

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N° 172

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Enseignement Supérieur de Gynécologie Médicale

par

Fabienne DELAY épouse MAIGNÉ
née le 19/07/1983 Paris 14^{eme}

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 25 avril 2013.

HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE CONGENITAL : DESCRIPTION D'UNE
COHORTE MONOCENTRIQUE DE 64 PATIENTES – EXPERIENCE ET ETAT DES LIEUX.

Président : Monsieur le Professeur Paul Barrière

Directeur de thèse : Madame le Docteur Carine Courtillot

Membres du jury : Monsieur le Professeur Bertrand Cariou
Monsieur le Professeur Philippe Touraine
Madame le Docteur Agnès Colombel
Monsieur le Docteur Michel Pasco

Sommaire

I.	INTRODUCTION	5
II.	DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE	6
III.	PRESENTATION CLINIQUE CHEZ LA FEMME	7
	A. A LA NAISSANCE	7
	B. A L'ADOLESCENCE	7
	C. A L'ÂGE ADULTE	7
IV.	DIAGNOSTIC.....	9
	A. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	9
	B. DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE	11
	C. DIAGNOSTIC OLFACOMETRIQUE.....	12
	D. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	13
V.	PHYSIOPATHOLOGIE.....	14
VI.	HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES CONGENITAUX ISOLES.....	15
	A. SYNDROME DE KALLMAN (SK).....	16
	B. HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE CONGENITAL ISOLE SANS ANOMALIE DE L'OLFACTION ou HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE IDIOPATHIQUE (HHI).	20
VII.	HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES COMBINES	24
	A. HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES CONGENITAUX ASSOCIES A D'AUTRES DEFICITS ANTEHYPOPHYSAIRES PAR ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT DE L'ANTEHYPOPHYSE.....	24
	B. HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES CONGENITAUX ASSOCIES A D'AUTRES ENDOCRINOPATHIES.	26
VIII.	HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE CONGENITAL SYNDROMIQUE	27
	A. LE SYNDROME DE PRADER-WILLI	27
	B. LE SYNDROME DE BARDET-BIEDL.....	28
	C. LE SYNDROME DE CHARGE.....	28
IX.	PRISE EN CHARGE DES HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES CONGENITAUX.	29

A.	EN PERIODE NEONATALE	29
B.	A L'ADOLESCENCE	29
C.	A L'ÂGE ADULTE	30
X.	CONSEIL GENETIQUE	31
A.	SELON L'ETIOLOGIE	31
B.	SELON LES MODES DE TRANSMISSION	31
C.	SELON L'ORIGINE DE LA MUTATION	32
D.	DIAGNOSTIC ANTENATAL	32
XI.	ETUDE	34
A.	OBJECTIFS	34
B.	PATIENTES & METHODE	34
C.	PRECISIONS RELATIVES A L'ETUDE STATISTIQUE	37
D.	RESULTATS.....	38
E.	DISCUSSION	66
F.	CONCLUSION	83
	BIBLIOGRAPHIE.....	85

Table des illustrations

FIGURE 1 : LES DIFFERENTS STADES DU DEVELOPPEMENT PUBERTAIRE CHEZ LA FILLE SELON TANNER.	8
FIGURE 2 : EVOLUTION PHYSIOLOGIQUE DU TAUX DE TESTOSTERONE CHEZ LE GARÇON.	9
FIGURE 3 : SCHEMA ANATOMIQUE DES BULBES ET SILLONS OLFACTIFS (3A) ET IRM DES BULBES OLFACTIFS NORMALE (3B).	11
FIGURE 4 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA MIGRATION DES NEURONES A GNRH.	14
FIGURE 5 : ARBRE DIAGNOSTIQUE DEVANT UN HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE ISOLE.	15
FIGURE 6 : DESCRIPTION DES MUTATIONS DIGENIQUES RETROUVEES DANS LA LITTERATURE.	16
FIGURE 7 : RELATION ENTRE LE PHENOTYPE ET LE GENOTYPE DES FEMMES ATTEINTES D’HHC DU A DES MUTATIONS DU RECEPTEUR DE LA GNRH.	22
FIGURE 8 : RESULTATS DU PUBLIPOSTAGE	36
FIGURE 9 : TABLEAU DE COMPARAISON DE LA CAPACITE OLFACTIVE, DE LA REPONSE AU TEST A LA GNRH ET DU BILAN HORMONAL DE BASE DE LA COHORTE.	41
FIGURE 10 : REPARTITION DU NOMBRE DE FEMMES ATTEINTES D’UN HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE ISOLE AVEC OU SANS ANOMALIE DE L’OLFACTION.	43
FIGURE 11 : TABLEAU DE COMPARAISON PHENOTYPIQUE ENTRE LES PATIENTES AYANT UN SK ET CELLES AYANT UN HHI.	53
FIGURE 12 : TABLEAU DE COMPARAISON DES PATIENTES DE LA COHORTE AVANT ET APRES IMPREGNATION EN HORMONES SUBSTITUTIVES.	54
FIGURE 13 : TABLEAU DE CORRELATION PHENOTYPE-GENOTYPE DES PATIENTES POUR LESQUELLES UNE MUTATION A ETE RETROUVEE.	63
FIGURE 14 : PROPOSITION D’UN NOUVEL ARBRE DECISIONNEL POUR LE DIAGNOSTIC GENETIQUE	80
FIGURE 15 : DESCRIPTION DE L’EVENTAIL PHENOTYPIQUE POUVANT ETRE OBSERVE CHEZ LES PATIENTES AYANT UN HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE CONGENITAL.	81

I. INTRODUCTION

L'Hypogonadisme Hypogonadotrope Congénital (HHC) est une des causes d'aménorrhée primaire chez la femme. Il est retrouvé chez 12% des patients des deux sexes, explorés pour retard pubertaire (1). Or, à ce jour, la prévalence exacte des HHC est mal connue du fait d'un diagnostic insuffisant tant par les médecins généralistes, que par les endocrinologues, les pédiatres et les gynécologues médicaux. C'est notamment vrai des formes avec développement pubertaire partiel.

Par ailleurs, dans les dix dernières années, de nombreuses mutations de gènes responsables d'hypogonadisme hypogonadotrope ont été découverts. Mais à ce jour, l'exhaustivité de ces mutations ne permet pas encore d'expliquer toutes les situations d'HHC retrouvées ; d'autres découvertes sont donc attendues pour les années à venir.

De plus, l'existence de mutations di géniques, voire oligogéniques, suggérant un mode de transmission beaucoup plus complexe que ce qui était évoqué initialement a récemment été montré (2) (3).

Dans ce contexte, le service du Professeur Touraine qui est centre de référence de cette pathologie rare (CRMERC signifie Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance), et qui dispose donc d'une cohorte suffisamment importante de patientes, a décidé, d'une part, de réaliser leur description phénotypique et de faire un génotypage le plus exhaustif possible, et d'autre part, de questionner son expérience et ses pratiques, dans le but, in fine, d'améliorer la prise en charge de ces patientes.

Le présent document synthétise l'ensemble de ce travail.

Après avoir rappelé quelques généralités concernant les hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux, la cohorte de soixante-quatre patientes du service d'endocrinologie et médecine de la reproduction du Centre Hospitalier de la Pitié Salpêtrière (Pr Touraine) sera étudiée sur un plan clinique, biologique et radiologique, puis séparée en deux groupes : les patientes ayant un syndrome de KALLMANN (**SK**), et celles ayant un HHC sans anomalie de l'olfaction (hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique ou **HHI**). Nous nous intéresserons tout d'abord aux patientes ayant un phénotype complet (SK ou HHI), puis à celles ayant un phénotype partiel. Puis, les patientes seront étudiées en fonction de leur génotype. Enfin, les résultats seront discutés par rapports aux données déjà existantes dans la littérature.

II. DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE

Les hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux, également appelés déficits gonadotropes congénitaux, sont définis par des taux plasmatiques anormalement bas des stéroïdes sexuels, associés à des taux bas ou normaux des hormones folliculostimulante (FSH) et lutéinisante (LH).

L'origine congénitale sera évoquée principalement devant une aménorrhée primaire avec absence de développement pubertaire, et après avoir exclu, avec rigueur, un déficit pondéral, des troubles du comportement alimentaire, une activité physique excessive, ou encore une maladie chronique sous-jacente. Elle doit également être suspectée devant la présence d'une anomalie de l'olfaction, mais aussi devant la présence d'antécédents familiaux (d'impubérisme, de retard pubertaire, d'anosmie, d'infertilité), de consanguinité, de signes neurologiques associés, de malformations.

Ces hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux sont une cause de défaillance pubertaire chez la femme et chez l'homme ainsi qu'une cause d'infertilité chez les adultes. L'hypogonadisme peut être isolé (avec anomalie de l'olfaction, alors appelé syndrome de KALLMANN de MORSIER, ou sans anomalie de l'olfaction), combiné (c'est-à-dire associé à un déficit d'au moins un des autres axes hypophysaires : somatotrope, thyrotrope ou corticotrope) ou syndromique (c'est-à-dire associé à des atteintes non endocriniennes) (1).

L'aménorrhée primaire est définie comme l'absence de ménarche à l'âge de 16 ans.

La prévalence de l'HHC est évaluée à 1 pour 4 à 8 000 naissances chez l'homme, et elle est estimée deux à cinq fois moins fréquente chez la femme, soit 1 pour 40 000 naissances (1).

Mais ces chiffres minorent probablement la réalité du fait d'un diagnostic insuffisant, notamment pour les formes avec développement pubertaire partiel.

III. PRESENTATION CLINIQUE CHEZ LA FEMME

A. A LA NAISSANCE

L'hypogonadisme hypogonadotrope congénital isolé passe facilement inaperçu chez un nouveau-né de sexe féminin. En revanche, il faut penser à le rechercher devant des anomalies de la ligne médiane ou devant des anomalies sur au moins un autre axe hypophysaire (1).

B. A L'ADOLESCENCE

L'HHC est évoqué devant un développement incomplet des caractères sexuels secondaires.

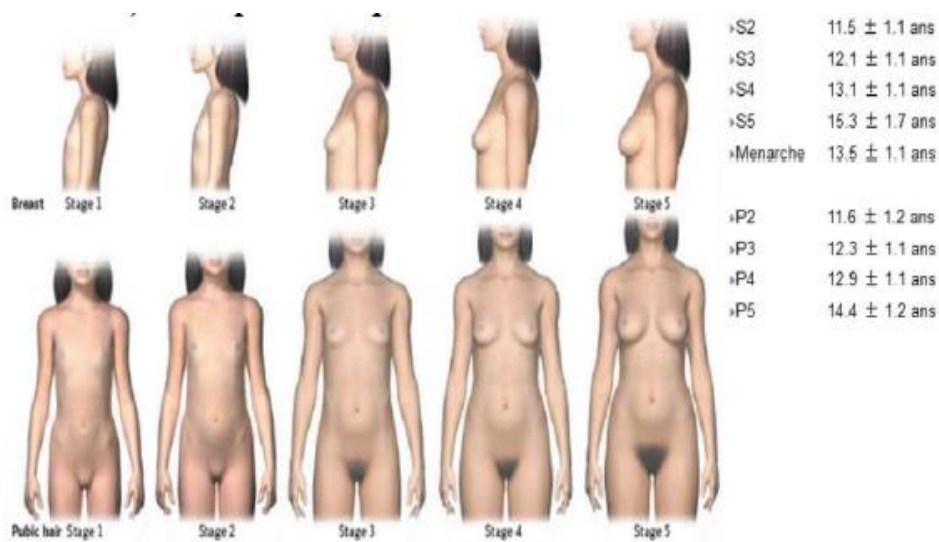
Le développement des seins peut être très variable, absent, partiel ou même parfois presque normal, selon la profondeur du déficit. De même, la pilosité pubienne peut-être absente, simplement insuffisante ou même normale du fait de la sécrétion normale des androgènes surrénaliens (1). La détermination du stade de TANNER (Figure 1) doit être systématique car elle permet d'établir un élément de référence pour le suivi (4).

C. A L'ÂGE ADULTE

L'HHC se révèle dans 90% des cas par une aménorrhée primaire (5), associée à un développement incomplet des caractères sexuels secondaires.

Dans une forme très atténuée, décrite pour l'instant chez une minorité de femmes, l'HHC peut se manifester par une anovulation chronique isolée mais une sécrétion suffisante d'œstradiol pour permettre un développement endométrial et un saignement après administration de progestatifs, par l'existence d'épisodes de règles spontanées, voire même par une oligoménorrhée chronique (5) (6) (7).

Exceptionnellement, des grossesses spontanées ont été décrites chez des femmes ayant un HHC partiel (8).



S : seins ; P : pilosité pubienne

Tableau 1 : La pilosité pubienne (garçon et fille) selon Tanner

P1	Absence de pilosité.
P2	Quelques poils longs sur le pubis.
P3	Pilosité pubienne au-dessus de la symphyse.
P4	Pilosité pubienne fournie.
P5	La pilosité s'étend à la racine de la cuisse et s'allonge vers l'ombilic chez le garçon.

Tableau 2 : Le développement mammaire selon Tanner.

S1	Absence de développement mammaire.
S2	Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole.
S3	La glande mammaire dépasse la surface de l'aréole
S4	Développement maximum du sein (apparition d'un sillon sous mammaire). Saillie de l'aréole et du mamelon sur la glande.
S5	Aspect adulte. Disparition de la saillie de l'aréole.

Figure 1 : Les différents stades du développement pubertaire chez la fille selon Tanner.

(4)

IV. DIAGNOSTIC

A. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic biologique de l'hypogonadisme hypogonadotrope comprend le diagnostic d'hypogonadisme et la preuve que celui-ci est dû à un déficit gonadotrope. L'exploration biologique dépend de l'âge du patient. Elle n'est pas informative durant l'enfance à partir de six mois : en effet, il est généralement admis que l'exploration dynamique de l'axe gonadotrope est interprétable à partir d'un âge osseux supérieur à treize ans (1).

1. En période néonatale

Les nouveau-nés de sexe masculin ayant un hypogonadisme hypogonadotrope ne présentent pas de pic postnatal de sécrétion de FSH, LH et testostérone (9) (10). Rappelons, en effet, que chez le garçon il existe physiologiquement entre le 15^{ème} jour et six mois, une période appelée « mini-puberté » (figure 2), durant laquelle on observe un pic des gonadotrophines de quatre à dix semaines avec une augmentation de la LH, de la FSH et de la testostérone plasmatique.

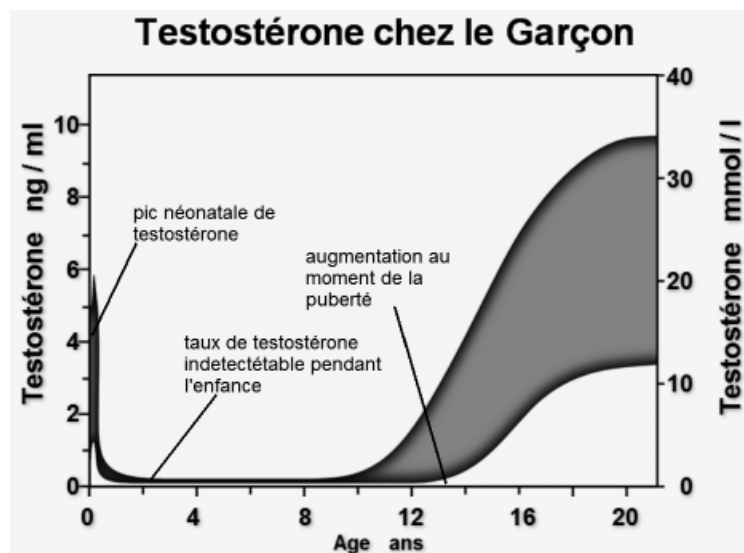


Figure 2 : Evolution physiologique du taux de testostérone chez le garçon.

Chez le nouveau-né de sexe féminin, l'augmentation de la FSH et de la LH est plus modérée mais visible jusqu'à l'âge de deux à trois ans. La mesure des concentrations sériques en œstrogènes n'est pas informative (1) (9).

