosmique ont été décrites avec une mutation homozygote du gène TAC3R, ouvrant ainsi des perspectives tout aussi intéressantes que pour le système GPR54/kisspeptines (14) (Tableau I).

### $\beta$ LH

Le gène de la sous-unité  $\beta$ LH, est situé en 19q13.32. Le terme «fertile eunuchoid» désigne le syndrome de spermatogenèse conservée avec insuffisance androgénique, due à une déficience isolée de l'hormone de LH, tel que décrit par Pasqualini et Bur en 1950 (15). Depuis, cinq mutations différentes homozygotes ont été décrites, résumées dans le tableau I (16-21). La biologie de ces patients révèle une FSH augmentée, une LH indétectable ou mesurable, une testostérone effondrée. Le terme d'«eunucoïdes fertiles» prête en effet à confusion, car une activité de spermatogenèse peut être retrouvée lors d'une biopsie testiculaire. Or, la plupart de ces patients sont spontanément stériles, vu le défaut de qualité du sperme. Chez la femme, il y a une aménorrhée primaire et des ovaires micropolykystiques. Le traitement par testostérone chez les hommes rend les caractères sexuels secondaires, mais ne restitue pas une spermatogenèse efficace.

Le traitement par hCG (Pregnyl®) restitue, par contre, les deux aspects. En effet, notre groupe a pu rétablir, pour la première fois, la fertilité chez un patient camerounais homozygote porteur d'une mutation G36D de  $\beta$ LH (18). Nous avons ensuite documenté les modifications testiculaires suite au traitement. Son épouse donna naissance à un garçon, hétérozygote pour cette mutation, et phénotypiquement normal. Les taux de FSH du patient, quant à eux, se sont normalisés au fur et à mesure de la réactivation de la spermatogenèse (19). La FSH s'est élevée à nouveau après interruption de la hCG dans le cas princeps ainsi que dans un deuxième cas marocain avec une autre mutation de  $\beta$ LH (20) (voir tableau).

### $\beta$ FSH

Le gène de la sous-unité  $\beta$ FSH, est situé en 11p13. Cinq mutations différentes pour la  $\beta$ FSH ont été décrites chez la femme. Celles-ci ont un même phénotype : adrénarchie normale, aménorrhée primaire, absence de développement mammaire et infertilité. Les concentrations en œstradiol, progestérone sont basses, LH élevée et FSH indétectable. L'échographie ovarienne montre des petits ovaires. L'impubérisme des femmes contraste avec la puberté des hommes, chez qui trois mutations de la  $\beta$ FSH ont été décrites. Ces hommes sont normalement masculinisés et pubères (en vertu de la sécrétion de testostérone induite par la LH), mais sans stimulation par FSH, restent azoospermiques (22).

### CONSEIL GÉNÉTIQUE

Un conseil génétique est souhaitable afin d'informer les familles sur le mode de transmission et le risque de récurrence de l'affection. Un arbre généalogique sera établi et une anamnèse familiale fouillée sera réalisée, mais les individus confient rarement à leur famille plus ou moins proche leurs troubles sexuels. Une information familiale prudente pourra donc être proposée à partir de la consultation de conseil génétique.

Le conseil génétique est à envisager en fonction de l'étiologie de l'HH, des modes de transmission et, notamment, de la présence éventuelle de malformations associées (Tableau II). En cas de transmission liée à L'X (KALI), seuls les garçons seront atteints et les femmes sont conductrices avec un risque sur deux d'avoir un garçon atteint. Seuls, 30% des KALI sont familiaux. Les autres 70% des cas surviennent par néomutation, de façon sporadique. En présence d'un cas apparemment sporadique, causé par une mutation KAL-1 chez un garçon, une néomuta-

tion est à envisager. Soit la mère n'est pas porteuse, soit la mère est quand même porteuse, la mutation n'étant pas présente dans ses cellules sanguines, mais dans une fraction de ses ovocytes. Ce mécanisme est dit mosaïcisme germinale.

En cas de transmission autosomique dominante (KAL-2, 3, 4,5 et 6), il y a un risque sur deux pour la descendance d'hériter de la mutation. Toutefois, compte tenu de la grande variabilité phénotypique intrafamiliale, l'expression clinique peut être réduite (expressivité variable) voire même absente (non pénétrance). Ceci est en partie expliqué par le mécanisme de transmission digénique évoqué ci-dessus.

En cas de HH hypophysaire, il faudra rechercher une mutation chez les apparentés en présence d'anosmie isolée ou malformations de ligne médiane. Enfin, en cas de transmission autosomique récessive (GnRH, GnRHR, GPR54, TAC3R,  $\beta$ LH,  $\beta$ FSH), pour être atteints, les patients doivent être homozygotes pour la mutation ou hétérozygotes composites pour deux mutations dans le même gène. En général, il s'agit de familles avec un certain degré de consanguinité. Ils héritent logiquement un allèle muté de chaque parent : le risque qu'un descendant soit atteint est donc de 25%.

## TRAITEMENT

Le traitement hormonal du HHCI revient au spécialiste mais il est important que l'omnipraticien en connaisse les bases.

Une première phase thérapeutique concerne le nourrisson garçon chez qui le micropénis doit être traité par androgènes. Il n'est pas souhaitable de différer ce traitement aussi bien pour obtenir une réponse optimale que pour éviter le vécu difficile de la situation par l'enfant.

Chez le garçon adolescent, on utilise des androgènes par voie IM retard (Sustanon®) à débiter à des âges chronologiques compatibles avec le début normal de la puberté.