Par ailleurs, l'absence de réponse au test à la GnRH, dans les deux sexes, pendant les six premiers mois de vie constitue un bon argument pour le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope (9).

2. A l'adolescence et à l'âge adulte

Le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope se fait sur l'association d'un taux de stéroïdes sexuels bas (œstrogènes chez la fille) et d'un taux faible ou anormalement normal de FSH et de LH.

Utilisation d'un test dynamique : le test à la GnRH

La GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone), anciennement appelée LHRH, est une hormone hypothalamique sécrétée de manière pulsatile, qui stimule de façon physiologique la production hypophysaire des gonadotrophines, LH et FSH.

Le test à la GnRH comprend l'injection de 100 microgrammes de GnRH. Une fonction gonadotrope est considérée comme normale si le pic de FSH est multiplié par 1,5, et si le pic de LH est multiplié par 3 par rapport aux taux de base.

Ce test montre classiquement, dans ces situations, une absence d'élévation ou une augmentation insuffisante de la LH et de la FSH. Mais ce test n'est ni suffisamment sensible, ni suffisamment spécifique pour pouvoir porter le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope (1) (11). Cette grande variabilité de la réponse à la GnRH chez les femmes avec HHC explique le peu d'intérêt diagnostique de cette exploration dynamique.

La mesure des peptides ovariens, inhibine B et hormone anti mullérienne (AMH) ne sont pas non plus nécessaire au diagnostic d'HHC féminin en première intention.

Cependant, l'étude de leur sécrétion dans cette situation pathologique a permis de mieux comprendre leur régulation par les gonadotrophines hypophysaires. En cas d'HHC complet, l'inhibine B est souvent indétectable alors que l'AMH est normale pour l'âge (12).

B. DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE

1. IRM de la région hypothalamo-hypophysaire et des bulbes olfactifs

Dans le cadre du bilan diagnostique d'un hypogonadisme hypogonadotrope, le bilan biologique doit être associé à la réalisation d'une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) de la région hypothalamo-hypophysaire pour préciser les malformations associées et éliminer une cause acquise puis de la région des bulbes olfactifs à la recherche d'une hypoplasie des bulbes et/ou des sillons olfactifs orientant alors vers un syndrome de KALLMANN (13). Cet examen est normal chez les patientes avec un HHC isolé, mais il permet d'écarter un processus expansif, infiltratif ou malformatif (comme une dysplasie septo-optique pouvant orienter vers une anomalie du développement) de la région hypothalamo hypophysaire. Par ailleurs, une hypoplasie de l'antéhypophyse, une section de tige, voire une posthypophyse ectopique, orientent vers une anomalie de développement de l'hypophyse dans un contexte d'insuffisance antéhypophysaire globale.

L'IRM réalisée en coupes coronales jointives de 3 mm d'épaisseur en écho de spin pondérées T1 (TR = 500 ms, TE = 12 ms) avec un appareil de 1,5 Tesla apparaît être très sensible : dans une étude portant sur 18 patients atteints du syndrome de KALLMANN (14), elle permet de détecter, dans 100% des cas, des anomalies des voies olfactives (les bulbes olfactifs ne sont jamais visibles, les sillons olfactifs sont de profondeur variable mais toujours mal dessinés). Elle permet aussi d'analyser d'autres structures anatomiques comme la ligne médiane, le corps calleux et le cervelet qui peuvent être anormaux (hypoplasie du corps calleux) dans le syndrome de KALLMANN (14). YOUSEM et al montrent IRM des bulbes olfactifs normale (figure 3) (image de droite) où l'on peut visualiser les bulbes olfactifs (flèches ouvertes), sillons olfactifs (flèches pleines), sinus éthmoïdal (e) et le gyrus rectus (g) (15).

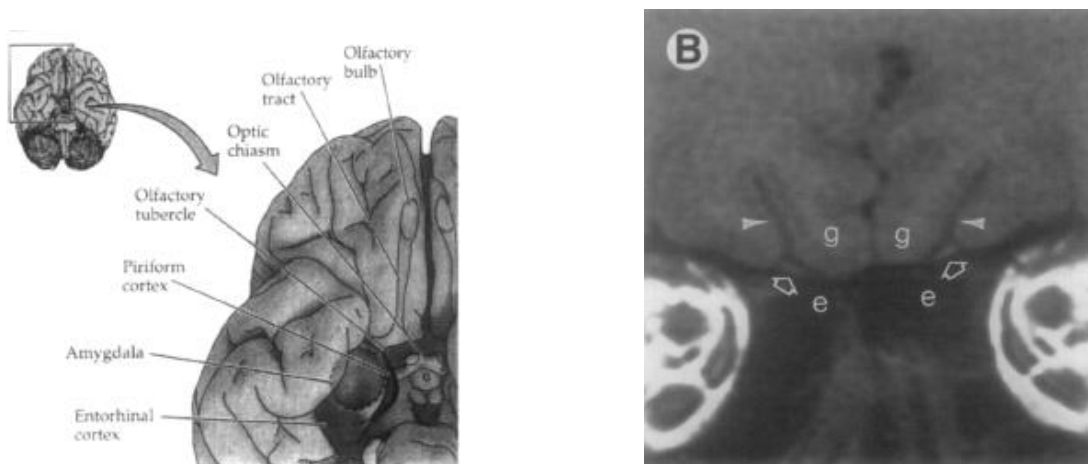


Figure 3 : Schéma anatomique des bulbes et sillons olfactifs (3a) et IRM des bulbes olfactifs normale (3b).

2. Echographie pelvienne

L'échographie pelvienne permet d'évaluer le retentissement ovarien et utérin du déficit en gonadotrophines et en stéroïdes sexuels.

Dans les formes complètes d'HHC non traité, l'utérus est de petite taille (< 3,5 cm de hauteur, taille pré-pubère) (16); l'endomètre est fin, atrophique (<3 mm); les ovaires sont également de petite taille et le nombre de follicules antraux observables dans ces situations est soit diminué (< 5/ovaire), soit nul (17) (18).

Une hauteur utérine plus importante peut s'observer dans les formes partielles : plus la sécrétion d'estrogènes est importante, plus la taille augmente et toujours dans des formes partielles, la surface, le volume et le compte des follicules antraux (CFA) peuvent atteindre un aspect proche de celui des femmes normales en début de phase folliculaire ($2,5 \text{ cm}^2 < \text{surface} < 5,5 \text{ cm}^2$; $3 \text{ cm}^3 < \text{volume} < 10 \text{ cm}^3$ et $5 < \text{CFA} < 12$) (1) (6) (16).

En revanche il n'est pas observé de follicule dominant ni de corps jaune, corroborant l'absence d'ovulation chez ces patientes (5).

3. Ostéodensitométrie

Il est recommandé de réaliser une ostéodensitométrie chez les patientes atteintes d'HHC. En effet, en raison de la carence oestrogénique, ces patientes présentent une déminéralisation osseuse. L'os spongieux vertébral est plus fréquemment atteint que l'os cortical qui est relativement préservé (19) (20).

Une ostéopénie est définie par un Tscore < -1 Déviation standard (DS). Une ostéoporose est définie par un Tscore < -2,5 DS.

C. DIAGNOSTIC OLFACTOMETRIQUE

L'olfactométrie est un examen qui permet la mesure des capacités olfactives d'un sujet, c'est-à-dire des capacités à déterminer les différents paramètres d'une odeur : le paramètre quantitatif (son intensité, sa force), le paramètre qualitatif (sa description comme la référence à un objet odorant connu), et enfin le paramètre temporel (l'évolution dans le temps de son intensité et/ou de sa qualité).

D. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1. En période néonatale

Il n'y a pas de diagnostic différentiel d'un hypogonadisme hypogonadotrope congénital en période néonatale chez la petite fille.

2. A l'adolescence et à l'âge adulte

Les diagnostics différentiels sont un hypogonadisme hypogonadotrope **transitoire ou fonctionnel** (retard pubertaire simple, anorexie mentale, trouble du comportement alimentaire à type d'exclusion des lipides, activité physique intense, maladies chroniques, hypothyroïdie, hypercorticisme), ou **acquis** (tumeurs hypothalamo-hypophysaires, antécédents d'irradiation, de chirurgie ou de traumatisme hypophysaire) (21) (1).

Retard pubertaire simple

Il n'existe pas actuellement de marqueur prédictif en faveur du retard pubertaire simple par rapport au déficit gonadotrope. Néanmoins, en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope, la croissance staturale reste souvent régulière, sans pic pubertaire, alors qu'il y a souvent un ralentissement statural pré pubertaire en cas de retard pubertaire simple, qui se voit plus volontiers chez le garçon (22).

Chez le garçon, le retard pubertaire simple est défini par l'absence de développement des testicules après l'âge de 15 ans. La prévalence du retard pubertaire chez le garçon est d'environ 2% à 14 ans (23). Coutant et al, montre qu'un dosage d'inhibine B ≤ 35 pg/ml a une sensibilité et une spécificité de 100% chez le garçon atteint d'impubérisme complet (défini dans cet article par un volume testiculaire < 3 ml) pour affirmer l'existence d'un HH et réfuter un diagnostic de retard pubertaire simple. La performance du dosage d'AMH est moindre dans cette démarche diagnostique (23).

Chez la fille, le retard pubertaire simple est défini par l'absence de développement mammaire après l'âge de 13 ans. Le retard pubertaire simple est peu fréquent chez la fille : le sex ratio est de une fille pour neuf garçons.

L'insuffisance gonadotrope peut être partielle ; elle explique alors un début de puberté spontanée mais avec une progression insuffisante.

V. PHYSIOPATHOLOGIE

Les avancées récentes en génétique humaine, combinées à l'exploration anatomopathologique et à la recherche expérimentale, ont permis de mieux comprendre l'origine et les causes du déficit gonadotrope congénital.

A partir des travaux initiés au début des années 1990, trois grands mécanismes responsables d'hypogonadisme hypogonadotrope ont été décrits : les anomalies de migration des neurones à GnRH correspondant au syndrome de KALLMANN, les anomalies de développement de l'antéhypophyse et les anomalies fonctionnelles de la commande hypothalamo-hypophysaire (1).

De façon physiologique, les neurones à GnRH migrent de la placode olfactive jusqu'à l'hypothalamus où ils commencent à sécréter la GnRH. Celle-ci stimule les gonadotrophines dans la glande pituitaire afin de produire et sécréter la LH et la FSH. La figure 4 illustre pour chaque mutation identifiée le lieu ou elle exerce son influence dans ce parcours.

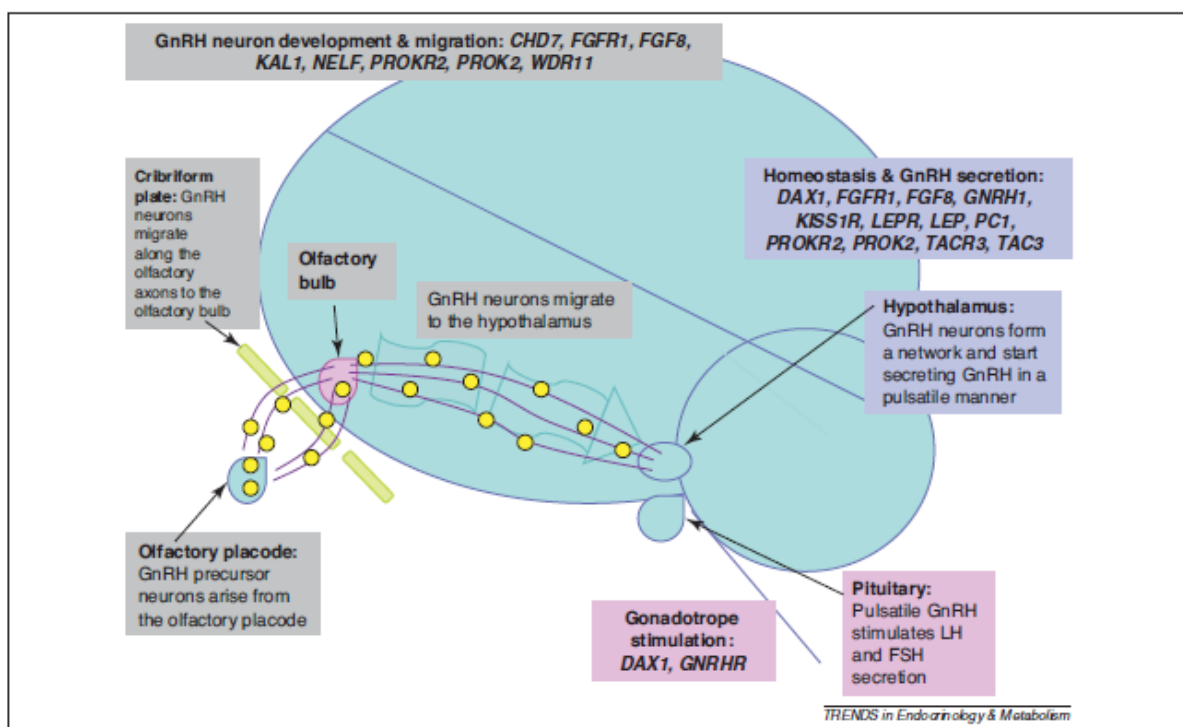


Figure 4 : Représentation schématique du développement et de la migration des neurones à GnRH.

(24)

Néanmoins le mécanisme du déficit gonadotrope reste inexpliqué dans de nombreuses formes syndromiques qui résultent probablement d'anomalies fonctionnelles de la régulation hypothalamique ou du développement des neurones (25).

VI. HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES CONGENITAUX ISOLEES

Lors d'un diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital, les recommandations étaient, jusqu'à très récemment, de suivre un arbre décisionnel pour savoir quel gène étudier, et dans quelle situation.

Cet arbre (Figure 5) a été clairement représenté, en 2010, dans un article de BRI-GAUIILLARD et al (5). La démarche consiste à commencer par distinguer les situations dans lesquelles il existe un trouble de l'olfaction (patientes porteuses d'un syndrome de KALLMANN) de celles où un tel trouble n'existe pas (patientes porteuses d'un hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique).

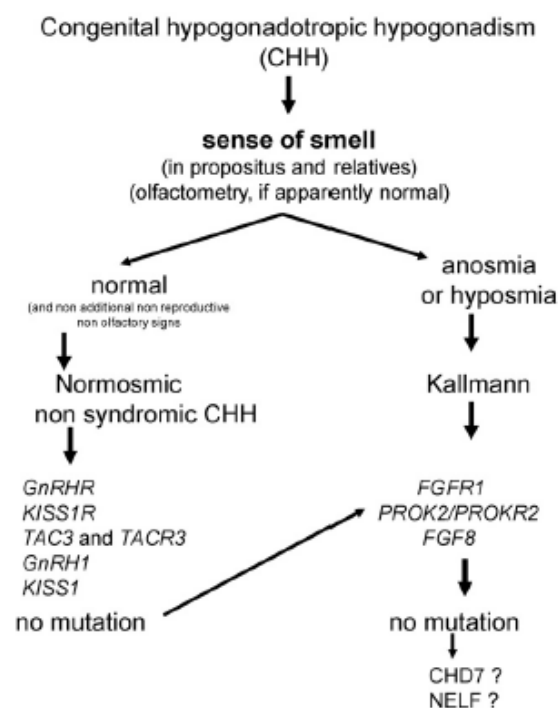


Figure 5 : arbre diagnostique devant un hypogonadisme hypogonadotrope isolé.

(23)

Depuis la réalisation de cet arbre décisionnel, d'autres gènes responsables d'HHC ont été découverts. Nous allons les décrire dans les paragraphes qui suivent.

Ces différents gènes sont reconnus comme pouvant être responsables du phénotype d'hypogonadisme hypogonadotrope dans le cadre d'une transmission monogénique.

Or depuis 2006, afin d'expliquer la variabilité de la relation phénotype-génotype l'hypothèse d'une origine di génique a été évoquée : QUAYNOR et al ont récapitulé les différents digénismes rapportés à ce jour (3).

TABLE 2						
Reported digenic cases and the new cases identified from the present study.						
Patient no.	Sex and phenotype	Gene 1	No. of alleles	Gene 2	No. of Alleles	Study
1	Male, KS	<i>KAL1</i>	1	<i>PROKR2</i>	1	Dode et al. (6)
2	Male, KS	<i>KAL1</i>	1	<i>PROKR2</i>	1	Canto et al. (39)
3	Male, KS	<i>FGFR1</i>	1	<i>NELF</i>	1	Pitteloud et al. (9)
4	Female, nIHH	<i>FGFR1</i>	1	<i>GNRHR</i>	2	Pitteloud et al. (9)
5	Female, KS	<i>PROK2</i>	1	<i>PROKR2</i>	1	Cole et al. (7)
6	Male, nIHH	<i>FGFR1</i>	2 (CPD HET)	<i>FGF8</i>	2 (HMZ)	Falardeau et al. (8)
7	Male, nIHH	<i>FGFR1</i>	1	<i>FGF8</i>	1	Falardeau et al. (8)
8	Female, nIHH	<i>FGFR1</i>	1	<i>GNRHR</i>	2	Raivio et al. (11)
9	Female, nIHH	<i>FGFR1</i>	1	<i>PROKR2</i>	1	Raivio et al. (11)
10	Male, KS	<i>NELF</i>	1	<i>TACR3</i>	1	Xu et al. (12)
11	Female, nIHH	<i>FGFR1</i>	1	<i>KAL1</i>	1	Sykiotis et al. (13)
12	Male, KS	<i>FGFR1</i>	1	<i>FGF8</i>	1	Sykiotis et al. (13)
13	Male, KS	<i>FGFR1</i>	1	<i>NELF</i>	1	Sykiotis et al. (13)
14	Male, KS	<i>KAL1</i>	1	<i>NELF/PROK2</i>	1/1	Case 1 (present study)
15	Male, KS	<i>KAL1</i>	1	<i>TACR3</i>	1	Case 2 (present study)
16	Male, KS	<i>WDR11</i>	1	<i>KAL1</i>	1	Case 5 (present study)
17	Male, nIHH	<i>WDR11</i>	1	<i>KAL1</i>	1	Case 6 (present study)
18	Male, nIHH	<i>WDR11</i>	1	<i>GNRHR</i>	1	Case 7 (present study)

Note: CPD HET = compound heterozygous; HMZ = homozygous; KS = Kallmann syndrome; nIHH = normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism.
Quaynor. Digenic mutations in IHH/KS. *Fertil Steril* 2011.

Figure 6 : Description des mutations digéniques retrouvées dans la littérature.

(3)

A. SYNDROME DE KALLMAN (SK)

Le syndrome de KALLMANN de MORSIER est une pathologie du développement embryonnaire neuronal, caractérisée par l'association d'un hypogonadisme hypogonadotrophique congénital par déficit hypothalamique de sécrétion de gonadolibérine (GnRH), et d'une anosmie ou hyposmie (avec hypoplasie ou aplasie des bulbes olfactifs) (26).

Il est dû à un défaut du développement des bulbes olfactifs, entraînant un défaut de migration des neurones à GnRH à travers la lame criblée de l'éthmoïde (27).

1. Particularités cliniques

Dans le syndrome de KALLMANN, chez la femme, le déficit en gonadotrophines et en œstradiol peut être soit complet, avec une absence complète de développement pubertaire, soit partiel, avec un développement des seins et de la pilosité conservés ; mais, dans la majorité des cas, il y a une anovulation chronique avec aménorrhée (26).

L'anosmie ou l'hyposmie ne sont pas forcément évoquées spontanément par la patiente ; elles doivent être recherchées par l'interrogatoire devant toute aménorrhée primaire avec gonadotrophines non élevées.

Si l'interrogatoire permet souvent de découvrir une anosmie, il ne dépiste qu'imparfaitement une hyposmie. C'est la raison pour laquelle, dans cette éventualité, il faut explorer finement l'olfaction par une olfactométrie et par une IRM des bulbes olfactifs.

Les patientes avec un syndrome de KALLMANN peuvent être atteintes d'anomalies neurologiques ou malformatives, comme des mouvements en miroir (syncinésies d'imitation) ou un syndrome cérébelleux, une épilepsie, des troubles du sommeil, une surdité, des anomalies visuelles (ptosis), des anomalies de la ligne médiane comme une fente labiopalatine, l'existence d'un palais ogival, une agénésie rénale, une agénésie dentaire, une agénésie du cartilage nasal ou encore des malformations osseuses (18) (28) (25).

2. Diagnostic génétique

On retrouve une cause génétique chez seulement 30% des patients (hommes et femmes) atteint du syndrome de KALLMANN (26) (3). Plusieurs modes de transmission de ce syndrome ont été décrits : lié au chromosome X, autosomique dominant, autosomique récessif ou encore di voire oligogénique.

a) *KAL1*

Le premier gène à avoir été identifié est *KAL1*, localisé sur le chromosome X en Xp22.3 (29). La transmission étant récessive, le phénotype est observé chez les hommes. Les femmes étaient, jusqu'alors, considérées uniquement comme conductrices, mais depuis peu la découverte du mode de transmission digénique, fait évoquer la possible participation de ce gène, à l'état hétérozygote, dans le phénotype d'HHC chez les patientes de sexe féminin (30). *KAL1* code pour l'anosmine-1, une glycoprotéine de la matrice extracellulaire impliquée dans la croissance et la migration neuronale (31). L'anosmine-1 étant également exprimée au niveau du cervelet, du mésonéphros, du métanéphros, du noyau oculomoteur et du mésenchyme facial, les mutations de *KAL1* peuvent être également responsables de syncinésies d'imitation et de syndrome cérébelleux, d'agénésies rénales, d'anomalies dentaires, de palais ogival, d'anomalies visuelles et auditives ainsi que d'anomalies de la ligne médiane (32). L'expressivité est variable au sein d'une même famille, elle est exceptionnellement limitée à l'anosmie. A ce jour, il n'a jamais été décrit de mutation de *KAL1* chez un patient masculin n'ayant pas d'anosmie (1).

b) *FGFR1 (anciennement appelé KAL2)*

La transmission de cette mutation apparaît être autosomique dominante (33).

La pénétrance de cette mutation est incomplète et son expressivité sur le phénotype induit peut être variable, notamment au sein d'une même famille (34). On retrouve dans la littérature des mutations du gène *FGFR1* chez 10% des patients (hommes et femmes) ayant un syndrome de KALLMANN (*FGFR1*) (34) et chez 7% des patients ayant un hypogonadisme hypogonadotrope, dit idiopathique (35).

Des mutations de ce gène ont déjà été retrouvées chez des patients ayant une olfaction normale, chez des patients ayant une anosmie isolée, ou chez des patients ayant un simple retard pubertaire, voire même chez des patients ayant un phénotype apparent normal (34) (36) (37). La particularité clinique des mutations du gène *FGFR1* est la fréquence élevée d'anomalies de la ligne médiane et du développement de la face (fente labiopalatine). Il est fréquemment associé à cette mutation des anomalies dentaires, des syncinésies d'imitations et des anomalies des extrémités (33). Récemment il a été décrit dans la littérature que les mutations perte de fonction du gène *FGFR1* pouvaient être associées à des anomalies squelettiques (38). Il a été décrit plusieurs cas (féminins et masculins) de réversibilité du syndrome de KALLMANN, chez des patients avec une mutation identifiée de *FGFR1* (39) (40) .

c) *FGF8*

Des mutations à transmission autosomique dominante du gène Fibroblast Growth Factor 8 (*FGF8*) ont été identifiées dans le syndrome de KALLMANN mais aussi dans des cas d'hypogonadisme hypogonadotrope isolé sans anomalie de l'olfaction (41). En effet, comme pour les mutations du gène *FGFR1*, l'expressivité phénotypique est très variable. Les particularités cliniques des mutations du gène *FGF8* sont les mêmes que lors de mutation du gène *FGFR1* : anomalies de la face et de la ligne médiane, anomalie des extrémités, syncinésies d'imitations et anomalies dentaires (24). Les patients atteints de cette mutation seraient atteints d'une anomalie de l'olfaction dans plus de 60% des cas (24). Ce gène est un des ligands fondamentaux du récepteur *FGFR1* intervenant dans l'ontogénèse de la GnRH (41).

d) *PROK2 et PROKR2.*

Des mutations des gènes de la Prokineticin 2 et du récepteur de la Prokineticin 2 (*PROK2* et *PROKR2*) ont été identifiées dans le syndrome de KALLMANN (42) (45). Ces deux gènes codent pour des protéines qui interviennent dans la signalisation du développement des neurones à GnRH (24). Ces deux gènes sont

devenus des gènes candidats dans l'espèce humaine suite à la découverte d'une agénésie du bulbe olfactif chez les souris invalidées pour ce gène (43). Les mutations de ProK2 ne sont retrouvées qu'à l'état hétérozygote, celles de ProKR2 à l'état homozygote ou hétérozygote. L'expressivité phénotypique de ces mutations est, elle aussi, très variable entraînant majoritairement un syndrome de KALLMANN, mais pouvant aussi se présenter comme un HHI (35). La présentation clinique va de l'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle (44) au syndrome de KALLMANN complet sévère en passant par des formes réversibles (45). Les particularités phénotypiques des mutations de ces gènes sont la possible existence d'une surdité, de syncinésies d'imitation et d'anomalie des extrémités (46).

SARFATI et al montrent que la sévérité du phénotype serait en lien avec le caractère bi allélique de la mutation ; le phénotype serait moins sévère en cas de mutation mono allélique (47). Le mode de transmission de ces mutations est controversé : en effet, dans la littérature, certains parlent de transmission autosomique dominante (1), et d'autres parlent de transmission autosomique récessive (3) (48).

e) NELF

Des mutations hétérozygotes du gène nasal embryonic LHRH factor (NELF) avec transmission autosomique dominante ont également été retrouvées chez des patients ayant un HHC (49). Leur expressivité apparaît à ce jour aussi très variable : ces mutations ont, en effet, été décrites chez des patientes ayant un syndrome de KALLMANN et chez des patientes ayant un HHI (50). NELF code pour une protéine de guidage de la migration des neurones olfactifs et des neurones à GnRH. Le lien causal entre cette mutation et le phénotype n'est, à ce jour, pas démontré : il pourrait s'agir d'un simple polymorphisme (1). En effet aucune délétion hétérozygote dans le gène NELF n'a été décrite ((50).

f) WDR11

Les mutations du gène WDR11, protéine qui interagit avec la transcription d'EMX1 (facteur de transcription qui participe dans le développement des neurones olfactifs) seraient responsable de 3% (51) des hypogonadismes hypogonadotropes isolés (avec ou sans anomalie de l'olfaction). Le mode de transmission retenu des mutations de ce gène serait autosomique dominant (3). Aucune particularité phénotypique n'a été rapportée à ce jour (3) (51).

g) HS6ST1

Les mutations du gène heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 1 (HS6ST1) seraient responsables d'un phénotype d'hypogonadisme hypogonadotrope variable, puisqu'il a été décrit des chez des patients ayant un SK et ou un HHI (52). Les mutations de ce gène seraient responsables de modification des glycosaminoglycanes extracellulaires ce qui entrainerait une anomalie de la migration des neurones à GnRH (53). Le mode de transmission apparaît complexe et n'est pas encore élucidé à ce jour : certains cas familiaux seraient plus évocateurs d'une transmission autosomique récessive, et d'autres d'une transmission autosomique dominante (52). Aucune particularité clinique n'a été rapportée à ce jour dans littérature (52) (53).

h) SEMA3A

Très récemment, des mutations perte de fonction ont été retrouvées dans le gène SEMA3A (Semaphorin 3A) chez des patients ayant un HHC. Ces mutations seraient retrouvées dans 6% des syndromes de KALLMANN (54), expliqué par un défaut de migration des neurones à GnRH (55). Le mode de transmission de ces mutations n'est pas encore bien établi : YOUNG et al évoquent un mode de transmission autosomique dominant (56), non confirmé par l'étude de HANCHATE et al (54). Aucune particularité phénotypique n'a été décrite à ce jour (54) (56).

B. HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE CONGENITAL ISOLE SANS ANOMALIE DE L'OLFACTION ou HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE IDIOPATHIQUE (HHI).

L'ensemble des manifestations cliniques des HHI peuvent être expliquées par le déficit en gonadotrophines et en stéroïdes sexuels ovariens. Dans ces formes, l'olfaction est normale et on ne retrouve pas les signes cliniques pouvant être observés dans les formes syndromiques. Au plan génétique ces formes ont une transmission très majoritairement autosomique récessive.

1. GnRH1 et GnRHR

Un gène candidat naturel était représenté par le gène du peptide GnRH (GNRH1). Cette hypothèse était d'autant plus forte qu'un modèle de souris mutée dans le gène *gnrh1* (la souris *hpg*) présentait un phénotype classique d'HH (57). Ce n'est qu'en 2009 que la première mutation de ce gène a été identifiée chez un homme dans une famille d'origine roumaine (58).

Chez deux patients, une insertion (c.18-19insA) à l'état homozygote dans la séquence correspondant au peptide signal, est responsable d'un décalage du cadre de lecture, de la synthèse d'un peptide aberrant de 42 acides aminés ne contenant pas le décapeptide GnRH, et d'un codon stop prématuré. Les deux parents hétérozygotes pour la mutation avaient un phénotype normal.

Les mutations du gène du récepteur la Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRHR) constituent la première cause génétique d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital normosmique - et non syndromique - à avoir été découverte chez des femmes avec un déficit combiné des deux gonadotrophines (7). Elles sont responsables de 4% des hypogonadismes hypogonadotropes sans anosmie et non syndromique (1) (59). Il n'y a pas de particularité clinique associée ni pour les mutations du gène GnRH1 ni pour celles de son récepteur (24). Il s'agit de mutations « perte de fonction » avec une transmission autosomique récessive (les mutations retrouvées sont soit homozygotes soit des doubles hétérozygotes).

Depuis 1997, de nombreux cas d'HHC associés à des mutations de ce récepteur ont été rapportés chez des femmes avec HHC complet ou partiel (12). Des formes mineures, avec oligoménorrhée ou avec des ovulations et des grossesses spontanées, ont aussi été décrites. La figure 7 résume les mutations portées par ces patientes qui ont été décrites dans la littérature avec la sévérité du déficit gonadotrope qui leur est associé (5). Des cas de réversibilité spontanée ont aussi été décrits dans la littérature (40) (60).

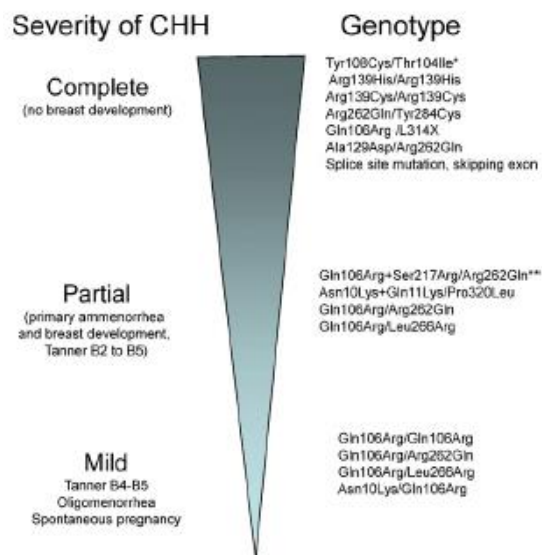


Figure 7 : Relation entre le phénotype et le génotype des femmes atteintes d'HHC dû à des mutations du récepteur de la GnRH.

(5)

2. KISS1 (Kisspeptin) et KISS1R (Kisspeptin 1 receptor anciennement appelé GPR54)

Une approche par cartographie du génome a permis de mettre en évidence un nouveau système neuroendocrinien participant à la régulation hypothalamo-hypophysaire de l'axe gonadotrope. Le gène codant pour le G protein-coupled receptor 54 (GPR54) est situé sur le chromosome 19. Le système est composé d'un récepteur couplé aux protéines G, GPR54 et ses ligands, les kisspeptines. Le couple kisspeptines / GPR54 stimule la sécrétion de LH et FSH par l'intermédiaire de la GnRH. Les mutations du gène KISS1R, dont la transmission se ferait sur un mode autosomique récessif (61), empêche la sécrétion normale de la GnRH.