Chez l'adulte, et plus récemment chez les patients pédiatriques, la proposition est de traiter d'emblée par gonadotrophines en vue de stimuler la croissance testiculaire et la spermatogenèse, ce qui n'est pas possible avec les androgènes uniquement. Lorsque cet objectif est accompli, un relais par androgènes peut être envisagé (Sustanon®, Nebido®).

Dans l'hypogonadisme hypogonadotrope par défaut de l'activité du GnRH, un traitement par pompe avec un analogue du GnRH est le schéma le plus «physiologique». Malheureusement cette indication n'est pas remboursable, pour les hom-

mes, en Belgique. Une deuxième possibilité est d'instaurer en IM la gonadotrophine chorionique humaine ou hCG (par exemple Pregnyl®) qui a un effet LH puissant, puis de relayer par une combinaison de gonadotrophines humaines de la ménopause en IM ou en sous-cutané (par exemple Ménopur®) avec une activité combinée de FSH et de LH.

## CONCLUSION

L'ensemble de ces nouvelles connaissances sur le fonctionnement de l'axe HHG a permis, d'une part, de préciser le diagnostic de ces affections. D'autre part, la compréhension des différents mécanismes de dysfonctionnement de l'axe HHG s'est traduite par une meilleure prise en charge. Savoir diagnostiquer à temps un hypogonadisme hypogonadotrope est donné à tout praticien averti et observateur. Ce faisant, il est possible d'assurer à ces patients toutes les chances d'une vie sexuelle et reproductive normale à l'avenir.

## REMERCIEMENTS

Avec le soutien du FNRS. Nous remercions le Dr MC. Parotte, pour l'assistance technique dans la rédaction du manuscrit.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Semple RK, Kemal Topaloglu A.— The recent genetics of hypogonadotrophic hypogonadism. novel insights and new questions. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, Epub ahead of print.
2. Grumbach MM.— A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, **90**, 3122-3127.
3. Lebrethon MC.— Bourguignon Recent aspects of neuroendocrine mechanisms of puberty. *Arch Pediatr*, 2002, **9**, 226s-228s.
4. Feldman KW, Smith DW.— Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J Pediatr*, 1975, **86**, 395-398.
5. Online Mendelian Inheritance in Man.— Johns Hopkins University. [www.ncbi.nlm.nih.gov/omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).
6. Pitteloud N, Meysing A, Quinton R, et al.— Mutations in fibroblast growth factor receptor 1 cause Kallmann syndrome with a wide spectrum of reproductive phenotypes. *Mol Cell Endocrinol*, 2006, **25**, 254-255.
7. Delahaye A, Sznajder Y, Lyonnet S, et al.— Familial CHARGE syndrome because of CHD7 mutation : clinical intra- and interfamilial variability. *Clin Genet*, 2007, **72**, 112-121.
8. Falardeau J, Chung WC, Beenken A, et al.— Decreased FGF8 signaling causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone in humans and mice. *J Clin Invest*, 2008, **118**, 2822-2831.

9. Sedlmeyer IL, Hirschhorn JN, Palmert MR.— Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87**, 5581-5586.
10. Bouligand J, Ghervan C, Tello JA, et al.— Isolated familial hypogonadotropic hypogonadism and a GNRH1 mutation. *N Engl J Med*, 2009, **360**, 2742-2748.
11. Karges B, Karges W, de Roux N.— Clinical and molecular genetics of the human GnRH receptor. *Hum Reprod Update*, 2003, **9**, 523-530.
12. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, et al.— The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 1614-1627.
13. d'Anglemont de Tassigny X, Fagg LA, Dixon JPC, et al.— Hypogonadotropic hypogonadism in mice lacking a functional Kiss1 gene. *Proc Nat Acad Sci*, 2007, **104**, 10714-10719.
14. Topaloglu AK, Reimann F, Guclu M, et al.— TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for neurokinin B in the central control of reproduction. *Nature Genet*, 2009, **41**, 354-358.
15. Pasqualini RQ, Bur GE.— Síndrome hipoandrogénico con gametogénesis conservada : clasificación de la insuficiencia testicular. *Rev Asoc Med Argent*, 1950, **64**, 15-30.
16. Weiss J, Axelrod L, Whitcomb RW, et al.— Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the beta subunit of luteinizing hormone. *New Engl J Med*, 1992, **326**, 179-183.
17. Lofrano-Porto A, Barra GB, Giacomini LA, et al.— Luteinizing hormone beta mutation and hypogonadism in men and women. *N Engl J Med*, 2007, **357**, 897-904.
18. Valdes-Socin H, Salvi R, Daly AF, et al.— Hypogonadism in a patient with a mutation in the luteinizing hormone beta-subunit gene. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 2619-2625.
19. Valdes-Socin H, Salvi R, Thiry A, et al.— Testicular effects of isolated luteinizing hormone deficiency and reversal by long-term human chorionic gonadotropin treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, **94**, 3-4.
20. Daly AF, Salvi R, Thiry A, et al.— Identification of a family harboring a novel LH  $\beta$  mutation associated with hypogonadism. Presented at the Endocrine Society, Boston June 24-27, 2006. Abstract
21. Achard C, Courtillot C, Lahuna O, et al.— Normal spermatogenesis in a man with mutant luteinizing hormone. *N Engl J Med*, 2009, **361**, 1856-63.
22. Lindstedt G, Nyström E, Matthews C, et al.— Follitropin (FSH) deficiency in an infertile male due to FSH beta gene mutation. A syndrome of normal puberty and virilization but underdeveloped testicles with azoospermia, low FSH but high lutropin and normal serum testosterone concentrations. *Clin Chem Lab Med*, 1998, **36**, 663-665.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr H. Valdes Socin, Service d'Endocrinologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.  
Email : hg.valdessoicin@chu.ulg.ac.be.