Elle apparaît, pour le moment être moins fréquente que la mutation du récepteur de la GnRH (62). Il n'y a pas de particularité clinique associée aux mutations du gène KISS1R (24).

Les mutations du gène KISS1 seraient transmises sur un mode autosomique récessif (63). Le gène codant pour la kisspeptin est un facteurs clefs de la sécrétion de GnRH (64). De même que pour KISS1R, il n'y a pas de particularité clinique associée aux mutations de ce gène (24).

3. TAC3 et TACR3

Les mutations des gènes TAC3 et TACR3 (codant pour le gène de la neurokinine B et de son récepteur) représentent 5,2 % des mutations retrouvées chez les patientes présentant un hypogonadisme hypogonadotrope sans anomalie de l'olfaction (65). Elles ont aussi été rapportées chez un patient de sexe masculin ayant un syndrome de KALLMANN mais uniquement en association (digénisme) avec une mutation du gène KAL1 (3). Il n'existe pas de particularité clinique associée aux mutations de ces deux gènes (24). Leur transmission apparaît être autosomique récessive (66). Les mutations de ces gènes empêchent la sécrétion hypothalamique normale de la GnRH. Elles semblent pour l'instant plus rares que les mutations du récepteur de la GnRH (62).

GIANNETTI et al ont montré sur une petite cohorte qu'il apparaît que les patientes ayant des mutations du gène TACR3 présenteraient plutôt un phénotype initial assez sévère, qui s'atténuerait dans le temps (67).

4. β FSH et β LH

Les mutations « perte de fonction » du gène codant pour la sous-unité β de la FSH sont des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites (transmission autosomique récessive) (68) (1). Chez la femme, elle donne un tableau clinique d'hypogonadisme hypogonadotrope complet (avec impubérisme et aménorrhée primaire) (69) (70) et isolated, parfois partiel (avec un développement pubertaire partiel et aménorrhée primaire) (68). Chez l'homme, cette mutation peut donner un tableau clinique d'hypogonadisme hypogonadotrope avec azoospermie (21) ou développement pubertaire normal et azoospermie (71). Dans tous les cas (homme ou femme), le bilan retrouvé n'est pas celui précédemment décrit, il associe un taux d'œstradiol bas avec un taux de FSH effondré mais un taux de LH élevé.

Les mutations hétérozygotes ou homozygotes composites du gène de la sous unité β de la LH sont des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites (transmission autosomique récessive). Chez la femme, elles peuvent être responsables de retard pubertaire et d'aménorrhée primaire ou secondaire chez la femme (71) (72). Chez l'homme, elles peuvent être responsables d'infertilité sans anomalie de la différenciation des organes génitaux externes (71) (70), ou d'un tableau d'hypogonadisme hypogonadotrope avec une spermatogénèse normale (73). Dans tous les cas (homme ou femme), le bilan retrouvé n'est pas celui précédemment décrit, il associe un taux d'œstradiol bas avec un taux de LH effondré mais un taux de FSH élevé.

VII. HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES COMBINES

A. HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES CONGENITAUX ASSOCIES A D'AUTRES DEFICITS ANTEHYPOPHYSAIRES PAR ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT DE L'ANTEHYPOPHYSE.

Le déficit gonadotrope peut être associé à d'autres déficits antéhypophysaires avec ou sans anomalies morphologiques de la région hypothalamo-hypophysaire (une posthypophyse ectopique est l'anomalie la plus fréquente, mais le plus souvent sans anomalie moléculaire mise en évidence).

Plusieurs facteurs de transcription impliqués dans le développement de l'hypophyse ont été identifiés :

1. PROP1

Les mutations du gène Prophet of PIT-1 (PROP1) sont transmises sur un mode autosomique récessif. Elles semblent être les plus fréquentes et associent au déficit gonadotrope, un déficit en GH, TSH, prolactine et en ACTH (ce dernier peut apparaître secondairement) (74) (75). L'âge du début du déficit gonadotrope peut être variable au sein d'une même famille (76) (1).

2. LHX3

Les mutations du gène LIM-homeodomain transcription factor 3 (LHX3) sont transmises sur un mode autosomique récessif. Elles associent un déficit en LH, en FSH, en GH, en TSH et en prolactine. Une limite de la rotation cervicale a été observée chez certains patients (77) (78).

3. LHX4

La première mutation hétérozygote du gène LIM-homeodomain transcription factor 4 (LHX4), dont la transmission est autosomique dominante, a été décrite à partir de l'observation d'une famille présentant un pan hypopituitarisme, une hypoplasie antéhypophysaire, une posthypophyse ectopique, une malformation de CHIARI et une hypoplasie de la selle turcique (79) (80). L'expressivité phénotypique semble variable (81) (78). Les mutations du gène LHX4 sont retrouvées dans moins de 5% des syndromes d'interruption de la tige pituitaire (82).

4. HESX1

Les mutations homozygotes du gène homeobox gene (HESX1), dont la transmission est autosomique récessive, entraînent l'association d'un déficit gonadotrope et d'un déficit en GH, mais aussi, éventuellement, de déficits en LH, FSH, TSH, ACTH et prolactine.

Il peut exister, dans certains cas, une aplasie de l'antéhypophyse, voire une dysplasie septo-optique (83) ou, parfois encore, un colobome irien (84). Les mutations HESX1 sont retrouvées dans moins de 5% des syndromes d'interruption de la tige pituitaire (82).

5. SOX2

Les mutations à l'état hétérozygote du gène Sex-determining Region Y (SRY) box 2 (SOX2), dont la transmission est autosomique dominante, associent un hypogonadisme hypogonadotrope avec éventuellement d'autres déficits antéhypophysaires (GH, TSH et ACTH), une hypoplasie antéhypophysaire, des anomalies oculaires (anophtalmie, microophtalmie, nystagmus, voire hypoplasie du nerf optique), et d'autres atteintes variables, comme une agénésie ou une hypoplasie du corps calleux, des anomalies de l'hippocampe, un hamartome hypothalamique, ou, enfin, une atrésie de l'œsophage (85). Il a récemment été décrit un cas de patiente ayant une mutation sur le gène SOX2 et ne présentant qu'un HHC isolé (86).

6. GLI2

Les mutations hétérozygotes, perte de fonction, ou avec une activité dominant-négatif de GLI2, dont la transmission est autosomique dominante, sont responsables d'atteintes variables au sein d'une même famille avec pan-hypopituitarisme complet ou incomplet, associées à des anomalies de la ligne médiane à des degrés divers : hypoplasie ou aplasie de l'antéhypophyse, hypoplasie du corps calleux, hypoplasie du nerf optique, hypothélorisme, fente labiopalatine, polydactylie post axiale, microcéphalie, retard mental et à l'extrême holoproencéphalie (1) (87).

B. HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES CONGENITAUX ASSOCIES A D'AUTRES ENDOCRINOPATHIES.

Dans cette catégorie d'hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux, l'hypogonadisme est constant, mais il constitue rarement le symptôme principal.

1. DAX1

Les mutations du gène dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia critical region, on chromosome X, gene 1 (DAX1) dont la transmission est récessive liée à l'X, sont responsables d'un hypogonadisme hypogonadotrope, le plus souvent révélé à la puberté et d'une insuffisance surrénale, classiquement par hypoplasie congénitale des surrénales, mais dont le début peut être retardé (1) (88) (89).

Elles sont, chez l'homme, également responsables d'anomalies de la spermatogénèse avec une oligospermie par déficit des cellules de SERTOLI, indépendamment du déficit gonadotrope, rendant l'induction de la spermatogénèse plus difficile (90). Cette symptomatologie est expliquée par le fait que le gène DAX1 est exprimé dans l'hypothalamus, l'hypophyse, les gonades et les surrénales (1). Environ cinquante mutations sont décrites. Les anomalies de DAX1 expliqueraient 2 à 7 % des déficits gonadotropes (25).

2. Leptine et récepteur de la leptine

Les mutations homozygotes du gène de la leptine (LEP), dont la transmission est autosomique récessive, sont responsables d'un hypogonadisme hypogonadotrope congénital associé à une obésité sévère et précoce.

Cette symptomatologie s'explique par le fait que la leptine, qui est une hormone sécrétée à partir du tissu adipeux et de la muqueuse gastrique, régule la prise alimentaire et la dépense énergétique, mais aussi les axes corticotrope, somatotrope et gonadotrope. L'hypothèse relative à la régulation de l'axe gonadotrope impliquerait la participation des kisspeptines (91).

Les mutations homozygotes ou hétérozygotes composites du gène du récepteur de la leptine (LEPR), dont la transmission est également autosomique récessive (92), donnent le même phénotype et seraient retrouvées dans 3% des obésités sévères à début précoce (93).

3. PC1

Deux mutations hétérozygotes composites du gène de la pro hormone convertase 1 (PC1) dont la transmission est autosomique récessive, ont été décrites chez des hommes et des femmes (94) ayant un hypogonadisme hypogonadotrope associé à une obésité sévère et un hypocorticisme (95).

VIII. HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE CONGENITAL SYNDROMIQUE

L'hypogonadisme hypogonadotrope est dit syndromique lorsque le déficit gonadotrope est associé à des atteintes non endocriniennes.

Le déficit gonadotrope est décrit dans plusieurs syndromes dont les plus connus sont le syndrome de PRADER-WILLI, le syndrome de BARDET-BIEL et le syndrome de CHARGE. A la différence des HHC non syndromiques, l'hypogonadisme est rarement le signe d'appel.

A. LE SYNDROME DE PRADER-WILLI

Ce syndrome, dont la prévalence est évaluée entre 1/10 000 à 1/16 000 (96), associe un déficit intellectuel, une petite taille, une hypotonie, une obésité et des troubles du comportement.

Il est dû à une délétion en 15q11-q13 du chromosome paternel (70-75% des cas), une disomie maternelle de la région 15q11-q13 (20-25% des cas), une mutation du centre d'empreinte (2-5% des cas), ou une translocation (1% des cas).

La majorité des patientes présentent un déficit gonadotrope d'intensité variable, dont le mécanisme physiopathologique exact n'est pas connu, mais qui pourrait être d'origine hypothalamique.

B. LE SYNDROME DE BARDET-BIEDL

Ce syndrome (SBB) est une ciliopathie entraînant une atteinte multi viscérale. Il est défini par une combinaison de signes et de symptômes, dont beaucoup ne se manifestent qu'après plusieurs années : obésité, rétinopathie pigmentaire, polydactylie post-axiale, atteinte de la fonction rénale, hypogonadisme et difficultés d'apprentissage.

L'expression clinique est très variable d'un individu à l'autre. Sa prévalence serait de 1/140 000 à 1/160 000 (97). Le mode de transmission est complexe (98).

À ce jour, douze gènes (de BBS1 à BBS12) ont été trouvés impliqués : ils codent pour des protéines en lien avec le développement et la fonction des cils primitifs. L'absence ou le dysfonctionnement de ces protéines entraîne une atteinte des cils de certains organes comme le rein ou l'œil. Mais certains symptômes ne sont cependant pas clairement expliqués par l'atteinte ciliaire. Le diagnostic du SBB est suspecté à partir du tableau clinique puis confirmé par une analyse moléculaire. Il permet un conseil génétique familial et un éventuel diagnostic anténatal.

C. LE SYNDROME DE CHARGE

Le syndrome CHARGE a une prévalence de 1/10 000. Les signes cardinaux sont un colobome, une malformation cardiaque, une atrésie des choanes, un retard de croissance, des anomalies génitales et des malformations des oreilles (99). Un hypogonadisme hypogonadotrope peut être associé.

Une étude a montré une agénésie du bulbe olfactif dans la plupart des syndromes de CHARGE ce qui peut suggérer une anomalie de la migration des neurones (100) comme dans le syndrome de KALLMANN. Des mutations autosomiques dominantes, responsables du syndrome de CHARGE sont détectées dans le gène CHD7 chez plus de 75% des patients testés (99).

Nous retrouvons dans la littérature, jusqu'à 6% de patients avec un hypogonadisme hypogonadotrope isolé (avec ou sans anomalie de l'olfaction), ayant des mutations du gène CHD7 (3) (101) (99).

Un cas de réversibilité de l'hypogonadisme a également été décrit dans la littérature (40).

IX. PRISE EN CHARGE DES HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES CONGENITAUX.

A. EN PERIODE NEONATALE

Chez la petite fille, aucune prise en charge à la naissance n'est nécessaire.

Chez le garçon, le traitement par androgènes doit permettre l'obtention d'une taille de verge normale. Trois injections de 100 mg/m² intramusculaire d'énanthate de testostérone, séparées d'un mois, sont en général suffisantes (102).

Si nous partons du principe que le pic néonatal de gonadotrophines a un rôle physiologique, nous pouvons penser que c'est, en partie, son absence qui explique la difficulté à induire la spermatogénèse à l'âge adulte chez les patients porteurs d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital. C'est ce raisonnement qu'a suivi l'équipe de SKAKKEBAEK qui a traité, en 2002, un nourrisson par LH et FSH recombinantes, de l'âge de 8 mois à l'âge de 13 mois. Ce traitement a permis la normalisation des concentrations de testostérone, de gonadotrophines et d'inhibine B (103).

De même, l'administration sous-cutanée à l'aide d'une pompe de FSH et LH recombinantes à deux nourrissons porteurs d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital, entre 2 et 6 mois de vie, a permis de reproduire le pic postnatal de testostérone, et de peptides gonadiques (104). Il est donc aisé de mimer la physiologie, en normalisant les concentrations de gonadotrophines, de testostérone, et d'hormones sertoliennes, entre la naissance et 4 à 6 mois de vie. Les bénéfices attendus ne seront connus que dans plus de 20 ans, quand viendra le moment d'induire la spermatogénèse de ces patients (25).

B. A L'ADOLESCENCE

Chez les filles, l'induction pubertaire est généralement débutée au moment de l'âge normal de la puberté, ce qui correspond à onze ans d'âge osseux. Un traitement par 17 β œstradiol à faible dose (2 μ g/ jour, soit un dixième de la dose substitutive adulte) peut être proposé, progressivement augmenté, généralement après deux ans de développement mammaire. L'ajout de progestatif au bout de deux ans de traitement (quand l'âge osseux est supérieur à 13 ans), ou dès l'apparition de métrorragies, permet l'obtention de cycles menstruels (105).

L'administration des estrogènes per os ou par voie percutanée est discutée : l'administration de petites doses est plus aisée per os, mais l'application percutanée permet d'éviter le passage hépatique des estrogènes avec les modifications du métabolisme hépatique qu'ils entraînent ; elle est donc utilisée en cas de comorbidités (105) (106).

En cas de mutation du gène de la leptine, un traitement par la leptine recombinante permet, d'une part, la normalisation de l'axe gonadotrope, mais aussi des autres axes influencés par le déficit en leptine et d'autre part, une réduction pondérale.

C. A L'ÂGE ADULTE

Chez la femme, le traitement de référence reste la supplémentation par oestroprogestatifs jusque l'âge physiologique de la ménopause, c'est-à-dire jusqu'à 50-55 ans.

Comme plusieurs cas de réversibilité de l'hypogonadisme hypogonadotrope congénital ont déjà été décrits (60) (40) (39) (107), il faut réaliser des fenêtres thérapeutiques afin de réévaluer l'axe gonadotrope.

La majorité des patientes ayant un hypogonadisme hypogonadotrope congénital et un désir de maternité répondent à un traitement par stimulation de l'ovulation par administration pulsatile de GnRH (108).

Une première particularité concerne les patientes qui sont porteuses d'une mutation bi allélique sur le gène du récepteur à la GnRH. Elles sont, dans la majorité des cas (109) (110), résistantes à l'administration pulsatile de GnRH exogène. Dans ces situations, l'utilisation d'une solution comprenant une association de FSH et de LH permet, en général, une stimulation mono ou multi folliculaire en fonction du traitement réalisé. Cependant, des cas ont été décrits de patients ayant une mutation bi allélique du gène du récepteur à la GnRH et répondant à une stimulation simple par administration pulsatile de GnRH à dose élevée (250ng/kg) (111).

Une seconde particularité concerne les patientes qui sont porteuses d'une mutation de la sous unité β de la FSH. Elles sont toujours résistantes à l'administration pulsatile de GnRH. Dans ces situations, l'utilisation d'injection de FSH exogène permet l'obtention de grossesse (70).

X. CONSEIL GENETIQUE

L'hypogonadisme hypogonadotrope congénital ne nécessite pas de conseil génétique en lui-même, si ce n'est pour informer de la possibilité de sa transmission. Mais un tel conseil doit être donné dans ces situations, selon l'étiologie et les modes de transmission, en raison des anomalies potentiellement associées.

A. SELON L'ETIOLOGIE

Le diagnostic d'un syndrome de KALLMANN chez une femme appelle un conseil génétique à cause de la possibilité de transmission autosomique dominante de mutations. Le risque de transmission à la descendance d'anomalies associées de l'HHC est surtout lié aux mutations autosomiques dominantes comme celles de FGFR1, mais peuvent se voir aussi dans les mutations des gènes ProK2, ProKR2 ou de CHD7. Dans ce contexte, une information doit être donnée avant toute prise en charge dans le cadre d'une procréation médicalement assistée.

Les hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux isolés, sans anomalie de l'olfaction, ont une transmission très majoritairement autosomique récessive. Cette donnée est rassurante au plan du conseil génétique, parce que, d'une part, il n'y a pas, a priori, d'anomalies associées et, parce que, d'autre part, le risque de transmission de la maladie à la descendance est très faible, sauf en cas de consanguinité.

B. SELON LES MODES DE TRANSMISSION

Les garçons seront atteints en cas de transmission liée à l'X (KAL1, DAX1).

Les femmes étaient, jusqu'alors, considérées uniquement comme conductrices ; mais depuis peu, la découverte du mode de transmission di génique, fait évoquer la possible participation de ce gène, à l'état hétérozygote, dans le phénotype d'HHC chez les patientes de sexe féminin (30).

Les femmes conductrices ont, en effet, un risque sur deux d'avoir un garçon atteint. Il faut donc systématiquement rechercher un déficit gonadotrope chez les oncles maternels ou les cousins germains du côté maternel.

En cas de transmission autosomique dominante (FGFR1, FGF8, CHD7, WDR11, et peut-être PROK2, PROKR2, SEMA3A et HS6ST1), il y a un risque sur deux pour la descendance d'être atteint. Toutefois, cette probabilité, est à modérer selon l'expressivité du phénotype.

En cas de transmission autosomique récessive (GnRHR, KISS1R, KISS1, GnRH1, PROK2, PROKR2, TAC3, TACR3, LEP et LEPR), le risque qu'un descendant soit atteint est de 25%. L'analyse familiale débutera par les parents du « propositus » et sera limitée à ses frères et sœurs, sauf en cas de boucles multiples de consanguinité.

C. SELON L'ORIGINE DE LA MUTATION

Lors de la découverte d'une mutation chez un sujet, il est indispensable d'aller rechercher cette mutation chez ses parents. En effet, si celle-ci est retrouvée chez les parents, le risque que les frères et sœurs du « propositus » soient atteints est le risque correspondant au mode de transmission (50% si autosomique dominant, ou 25% si autosomique récessif).

En revanche, si la mutation n'est pas retrouvée chez les parents, il s'agit d'une néo-mutation. Le risque d'atteinte chez les frères et sœurs est alors quasi nul, même s'il n'est pas chiffrable car il dépend du stade auquel la mutation est apparue dans la gonade de l'un des deux parents.

Elle peut toucher une seule cellule (ovocyte ou spermatozoïde) et le risque de récurrence de transmission au cours d'une future grossesse est alors nul.

Ou bien toucher plusieurs cellules, et le risque de récurrence n'est pas nul. Dans cette seconde hypothèse, l'expérience prouve cependant que le risque de récurrence est très faible.

D. DIAGNOSTIC ANTENATAL

Les antécédents d'hypogonadisme hypogonadotrope isolé non syndromique ne justifient pas de diagnostic anténatal. D'une part, parce qu'il n'existe pas, à ce jour, de corrélation phénotype génotype suffisante pour prédire la gravité de l'atteinte et les éventuelles anomalies associées ; d'autre part, parce que l'efficacité du traitement ne pourra être évaluée qu'à l'âge adulte.

L'intérêt d'une prise en charge thérapeutique précoce en début de puberté pour les filles et lors de la mini-puberté pour les garçons n'est pas connu actuellement (1).

AZOULAY et al ont montré, en 2006, dans une étude rétrospective sur les IRM fœtales que les coupes coronales en séquence T2 sont les plus sensibles pour la détection des sillons et des bulbes olfactifs (112).

Les sillons olfactifs apparaissent vers la 16^{ème} semaine de grossesse, soit 18 SA chez le fœtus (113) et sont détectés avec une sensibilité de 90,9% à 100% à partir de 30 semaines d'aménorrhée (SA). Les bulbes olfactifs sont détectés avec une sensibilité de 80% à 90% entre 30 SA et 34 SA.

Par ailleurs, dans les syndromes de KALLMANN liés à l'X, le traitement de l'infertilité des hommes avec des mutations de KAL1 a eu comme effet de générer une descendance féminine, aujourd'hui à l'âge adulte, porteuse « saine » des mutations de KAL1 transmises par leur père. Ces femmes conductrices s'interrogent sur les risques de transmission de la maladie à des enfants de sexe masculin et a une éventuelle prise en charge précoce de la pathologie, qui reste discutée dans la littérature (103) (25). L'absence d'anomalie rénale, fréquente dans cette forme génétique (29) pourra être surveillée.

En revanche les formes syndromiques justifient impérativement un diagnostic anténatal :

- Le syndrome de CHARGE peut être suspecté en anténatal devant l'association d'une cardiopathie, d'une anomalie rénale, d'une fente labio-palatine et d'un hydramnios.
- D'autres signes plus difficiles à visualiser peuvent être évocateurs de ce diagnostic : agénésie des canaux semi circulaires, agénésie des sillons et des bulbes olfactifs (114) et une atrésie de l'œsophage.

Un tel tableau justifie la réalisation d'une amniocentèse à la recherche d'une mutation du gène CHD7.

D'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), le diagnostic prénatal du syndrome de PRADER WILLI doit être proposé devant un syndrome d'immobilisme fœtal du dernier trimestre de la grossesse, associé ou non à un hydramnios. Ce tableau justifie de réaliser l'étude de la région chromosomique 15q11.q13 (locus SPW) par FISH et / ou méthylation.

Le syndrome de BARDET BIEDEL peut enfin, quant à lui, être évoqué en anténatal devant l'association de reins hyperéchogènes et d'une polydactylie post-axiale.

XI. ETUDE

A. OBJECTIFS

Notre étude vise à réaliser un état des lieux de la cohorte de patientes atteintes d'un hypogonadisme hypogonadotrope congénital suivies dans le service d'endocrinologie et médecine de la reproduction du groupe hospitalier de la Pitié Salpêtrière.

Elle vise également, d'une part, à produire une corrélation phénotype / génotype chez les patientes pour lesquelles une mutation a été mise en évidence, et, d'autre part, à mener une analyse critique des pratiques du service vis-à-vis de la prise en charge de ces patientes dans un objectif de progrès.

B. PATIENTES & METHODE

Notre étude est une étude rétrospective portant sur les soixante-quatre patientes ayant été ou étant suivies pour un HHC dans le service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction du Pr Touraine (situé à Necker – Enfants Malades jusqu'en 2006, à la Pitié-Salpêtrière depuis)

Les critères d'inclusion dans notre étude sont les suivants : patient de sexe féminin, âgée de 16 à 55 ans, présentant un hypogonadisme hypogonadotrope congénital.

- L'hypogonadisme hypogonadotrope est défini dans notre étude par l'association d'une aménorrhée primaire avec un taux d'œstradiol bas, et des taux de FSH et LH normaux ou bas.
- L'origine congénitale est définie par l'existence d'une aménorrhée primaire avec développement pubertaire incomplet, et par l'exclusion d'une autre cause d'hypogonadisme : hypogonadisme hypogonadotrope fonctionnel (carence en lipide, pratique excessive d'une activité physique ou BMI inférieur à 18 kg/m²), présence d'un adénome ou d'une tumeur hypophysaire sur l'IRM, autre maladie chronique.

Dans un premier temps, nous avons réalisé **pour les 64 patientes** un recueil complet des données déjà existantes dans le dossier médical depuis la première consultation réalisée.

Nous avons traité les informations suivantes, recueillies lors de la première consultation ou première hospitalisation: l'âge, la taille, le poids, l'origine géographique, le statut marital, les antécédents personnels et familiaux, le stade de développement pubertaire selon TANNER, le statut ovulatoire, le statut de gestité/parité et le parcours éventuel d'aide médical à la procréation. Nous avons enfin effectué la recherche spécifique de signes associés dans les hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux (anomalie rénale, agénésie dentaire, fente labio-palatine, palais ogival, syncinésie d'imitation, pieds creux, ataxie cérébelleuse, anomalies oculaires, anomalies auditives, atrésie des choanes, cardiopathie, signes cliniques en faveur d'une atteinte des autres axes hypophysaires).

En ce qui concerne les explorations biologiques, nous avons noté les résultats des différents dosages hormonaux existants (sur tous les axes hypophysaires) ainsi que la réalisation éventuelle d'un test au GnRH. Un dosage de FSH était considéré bas s'il était $< 3,5$ mUI/ml. Un dosage de LH était considéré bas s'il était $< 2,4$ mUI/ml, enfin un dosage d'œstradiol était considéré bas s'il était < 37 pg/ml. Un test au GnRH était considéré comme positif si le pic de FSH est multiplié par 1,5 et si le pic de LH est multiplié par 3 par rapport aux taux de base.

En ce qui concerne les examens radiologiques, nous avons relevé les résultats de l'IRM hypophysaire et des bulbes olfactifs : les résultats étaient détaillés de manière qualitative. Concernant l'ostéodensitométrie, seul le Tscore a été relevé afin d'homogénéiser les résultats, ainsi une ostéopénie était définie par un Tscore < -1 D.S. et une ostéoporose était définie par un Tscore $< -2,5$ D.S. Ensuite Les normes de l'échographie pelvienne étaient définies comme ce qui suit : Utérus prépubère : HU $< 3,5$ cm, Utérus pubère HU > 6 cm ; $2,5$ cm² $<$ surface ovarienne pubère $< 5,5$ cm² ; 3 cm³ $<$ volume ovarien pubère < 10 cm³ et $5 < CFA$ normal < 12 .

Ensuite nous avons relevé les résultats des examens complémentaires éventuellement réalisés : échographie rénale, panoramique dentaire, fond d'œil ou examen ophtalmique, examen ORL.

Enfin, nous avons noté aussi les résultats qualitatifs d'une éventuelle olfactométrie.

Les mêmes données ont été recueillies après la mise en place du Traitement Hormonal (TH) en précisant la durée d'exposition à ce traitement. Le dernier bilan sanguin a été réalisé après un mois d'arrêt de traitement en cas d'utilisation d'hormones de synthèse, et après 7 à 10 jours d'arrêt en cas d'utilisation d'un Traitement Hormonal Substitutif (THS).

Dans un second temps, nous avons invité par courrier les patientes n'ayant pas eu de consultation « récente » (c'est-à-dire depuis moins d'un an) à reprendre contact avec le service afin d'organiser soit une hospitalisation de jour (HDJ), soit une consultation.

Pour celles qui n'habitaient plus à l'adresse indiquée ou pour celles qui n'avaient pas répondu à notre courrier nous nous sommes attachés à les recontacter, soit au téléphone (pages jaunes), soit via internet (facebook).

Sur les soixante-quatre patientes incluses dans notre étude, ...

- ... douze avaient été revues en consultation dans les six mois qui précédaient le début de l'étude ;
- ... douze sont revenues faire un bilan en hospitalisation de jour ;
- ... huit sont revenues en consultation ;
- .. trois patientes n'ont accepté qu'une consultation téléphonique ;
- ... enfin, vingt-neuf patientes n'habitaient plus à l'adresse indiquée et leur médecin traitant n'avait plus de nouvelles d'elles et ne connaissaient pas leurs nouvelles coordonnées ; elles n'ont pas, non plus, été retrouvées via facebook ou les pages jaunes.

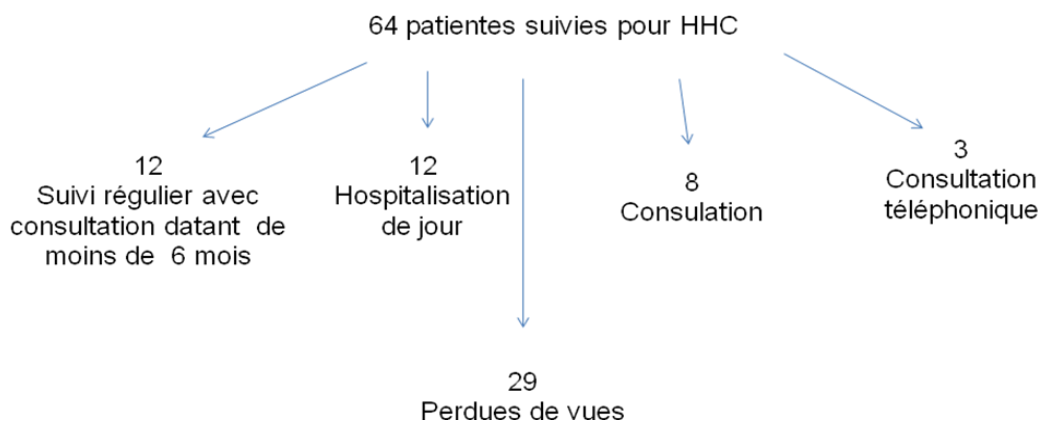


Figure 8 : Résultats du publipostage

Pour les patientes revues en HDJ, nous avons organisé le bilan le plus exhaustif possible, comme détaillé plus haut, comprenant interrogatoire, examen clinique, biologique et radiologique ainsi qu'une prise de sang permettant l'obtention d'une DNAtèque.

Pour les patientes revues en consultation, l'interrogatoire, l'examen clinique et la prise de sang en vue d'une DNAtèque ont également été réalisés. En revanche,

les examens radiologiques manquants étaient prescrits pour une réalisation en externe, et les examens biologiques étaient prescrits en fonction de la prise ou non d'un THS.

Enfin, pour les patientes qui n'ont accepté qu'une consultation téléphonique, seul l'interrogatoire détaillé précédemment a pu être réalisé.

Notre étude, va donc, pour partie, porter sur les 64 patientes, puisque pour chacune d'entre elles nous avons des données déjà « assez riches », issues de leur dossier, et, pour partie, porter sur un sous ensemble de 44 patientes dont nous avons su dire, avec certitude, qu'elles avaient un syndrome de KALLMANN ou un HHI

- Les patientes de notre étude réputées avoir un syndrome de KALLMANN le sont, en effet, sur la base d'une évaluation objective de leur olfaction (anosmie ou hyposmie sur l'olfactométrie, et aplasie / hypoplasie des bulbes olfactifs sur l'IRM des sillons olfactifs).
- Les patientes de notre étude réputées avoir un HHI, le sont sur la base d'une évaluation objective et normale de leur olfaction (olfactométrie normale et/ou présence, taille et aspect normal des bulbes et des sillons olfactifs sur l'IRM).

Les patientes qui n'ont pu avoir une évaluation objective de leur olfaction n'ont été classées dans aucun des deux groupes, même si, bien sûr, elles appartiennent à l'un ou l'autre de ces deux groupes.

C. PRECISIONS RELATIVES A L'ETUDE STATISTIQUE

Compte tenu de la trop petite taille de la population étudiée – puisque notre étude ne porte que sur 64 patientes présentant un hypogonadisme hypogonadotrope congénital -, les critères de validation du test du χ^2 ne sont pas respectés. Nous avons donc utilisé le test de FISCHER pour comparer les effectifs des populations. De même, nous avons utilisé le test de STUDENT pour comparer les moyennes.

Pour mémoire : soit p , la probabilité que la valeur absolue de la différence des proportions entre les deux groupes soit supérieure ou égale à celle de l'échantillon. La différence est considérée comme significative lorsque $p < 0,05$.

D. RESULTATS

1. Description clinique, biologique et radiologique de la population initiale (64 patientes) avant mise en place du traitement

Toute cette partie 1 porte donc sur notre population complète, pour laquelle nous avons, a minima, des données, parfois incomplètes, issues de leur dossier.

Description clinique

1. L'âge

- a. L'âge moyen des patientes de la population initiale, au moment de l'inclusion dans l'étude, est de 33 ans. La plus jeune a 18 ans ; la plus âgée a 57 ans.
- b. L'âge moyen au moment du diagnostic (première consultation) est de 18,3 ans. La plus jeune a 16ans et la plus âgée a 29 ans.

2. Le statut : cinq patientes, soit 7,8 % de notre population, vivaient maritalement lors de leur première consultation dans le service. Cinquante-sept patientes, soit 92,2%, de notre population étaient célibataires. Le statut marital de 2 patientes n'est pas précisé.

3. La taille :

- a. Treize patientes sur 64 avaient déjà atteint leur taille cible au moment du diagnostic, douze la dépassent. Les données étaient manquantes pour les 42 patientes restantes. La taille moyenne des patientes était de 1m64 (calculée sur 38 patientes) pour une taille cible moyenne de 1m61 (calculée sur 31 patientes).
- b. Leur BMI moyen était de 22,72 kg/m² (calculé sur 36 patientes).

4. Le stade pubertaire :

- a. Dix-huit patientes sur soixante-quatre, soit 28,1 % de la population totale, ont eu un développement pubertaire spontané complet et ont donc une forme partielle d'hypogonadisme hypogonadotrope.

- b. Les quarante-six autres patientes, soit 71,9 % de la population totale, ont eu une induction pubertaire par traitement hormonal substitutif et sont considérées comme ayant une forme complète d'hypogonadisme hypogonadotrope.

5. L'existence de malformations associées

- a. Deux patientes avaient été opérées d'une fente labio-palatine.
- b. Une patiente présentait une atrésie des choanes.
- c. Deux patientes présentaient une agénésie dentaire (agénésie d'une canine pour l'une et de 2 prémolaires pour l'autre. Une patiente avait une ectopie rénale droite.
- d. Une patiente avait une anomalie bilatérale congénitale de l'oreille interne n'altérant cependant pas son audition.
- e. Trente-sept patientes ont été examinées à la recherche d'anomalies associées : une patiente avait un palais ogival, une patiente présentait des pieds creux et une avait un syndrome cérébelleux. Aucune syncinésie d'imitation n'a été retrouvée parmi ces 37 patientes.

Description du développement pubertaire des patientes selon TANNER lors de la première consultation dans le service (aucune prise de traitement hormonale jusqu'alors) :

- Vingt-six patientes étaient classées A1 (40%), quatorze étaient classées A2 (22%), cinq étaient classées A3 (8%), cinq étaient classées A4 (8%), douze étaient classées A5 (19%) ; deux données sont manquantes.
- Vingt et une patientes étaient classées P1 (33%), quatorze étaient classées P2 (22%), sept étaient classées P3 (11%), neuf étaient classées P4 (14%), onze étaient classées P5 (17%) ; deux données sont manquantes.
- Vingt-huit patientes étaient classées S1 (44%), dix étaient classées S2 (16%), dix également étaient classées S3 (16%), huit étaient classées S4 (12,5%), six étaient classées S5 (9,5%) ; deux données sont manquantes.

Au sein de la population étudiée, il existait donc, dans la majorité des cas, une homogénéité des stades de développement pubertaire.

Description hormonale

Concernant le bilan hormonal de base et après test à la GnRH :

- Quarante-quatre patientes avaient un bilan de base montrant un taux d'œstradiol ≤ 20 pg/ml avec des taux de FSH et LH inférieurs aux normes.
- Quatre patientes avaient juste eu un dosage de FSH et LH effondrés de base, sans qu'un dosage d'œstradiol n'ait été réalisé.
- Onze patientes n'avaient pas eu de bilan de base avant mise en place du traitement hormonal. Ces patientes avaient bénéficié de la mise en place d'une hormonothérapie sans bilan au préalable par leur médecin ou gynécologue traitant. Les premiers bilans réalisés dans le service au moment du diagnostic étaient donc considérés comme après imprégnation hormonale.

Comparaison de la capacité olfactive, de la réponse au test à la GnRH et du bilan hormonal de base de la population ayant un phénotype d'HHC partiel par rapport à celle ayant un phénotype complet

	SK	HHI	HH congénital sans précision	Test GnRH négatif	Test GnRH positif	Test GnRH non renseigné	Œstradiol de base ≤ 20 pg/ml	Œstradiol de base > 20 pg/ml	Taux de FSH et LH de base < 3,5mUI/ml	Taux de FSH et LH de base compris entre 3,5mUI/ml et 10mUI/ml
Forme partielle - puberté spontanée N= 18	8 (44%)	7 (39%)	3 (17%)	1 (5%)	7 (39%)	10 (55%)	14 (78%)	4 (22%)	13 (72%)	4 (22%)
Forme complète - puberté induite N=46	15 (33%)	14 (30%)	17 (37%)	7 (15%)	16 (35%)	23 (50%)	30 (65%)	2 (4%)	36 (78%)	2 (4%)

Figure 9 : Tableau de comparaison de la capacité olfactive, de la réponse au test à la GnRH et du bilan hormonal de base de la cohorte.

Concernant l'échographie pelvienne :

Quarante-deux patientes sur soixante-quatre ont bénéficié d'une échographie pelvienne avant la mise sous traitement oestroprogestatif.

La hauteur utérine moyenne mesurée était de 3,9 cm (entre 1 et 6,7cm).

L'évaluation du nombre moyen de follicules par ovaire a été difficile à réaliser compte tenu du nombre important de compte rendus dans lesquels un résultat qualitatif plutôt que quantitatif était donné.

Parmi les 29 résultats échographiques exploitables, la moyenne du nombre de follicules antraux (2 à 9 mm) présents sur l'ovaire droit ou gauche était de 1,2.

La surface moyenne de l'ovaire droit était de 2,6 cm² sur les 18 échographies exploitables. La surface moyenne de l'ovaire gauche sur les 21 échographies exploitables est de 2,3 cm².

Concernant les données de l'ostéodensitométrie :

Seize patientes ont bénéficié d'une ostéodensitométrie avant la mise en place du traitement hormonal.

La moyenne du Tscore sur le rachis est de -1,7 D.S. Celle du Tscore sur le col du fémur est de - 1,2 D.S.

Concernant l'imagerie hypophysaire :

Cinquante-huit patientes sur nos soixante-quatre patientes, soit 90% ont eu une IRM hypophysaire.

Cinq patientes (8%) avaient bénéficié d'un scanner de la selle turcique : tous étaient normaux. Une patiente avait bénéficié d'une radiographie de la selle turcique qui était également normale. Ces six patientes avaient eu leur examen radiologique au moment du diagnostic dans les années 1980 et ont été perdues de vue par la suite.

Quarante-neuf patientes (76,5%) avaient une IRM hypophysaire normale. Neuf patientes (14%) avaient une IRM hypophysaire anormale (selle turcique vide pour 4 d'entre-elles, tige pituitaire grêle pour une patiente, présence d'un petit kyste sur la partie postérieure de l'antéhypophyse pour l'une et micro adénome non sécrétant de 4 ou 6 mm pour les deux dernières sans anomalie sur l'étude des 4 autres axes hypophysaires).

Concernant la fonction olfactive :

Trente-six patientes ont eu une IRM des bulbes olfactifs et trente-trois patientes ont eu une olfactométrie. Vingt patientes (31%) ne se plaignaient pas d'anomalie subjective de l'olfaction mais n'ont pas bénéficié d'analyse objective (Elles n'ont donc pas été classées dans un des deux groupes).

Parmi notre population, vingt-trois patientes (36%) ont un syndrome de KALLMANN (confirmé par une hyposmie ou anosmie sur l'olfactométrie et/ou une hypoplasie ou agénésie des bulbes olfactifs sur l'IRM), et vingt et une (33%) ont un hypogonadisme hypogonadotrope congénital isolé, sans anomalie de l'olfaction objectivable (HHI).

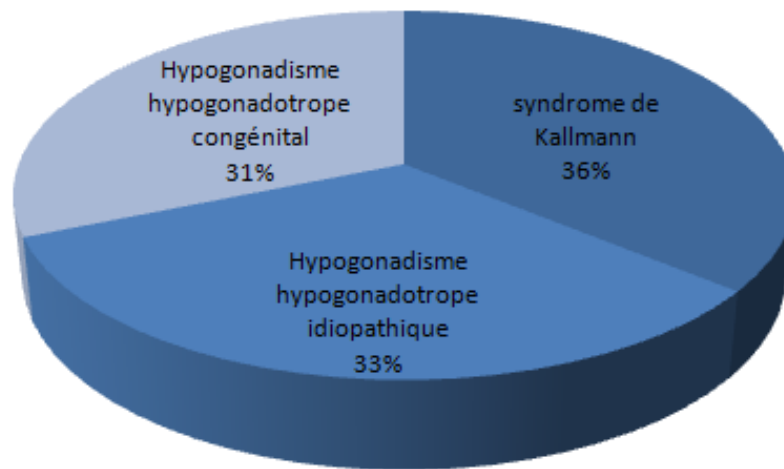


Figure 10 : Répartition du nombre de femmes atteintes d'un hypogonadisme hypogonadotrope isolé avec ou sans anomalie de l'olfaction.

Nous allons donc maintenant, dans la suite de ce document, nous centrer sur l'analyse du sous-ensemble de 44 patientes qui ont, de façon certaine, un syndrome de KALLMANN ou qui sont, toujours de façon certaine, dans le groupe des HHI

2. Description de la population de patientes ayant un syndrome de KALLMANN (23 patientes).

Description clinique

Parmi nos vingt-trois patientes qui ont un syndrome de KALLMANN, deux (9%) avaient des parents consanguins et 6 (26%) avaient des antécédents familiaux pouvant être en rapport avec le syndrome de KALLMANN (hypogonadisme hypogonadotrope isolé, agénésie dentaire, anosmie, retard pubertaire et fente labiopalatine).

L'âge moyen de ces vingt-trois patientes au moment du diagnostic est de 18,1 ans (entre 16 et 29 ans).

Leur poids moyen, toujours au moment du diagnostic, est de 59,7 Kg (entre 38 et 146 kg).

Leur taille moyenne est de 1m61 (entre 1,49 et 1,79 m) comme leur taille cible moyenne (entre 1,48-1,70 m). Le BMI moyen est de 22,94 kg/cm² (entre 16 et 59 kg/m²).

Parmi ces vingt-trois patientes, huit (35%) avaient eu un développement pubertaire spontané, et quinze (65 %) avaient reçu une hormonothérapie pour induire leur puberté.

Les caractéristiques du groupe des huit patientes avec une forme partielle de syndrome de KALLMANN :

- Leur poids moyen au moment du diagnostic est de 72,2 kg (40-146 kg), leur taille moyenne est de 1m 63 (1,51-1,71 m). Leur BMI moyen est donc de 27,6 kg/m² (17-59 kg/m²).
- Leur stade de développement pubertaire selon TANNER, est en moyenne au moment du diagnostic A4,1 P4,1 S2,7 pour un âge moyen de 19,5 ans (17-29 ans).
- Sept parmi les huit patientes sont en aménorrhée primaire ; seule une patiente présente une spanioménorrhée.
- Les huit patientes avaient un taux d'œstradiol moyen de 35 pg/ml (<10-63 pg/ml). Ces taux d'œstradiol parfois normaux étaient tous associés à des taux de FSH et LH inférieurs aux normes. Trois tests à la GnRH ont été positifs parmi les quatre réalisés.
- La hauteur utérine moyenne de ces patientes avant mise sous THS était de 5,2 cm (norme > 6cm).

Six patientes ont bénéficié d'une IRM des bulbes olfactifs montrant une anomalie de ces derniers, et sept ont bénéficié d'une olfactométrie montrant une altération de la fonction olfactive.

Quatre patientes sur les huit ayant un phénotype partiel ont été revues après la mise en place d'un traitement hormonal substitutif :

La durée moyenne de prise du traitement au moment du bilan de contrôle est de 46 mois (6-144 mois).

Lors du nouveau bilan :

- Le BMI moyen du groupe a fortement augmenté sous THS (+33% pour atteindre 36,8kg/m² – entre 22 et 58 kg par m² !). Concrètement ce sont les patientes avec un faible BMI qui sont responsables de cette forte augmentation qui résulte moins d'une augmentation de leur taille que d'une augmentation de leur poids.
- Leur stade de développement pubertaire moyen selon TANNER était A4,5, P4, S3,5 pour un âge moyen de 24 ans (19-28 ans).
- Après arrêt du traitement hormonal comme indiqué dans le paragraphe « Patientes & Méthode », la moyenne du taux d'œstradiol de base était de 22 pg/ml (<10-55 pg/ml) avec des taux de FSH et de LH de base qui restent inférieurs aux normes décrites.
- Aucune réversibilité n'a été objectivée après un arrêt d'un mois de traitement pour les patientes ayant un traitement par hormone de synthèse, ni après un arrêt de dix jours pour les patientes ayant un THS.

Une seule patiente a eu une échographie après traitement et sa hauteur utérine était à 4,7 cm alors que l'utérus n'était pas visualisé initialement.

Les caractéristiques du groupe des quinze patientes ayant une forme complète de syndrome de KALLMANN :

- Leur poids moyen au moment du diagnostic était de 57,25 kg (40-94 kg). Leur taille moyenne était de 1,63 m (1,49-1,79 m). Leur BMI moyen était de 21 kg/m² (16-33 kg/m²).
- Leur stade de développement pubertaire moyen, selon TANNER, au moment du diagnostic était A1,5 P1,7 S1,6 pour un âge moyen de 17,4 ans (16-22 ans).
- Toutes ces patientes...
 - ... étaient en aménorrhée primaire ;
 - ... avaient un œstradiol de base ≤ 20 pg/ml associé à des taux de FSH et LH inférieurs aux normes précédemment citées.

Dix tests à la GnRH avaient été réalisés : sept étaient négatifs, mais trois étaient positifs.

- La hauteur utérine moyenne de ces patientes avant mise sous THS était de 4,06 cm (1-5,8 cm).
- Douze patientes avaient bénéficié d'une IRM des bulbes olfactifs montrant une anomalie de ces derniers et neuf avaient une olfactométrie montrant une altération de l'odorat. Les quinze patientes présentaient une anomalie de l'olfaction.
- Seules, cinq d'entre elles avaient bénéficié d'une ostéodensitométrie avant mise en place du THS. Cet examen montrait un Tscore moyen sur le rachis de -1,7 D.S et un Tscore moyen sur le col du fémur de -1,2 D.S.

Parmi nos quinze patientes, quatorze ont eu un bilan après la mise en place de leur traitement hormonal :

La durée moyenne de prise du THS au moment du bilan de contrôle était de 83 mois (6-156 mois).

Lors du bilan de contrôle :

- Leur BMI moyen a légèrement augmenté (un peu moins de 10 %) pour atteindre 23kg/m², ce qui recouvre une augmentation du poids moyen de 15% (dans toutes les classes de poids) et une augmentation de la taille moyenne de 4% (concentré sur les petites tailles).
- Leur stade de développement pubertaire selon Tanner était en moyenne A4, P4, 1 et S3,5 soit en amélioration pour un âge moyen de 26,9 ans (19-38ans).
- Après arrêt du traitement hormonal comme indiqué dans le paragraphe « patientes et méthodes », le taux d'œstradiol moyen de base était de 24,25 pg/ml (<10-38 pg/ml) avec des taux de FSH et LH inférieurs aux normes précédemment décrites associés.
- Aucune réversibilité n'a été objectivée après un arrêt d'un mois de traitement pour les patientes ayant un traitement par hormone de synthèse, ni après un arrêt de dix jours pour les patientes ayant un THS.
- La hauteur utérine moyenne était de 5,6 cm (4-8 cm). Toutes ont augmenté de taille.

Onze patientes avaient bénéficié d'une ostéodensitométrie après imprégnation hormonale. Celle-ci montrait un Tscore moyen sur le rachis de -2,06 D.S. et un Tscore moyen sur le col du fémur de -1,36 D.S.

3. Description de la population ayant un hypogonadisme hypogonadotrope isolé congénital sans anomalie de l'olfaction - Hypogonadisme hypogonadotrope isolé HHI (21 patientes).

Description clinique

Parmi nos vingt et une patientes ...

- ... une a des parents consanguins et quatre, soit 19%, ont des antécédents familiaux pouvant être en rapport avec un hypogonadisme hypogonadotrope congénital (hypogonadisme hypogonadotrope isolé et retard pubertaire).
- L'âge moyen au diagnostic était de 18,1 ans (16-28 ans).
- Le poids moyen au moment du diagnostic était de 61,4 Kg (48-81 Kg).
- La taille moyenne des patientes était de 1m64 (1,55-1,73 m) pour une taille cible moyenne de 1m62 (1,55-1,72 m). Le BMI moyen était de 22,89 kg/cm² (18-29 Kg/m²).

Parmi nos vingt et une patientes,...

- ... sept, soit un tiers, avaient eu un développement pubertaire spontané (dont deux avec un stade de développement mammaire moins avancé (S1 et S2) que les stades de développement axillaire et pubien (A5 P5 et A4 P4))
- ... et quatorze soit deux tiers avaient un impubérisme complet.

Les caractéristiques du groupe des sept patientes ayant une forme partielle d'HHI :

Leur stade de développement pubertaire selon TANNER est en moyenne au moment du diagnostic A4, 6 P4,6 et S3,3 pour un âge moyen de 17,3 ans (16-21 ans).

Leur poids moyen au moment du diagnostic est de 80 Kg (78-81 Kg). Leur taille moyenne est de 1m69 (1,65-1,73 m). Leur BMI moyen était de 27,9 Kg/m² (27-28,6 Kg/m²).

Toutes sont en aménorrhée primaire.

Ces patientes avaient un taux d'œstradiol moyen de 17,5 pg/ml (<10-21 pg/ml).

- Ces taux d'œstradiol sont, pour cinq d'entre elles, associés à des taux de FSH et LH inférieurs aux normes précédemment décrites.
- Pour deux d'entre elles, le test à la GnRH est positif et pour une troisième le test est négatif. Pour les deux patientes restantes, les taux de FSH et LH de base sont normaux (4,2 mUI/ml et 4 mUI/ml pour la FSH et 2,5 mUI/ml et 2,8 mUI/ml pour la LH), sachant que ces deux patientes n'ont pas eu de test dynamique.

La hauteur utérine moyenne de ces patientes avant mises sous THS est de 3,9 cm (2,5-5,3 cm).

L'ostéodensitométrie réalisée chez seulement trois patientes sur les sept montre un Tscore moyen sur le rachis de -1,88 D.S. et un Tscore moyen sur le col du fémur de -1,2 D.S.

Six patientes sur les sept ont été revues après la mise en place d'un traitement hormonal substitutif :

La durée moyenne de prise du traitement avant le bilan de contrôle était de 40 mois (11-120 mois).

Lors du bilan de contrôle :

- Leur BMI moyen a baissé de 2,5% (27,2 kg/m² ; 23,5-32,4 Kg/m²), résultat qui résulte d'une baisse du poids moyen est de 78,6 kg et d'une stabilisation de la taille moyenne est de 1m70.
- Toutes ont atteint un stade de développement pubertaire selon Tanner A5, P5, S5 soit normal pour un âge moyen de 23 ans (19-28 ans).
- La moyenne du taux d'œstradiol de base est de 42,5 pg/ml (<10-61pg/ml) avec des taux de FSH et de LH de base qui restent inférieurs aux normes précédemment décrites sauf pour les deux patientes dont les dosages des gonadotrophines étaient normaux qui se sont confirmés normaux (FSH > 3,5 mUI/ml et LH > 2,4 mUI/ml). Deux patientes sur cinq ont un test à la GnRH positif.
- Aucune réversibilité n'a été objectivée après un arrêt d'un mois de traitement pour les patientes ayant un traitement par hormone de synthèse, ni après un arrêt de dix jours pour les patientes ayant un THS.

Cinq patientes sur sept ont eu une échographie après traitement et la hauteur utérine moyenne constatée de 4,8 cm (2-6,9cm). Cette situation moyenne cache pour une patiente une hauteur utérine inchangée à 2 cm, alors que les quatre autres ont vu leur hauteur utérine augmenter.

Les ostéodensitométries réalisées chez quatre patientes sur les sept montrent après imprégnation en THS, un Tscore moyen sur le rachis de -1,15 D.S. soit 0,912 g/cm² et un Tscore moyen sur le col du fémur de -1,85 D.S. soit 0,649 g/cm².

Les caractéristiques du groupe des quatorze patientes ayant une forme complète d'HHI :

Leur stade de développement pubertaire selon TANNER est en moyenne au moment du diagnostic A1,5, P2,1 S1,8 pour un âge moyen de 18,6 ans (16-28 ans).

Leur poids moyen au moment du diagnostic est de 56,3 Kg (47-62 Kg). Leur taille moyenne est de 1,62 m (1,52-1,69 m). Leur BMI moyen est de 21,5 Kg/m² (18-29 Kg/m²).

Toutes ces patientes sont en aménorrhée primaire et toutes ont un taux d'œstradiol de base moyen à 23 pg/ml (1-52 pg/ml) associé à des taux de FSH et LH inférieurs aux normes précédemment décrites. Cinq tests à la GnRH ont été réalisés : tous sont négatifs.

La hauteur utérine moyenne de ces patientes avant mise sous THS est de 3,9 cm (2-7cm).

Seulement trois d'entre elles ont bénéficié d'une ostéodensitométrie avant mise en place du THS. Celles-ci montraient un Tscore moyen sur le rachis de -3,2 D.S. et un Tscore moyen sur le col du fémur de -1,7 D.S.

Parmi les quatorze patientes ayant une forme complète d'HHI, douze ont eu un bilan après la mise en place de leur traitement hormonal :

La durée moyenne de prise du THS au moment du bilan de contrôle est de 102 mois (12-264 mois).

Lors du bilan de contrôle :

- Leur BMI moyen a augmenté sensiblement de 8,5% (23,3 kg/m²) du fait d'une augmentation réelle du poids moyen (+17,5%).
- Leur stade de développement pubertaire est en moyenne A4,1, P4,4 et S4,2 soit satisfaisant pour un âge moyen de 33 ans (21-49 ans).
- Le taux d'œstradiol moyen de base est de 24,5 pg/ml (<10-58 pg/ml) avec des taux de FSH et LH associés inférieurs aux normes précédemment décrites sauf pour deux d'entre elles qui présentent un taux de FSH et LH normaux (4,4mUI/ml et 4,3mUI/ml pour la FSH et 1,7mUI/ml et 3mUI/ml pour la LH). Ces deux dernières ont un test à la GnRH positif. Le test à la GnRH est d'ailleurs, au total, positif pour sept patientes sur douze (58%).
- Aucune réversibilité n'a été objectivée après un arrêt d'un mois de traitement pour les patientes ayant un traitement par hormone de synthèse, ni après un arrêt de dix jours pour les patientes ayant un THS.

La hauteur utérine moyenne est de 6,2 cm (3-8,5 cm).

L'ostéodensitométrie réalisée chez 8 des 14 patientes montre un Tscore moyen sur le rachis de -1,59 D.S. soit 0,425 g/cm² et un Tscore moyen sur le col du fémur de -0,95 D.S. soit 0,478g/cm².

4. Comparaison des patientes porteuses d'un SK et des patientes ayant un HHI

	Forme complète de SK (n=15)	Forme complète HHI (n=14)	P	Forme incomplète SK (n=8)	Forme incomplète HHI (n=7)	p
Age moyen (année)	18,1	18,6	NS	19,5	17,3	NS
BMI moyen (kg/m ²)	22,9	21,5	NS	27,6	27,9	NS
Aménorrhée primaire	14	14	NS	7	7	NS
Stade de développement de la pilosité axillaire avant THS selon Tanner	1,5	1,5	NS	4,1	4,6	NS
Stade de développement de la pilosité pubienne avant THS selon Tanner	1,7	2,1	NS	4,1	4,6	NS
Stade de développement mammaire avant THS selon Tanner	1,6	1,8	NS	2,7	3,3	NS
Taux moyen d'œstradiol (pg/ml) avant mise sous THS	<20	23	NS	35	17,5	=0,10 NS
Nombres de Test à la GnRH positifs	3 (10 patientes)	0 (5 patientes)	=0,51 NS	3 (4 patientes)	2 (3 patientes)	NS
Hauteur utérine moyenne en cm avant imprégnation en THS	4,1	3,9	NS	5,2	3,9	NS
Tscore moyen (D.S.) sur le rachis avant THS	-1,7 (5 patientes)	-3,18 (3 patientes)	=0,25 NS	-0,29 (2 patientes)	-1,88 (3 patientes)	=0,15 NS
Tscore moyen (D.S.) sur le col du fémur avant THS	-1,18 (5 patientes)	-1,75 (3 patientes)	=0,6 NS	0,39 (2 patientes)	-1,2	0,2<p<0,5 NS

	Forme complète de SK (n=15)	Forme complète HHI (n=14)	P	Forme incomplète SK (n=8)	Forme incomplète HHI (n=7)	p
Nombre de patientes revues après introduction du THS	14 (93%)	14 (100%)	=1 NS	4 (50%)	6 (86%)	=0,28 NS
Age moyen au moment du nouveau bilan	26,9 ans	33 ans	NS	24 ans	23 ans	NS
Durée moyenne de prise du THS en mois	65	102	NS	46	40	NS
Stade de développement pilosité axillaire Après THS selon Tanner	4,07 (13 patientes)	4,14 (13 patientes)	=0,9 NS	4,5 (4 patientes)	5 (6 patientes)	0,2<p<0,3 NS
Stade de développement de la pilosité pubienne après THS selon Tanner	4,15 (13 patientes)	4,35 (13 patientes)	0,2<p<0,9 NS	4 (4 patientes)	5 (6 patientes)	0,05<p<0,1 NS
Stade de développement mammaire après THS selon Tanner	3,64 (13 patientes)	4,21 (13 patientes)	0,2<p<0,3 NS	3,5 (4 patientes)	5 (6 patientes)	=0,02 S
Taux moyen d'œstradiol (pg/ml) après imprégnation hormonale	24,25	24,5	NS	22,04 (4 patientes)	42,5 (6 patientes)	0,2<p<0,3 NS
Hauteur utérine moyenne en cm après imprégnation en THS	5,6	6,2	NS	5,6	4,8	NS
Tscore moyen (D.S.) sur le rachis après THS	-2,06 (10 patientes)	-1,59 (8 patientes)	0,4<p<0,5 NS	-1,21 (2 patientes)	-1,15 (4 patientes)	=1 NS
Tscore moyen (D.S.) sur le col du fémur après THS	-1,356 (11 patientes)	-0,689 (7 patientes)	0,2<p<0,3 NS	-0,105 (2 patientes)	-1,855 (4 patientes)	=0,3 NS

NS : Non Significatif, S : Significatif

Figure 11 : Tableau de comparaison phénotypique entre les patientes ayant un SK et celles ayant un HHI.

5. Comparaison des populations avant et après imprégnation en hormones substitutives

	Avant mise en place du traitement hormonal	Après imprégnation en hormones substitutives	P
A SK complet	1,5 (14 patientes)	4,07 (13 patientes)	P<0,001 (12 patientes) S
P SK complet	1,7 (14 patientes)	4,15 (13 patientes)	P<0,001 (12 patientes) S
S SK complet	1,78 (14 patientes)	3,64 (13 patientes)	p=0,02 (12 patientes) S
HU (cm) SK complet	4,2 (9 patientes)	5,4 (14 patientes)	0,05<p<0,1 (8 patientes) NS
A SK partiel	4,1 (7 patientes)	4,5 (4 patientes)	0,5<p<0,9 (3 patientes) NS
P SK Partiel	4,1 (7 patientes)	4 (4 patientes)	0,5<p<0,9 (3 patientes) NS
S SK Partiel	2,7 (7 patientes)	3,5 (4 patientes)	0,3<p<0,5 (3 patientes) NS
HU (cm) SK partiel	5,3 (5 patientes)	5,6 (2 patientes)	0,5<p<0,9 (échantillons indépendants) NS
A HHI complet	1,5 (14 patientes)	4,14 (13 patientes)	P<0,001 (14 patientes) S
P HHI complet	2,1 (14 patientes)	4,35 (14 patientes)	P<0,001 (14 patientes) S
S HHI complet	1,8 (14 patientes)	4,21 (14 patientes)	P<0,001 (14 patientes) S
HU (cm) HHI complet	3,9 (10 patientes)	6,2 (9 patientes)	P=0,05 (6 patientes) S
A HHI partiel	4,6 (7 patientes)	5 (5 patientes)	0,1<p<0,2 (5 patientes) NS
P HHI partiel	4,6 (7 patientes)	5 (5 patientes)	0,1<p<0,2 (5 patientes) NS
S HHI partiel	3,3 (7 patientes)	5 (5 patientes)	0,1<p<0,2 (5 patientes) NS
HU (cm) HHI partiel	3,9 (7 patientes)	4,8 (5 patientes)	0,3<p<0,5 (5 patientes) NS

A : stade de développement de la pilosité axillaire selon Tanner, P : stade de développement de la pilosité pubienne selon Tanner, S : stade de développement mammaire selon Tanner, HU Hauteur utérine. S : Significatif, NS : Non significatif.

Figure 12 : Tableau de comparaison des patientes de la cohorte avant et après imprégnation en Hormones Substitutives.

6. Fragments de résultats issus de la recherche génétique

Nous avons pu, pour 38 des 64 femmes de notre cohorte initiale, lancer un travail de recherche génétique exhaustive sur les 15 gènes connus aujourd'hui comme susceptibles d'être impliqués dans l'hypogonadisme hypogonadotrope congénital : KAL1, FGFR1, PROK2, PROKR2, TAC3, TACR3, KISS1, KISS1R, FGF8, CHD7, GnRHR, GnRH1, SEMA3A, HS6ST1 et WDR11. A ce jour, nous avons eu huit retours dont un montre une suspicion de mutation du gène SEMA3A, non confirmée, et ne pouvant donc être exploitable dans ce travail.

Par ailleurs, il y a quelques années, cinq des patientes de la cohorte avaient bénéficié d'une recherche génétique non exhaustive mais ciblée en fonction de leur phénotype. Aucune de ces cinq patientes ne figure parmi les huit pour lesquelles nous venons de recevoir le résultat du travail exhaustif de recherche génétique.

Les éléments qui suivent, portent donc sur 7+5 patientes, soit 12 patientes que nous appellerons Z1 à Z12.

a. Patientes porteuses d'une mutation sur le gène FGFR1

Quatre patientes (Z1, Z2, Z3, Z4) de notre population présentent une mutation hétérozygote sur le gène FGFR1. Deux d'entre elles sont sœurs (Z3 et Z4).

La moyenne d'âge de ces quatre patientes, au moment du diagnostic, était de 17,5 ans (16-22 ans).

Avant toute prise de THS, le BMI moyen était de 23,9 kg/m² (19-28,6 Kg/m²). La taille moyenne était de 1,6 m (1,53m-1,73m) pour une taille cible de 1,65 m (1,6m-1,7m).

Le bilan réalisé au moment du diagnostic (soit pour un âge moyen de 17,5 ans) montrait en moyenne une FSH de base à 0,55 mUI/ml (<0,1-1,2mUI/ml), une LH de base à 0,325 mUI/ml (<0,1-0,6 mUI/ml) et un œstradiol de base à 10,6 pg/ml (10-12 pg/ml). Il n'a pas été retrouvé d'anomalie des autres axes hypophysaires (recherché pour 3 des 4 patientes).

Aucune récupération de la fonction gonadotrope n'a été visualisée après arrêt de l'imprégnation en Hormones substitutive selon les modalités précédemment décrites.

Plus précisément :

- Z1 présente une mutation hétérozygote W4X du gène FGFR1, entraînant la présence d'un codon stop en début du gène FGFR1.
 - D'un point de vue clinique, cette patiente présente un impubérisme complet et son développement pubertaire a dû être induit.
 - Elle présente, par ailleurs, une anosmie (confirmée par l'olfactométrie et une agénésie bilatérale des bulbes olfactifs sur l'IRM des bulbes olfactifs), sans anomalie morphologique associée (l'échographie rénale et le panoramique dentaire ont bien été réalisés, mais, en revanche, il n'a pas été recherché de pied creux ou de palais ogival, ni conduit d'examen neurologique).
 - Son IRM hypophysaire est normale.

- Z2 présente une mutation hétérozygote (V668L) du gène FGFR1.
 - D'un point de vue clinique, elle présente l'association d'un impubérisme complet, d'une fente labiopalatine, de l'agénésie d'une canine et d'une anosmie. Mais ni l'échographie rénale, ni l'examen neurologique n'ont été réalisés.
 - L'IRM des bulbes olfactifs retrouve un aspect filiforme des bulbes. L'olfactométrie montre une anosmie. L'IRM hypophysaire est normale.
 - D'un point de vue biologique, le test à la GnRH est négatif.

- Les deux sœurs (Z3 et Z4) présentent la même mutation hétérozygote du gène FGFR1 (IVS12-2A>G) entraînant un épissage anormal de l'exon 13 et donc suspecté comme étant délétère. En revanche, elles ne présentent pas le même tableau clinique :
 - Z3 présente un impubérisme complet associé à une hyposmie clinique sans anomalie morphologique associée (l'échographie rénale et l'examen neurologique ont été réalisés ; en revanche, pas le panoramique dentaire).

L'IRM hypophysaire montre simplement un petit kyste de la partie postérieure de l'antéhypophyse et l'IRM des bulbes olfactifs montrait une hypoplasie majeure bilatérale des bulbes.

L'ostéodensitométrie, réalisée avant la mise sous hormonothérapie substitutive, retrouve une ostéoporose rachidienne, fémorale et sur la hanche totale (Tscore respectifs à -3,71 D.S.; -3,4 D.S. ; -3,24 D.S.).

- Z4 présente un développement pubertaire spontanément débuté à l'âge de 12 ans ; à 16 ans, lors du diagnostic, elle était A4P4S4.

Elle ne présente aucune plainte fonctionnelle en dehors d'une aménorrhée primaire. En revanche, ni l'échographie rénale, ni le panoramique dentaire n'ont été réalisés. Le test à la GnRH a été réalisé et est positif.

L'IRM hypophysaire et celle des bulbes olfactifs sont normales. L'ostéodensitométrie, qui a été réalisée avant la mise de Z4 sous THS, présente une ostéopénie (Tscore -1,47 D.S.).

b. Patientes porteuses d'une mutation sur le gène RGnRH

Quatre autres patientes parmi les douze pour lesquelles nous disposons de résultats de recherche clinique (Z5, Z6, Z7, Z8) sont porteuses d'une mutation hétérozygote du gène RGnRH.

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 18,25 ans (17-20 ans).

La moyenne des BMI avant la mise sous THS, comme après la mise sous THS, est de 21,5 kg/m² (21,3 – 21,7 Kg/m²).

Parmi ces quatre patientes :

- Z5 présente une mutation hétérozygote du gène RGnRH (non précisée).
 - D'un point de vue clinique, elle présente un développement mammaire spontané, associé à une absence de développement de la pilosité axillaire et pubienne, ainsi qu'une aménorrhée primaire. Au moment du diagnostic, à l'âge de 17 ans, elle est au stade de développement pubertaire (selon Tanner) A1P1S4.
 - Elle ne se plaint pas de trouble olfactif et ne présente pas d'anomalie morphologique associée (mais ni l'échographie rénale, ni le panoramique dentaire, ni l'examen neurologique n'ont été réalisés).
 - Z5 n'a pas eu d'étude objective de son olfaction. Elle n'a pas, non plus, bénéficié d'échographie pelvienne avant l'instauration d'un traitement par hormone de synthèse.

- En revanche le bilan réalisé après 240 mois de traitement montre :
 - Une hauteur utérine à 5,6 cm proche de la norme et des ovaires de surface proches de la norme (OD = 3cm², OG= 2,3 cm²) avec un compte de follicules antraux encore abaissé (OD= 5, OG=2).
 - Une ostéoporose sur le rachis (Tscore à -3,31 D.S.) et une ostéopénie sur le fémur (Tscore à -2,46 D.S.) sur l'ostéodensitométrie.
- Z6 présente deux mutations hétérozygotes du gène GnRHR p.R139H (c.416>A) de l'exon 1 et p.Q106R (c.317A>G) de l'exon 1.
 - D'un point de vue clinique, elle présente un développement de la pilosité pubienne spontané, associé à une absence de développement de la pilosité axillaire et mammaire ainsi qu'une aménorrhée primaire. Elle est au stade de développement pubertaire (selon Tanner) A2P4S1 à l'âge de 18 ans au moment du diagnostic.
 - Z6 a une ectopie rénale droite, le panoramique dentaire n'ayant pas été réalisé.
 - Elle ne se plaint pas de trouble olfactif et son olfactométrie est normale ; par contre, elle n'a pas réalisé d'IRM des bulbes olfactifs. Son IRM hypophysaire est normale.
 - Z6 a eu une échographie pelvienne avant la mise sous HS, qui montre des ovaires de taille pré-pubère, sans follicule individualisable, ainsi qu'une hauteur utérine < 3,5 cm, soit inférieure à la norme chez la femme adulte.
 - Le bilan réalisé après 126 mois d'imprégnation en THS montre :
 - Une HU normale à 7 cm, et des ovaires de taille inférieure à la norme décrite plus haut (OD = 1,9 cm² et OG = 1,02 cm²) avec un CFA abaissé par rapport à la norme (OD = 4 et OG = 1).
 - Une ostéodensitométrie normale sur le rachis (Tscore +0,943 D.S.), comme sur le fémur (Tscore à +0,776 D.S.).

- Z7 présente une mutation hétérozygote du gène GnRHR p.Q106R (c.317A>G) de l'exon 1 associé à une mutation hétérozygote du gène TACR3 p.W275X (c.824G>A) de l'exon 3 :
 - L'HHC a été diagnostiqué sur une aménorrhée primaire avec retard pubertaire ; il convient toutefois de noter un développement de la pilosité pubienne spontanée (A2P4S1 à l'âge de 20 ans, au moment du diagnostic).
 - Elle ne présente pas d'anomalie morphologique associée mais ni l'échographie rénale, ni le panoramique dentaire, ni l'examen neurologique n'ont été réalisés.
 - D'un point de vue radiologique, ses IRM hypophysaire et des bulbes olfactifs sont normales.
 - Z7 a réalisé une échographie pelvienne avant la mise sous HS et elle montre des ovaires de taille pré-pubère sans follicule individualisable ainsi qu'une hauteur utérine inférieure à 3,5 cm, c'est à dire inférieure à la norme chez la femme adulte.
 - Le bilan réalisé après une imprégnation hormonale de 18 mois montre :
 - Une HU normale à 6cm, des surfaces ovariennes à 0,9 cm² pour OD et 3 cm² pour OG avec « quelques » follicules antraux sur chacun des ovaires.
 - Une ostéodensitométrie avec une ostéoporose sur le rachis (Tscore à -3,81 D.S.) et une ostéopénie sur le fémur (Tscore à -1,45 D.S.).

- Z8 présente une mutation du gène GnRHR d'une insertion hétérozygote dans l'exon 1 associé à une mutation hétérozygote du même gène p.Q106R (c.317A>G)
 - D'un point de vue clinique, elle présente un impubérisme complet, associé à une aménorrhée primaire et est, au moment du diagnostic, à l'âge de 18 ans, au stade de développement pubertaire (selon Tanner) A1P1S1.
 - Z8 n'a pas eu d'étude objective de son olfaction.
 - Z8 n'a bénéficié ni d'échographie pelvienne, ni d'ostéodensitométrie.

c. Patientes porteuses d'une « mutation » du gène CHD7

Une variation de séquence du gène CHD7 a été retrouvée chez deux patientes de notre population (Z9 et Z10).

- Z9 présente une variation faux-sens de séquence hétérozygote du gène CHD7 p.M340V (c.1018A>G).
 - D'un point de vue clinique, elle présente, au moment du diagnostic, à l'âge de 17 ans, un impubérisme complet.
 - Elle ne présente pas d'anomalie morphologique associée : le panoramique dentaire est normal mais l'échographie rénale, le scanner des rochers et les examens ophtalmique et neurologique n'ont pas été réalisés. Elle ne se plaint pas de trouble olfactif... même s'il est retrouvé sur l'olfactométrie un trouble qualitatif de l'olfaction.
 - Son IRM hypophysaire et celle des bulbes olfactifs sont normales.
 - Avant la mise sous HS :
 - L'échographie pelvienne montre une HU à 5 cm, des ovaires non visualisables ;
 - L'ostéodensitométrie montre une ostéoporose sur le rachis (Tscore -3,5 D.S.) et une ostéopénie sur le col du fémur (Tscore -2 D.S.).
 - Après une imprégnation de 156 mois en HS :
 - Le test à la GnRH est négatif ;
 - L'échographie est en amélioration : elle montre une HU à 5,5 cm, des ovaires de surface légèrement inférieure à la norme (OD = 2,2 cm² et OG = 2,5 cm²) avec un CFA normal (OD=8 et OG = 10)
 - L'ostéodensitométrie, en revanche, montre une aggravation de l'ostéoporose sur le rachis (Tscore -4,3 D.S.) et une ostéopénie sur le col du fémur (Tscore -1,9 D.S.)

- Z10 présente la même variation faux-sens de séquence hétérozygote du gène CHD7 p.M340V (c.1018A>G) associée à une mutation hétérozygote du gène KISS1R p.S262L (c.785C>T).
 - D'un point de vue clinique, elle présente également un impubérisme complet pour lequel elle a été mise sous hormones de synthèse à l'âge de 15 ans. Au moment de son diagnostic, fait à 23 ans, son développement pubertaire, selon TANNER, est alors A2P4S4.
 - Elle ne se plaint pas de trouble olfactif et ne présente pas d'anomalie morphologique associée : le scanner des rochers et l'examen ophtalmique n'ont cependant pas été réalisés. En revanche, l'échographie rénale, le panoramique dentaire et l'examen neurologique sont normaux. Son olfactométrie est également normale.
 - Son IRM hypophysaire montre une post-hypophyse ectopique et une tige pituitaire grêle ; quant à l'IRM des bulbes olfactifs, elle ne montre pas d'anomalie.
 - Avant la mise sous HS :
 - L'échographie pelvienne montre une HU à 5 cm, des surfaces ovariennes inférieures aux normes (OD = 2 cm² et OG = 1,6 cm²), le CFA n'avait pas été réalisé.
 - L'ostéodensitométrie n'a pas été réalisée.
 - Après une imprégnation de 264 mois en HS :
 - Le test à la GnRH est négatif
 - L'échographie est stable
 - L'ostéodensitométrie est normale sur le rachis (Tscore -0,91 D.S.) et sur le col du fémur (Tscore -0,99 D.S.)

d. Patientes porteuses d'une mutation du gène PROKR2

Enfin, deux patientes (Z11 et Z12) sont porteuses d'une mutation sur le gène PROKR2.

- Z11 a des parents consanguins (cousins germains) et la mutation retrouvée chez elle et chez son frère est bi-allélique homozygote Pro 290 Ser du gène PROKR2.
 - A l'examen clinique, elle présente un impubérisme complet à l'âge de 24 ans. Il n'a pas été retrouvé d'anomalie morphologique en dehors d'un daltonisme et d'une anosmie : le panoramique dentaire et l'examen neurologique sont normaux ; mais l'échographie rénale n'a pas été réalisée.
 - Son BMI avant la mise sous hormonothérapie est de 33 Kg/m² et elle reste stable après imprégnation hormonale.
 - Son IRM hypophysaire est normale et son IRM des bulbes olfactifs montre une agénésie du bulbe olfactif gauche et une hypoplasie du droit.
- Z12 a une mutation hétérozygote composite Arg 164 GLN + c.989 del C du gène PROKR2.
 - Cette patiente a eu un début de développement pubertaire spontané vers l'âge de 15 ans pour atteindre un stade de développement A3P3S3, selon Tanner. Elle présente une anosmie sans anomalie morphologique associée : le panoramique dentaire et l'examen neurologique sont normaux mais l'échographie rénale n'a pas été réalisée.
 - Son BMI après mise sous traitement hormonale est de 24,6 Kg/m².
 - Son IRM hypophysaire est normale ; l'IRM des bulbes olfactifs n'a pas été réalisée.

e. Corrélation phénotype-génotype des patientes pour lesquelles une mutation a été retrouvée.

	BMI moyen au moment du diagnostic (Kg/m ²)	Age moyen au moment du diagnostic (année)	Anomalie morphologique associée	Impubérisme	Puberté spontanée	Olfaction anormale	Olfaction normale	Test GnRH positif	HU moyenne (cm) avant THS	Tscore moyen Rachis (D.S.)	Tscore moyen col du fémur (D.S.)
FGFR1 (n=4)	24	17,5	1 patiente a une agénésie d'une canine.	3	1	3	1	1/2	3,87	-1,33	-1,49
PROKR2 (n=2)	28,8	17	1 patiente daltonienne	1	1	2	0	1/1	5,5	-0,11	-0,69
RGnRH (n=4)	21,5	18,25	1 patiente porteuse d'une ectopie rénale	4	Une patiente P1A1S4 et une autre P4A1S1	0 mais 2 patientes non explorées	2 et 2 patientes non explorées	1/1	2,75	NR	NR

SK : Syndrome de KALLMANN, HHI : hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique, HU : Hauteur Utérine

Figure 13 : Tableau de corrélation phénotype-génotype des patientes pour lesquelles une mutation a été retrouvée.

La figure 13 reprend sous forme de tableau, certaines caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques des dix patientes ayant une mutation reconnue, dans la littérature, comme pouvant être responsable du phénotype d'HHC. Les deux patientes ayant des « mutations » du gène CHD7 ne sont pas répertoriées car, comme cela va être expliqué par la suite, il n'existe pas, à ce jour, de certitude que ces variations de séquences soient de réelles mutations, ainsi leur implication dans le phénotype d'HHC reste controversée.

f. Description des patientes prises en charge en AMP.

Description de la population en général :

Vingt-sept patientes ont bénéficié d'une prise en charge en AMP. Parmi elles, une avait une mutation FGFR1 (Z2), une avait une mutation PROKR2 (Z12) et une avait une mutation RGnRH (Z6). Les 24 autres n'avaient pas de mutation identifiée à ce stade des données en notre possession.

Concernant les premières demandes de prise en charge en AMP, vingt et une patientes ont bénéficié d'une stimulation de l'ovulation par pompe à GnRH.

- La moyenne d'âge au début de la prise en charge était de 30 ans. La durée d'imprégnation en Hormones Substitutives avant le début du traitement allait de 1 à 252 mois ; la moyenne était de 100 mois.
- Le nombre moyen de cycles réalisés est de 2,75 (1-6 cycles) et, en moyenne, chaque cycle donne lieu à un peu plus de 50% d'ovulation. La dose moyenne utilisée pour l'obtention d'un follicule est de 18 microgramme/pulse. Neuf grossesses (après une moyenne de 2 cycles) ont été obtenues pour 21 patientes, 9 enfants vivants sont nés (à noter une grossesse gémellaire menée à terme et une fausse couche spontanée).
- Les douze « échecs » de pompe se répartissent comme suit :
 - Six patientes n'ont pas obtenu d'ovulation ;
 - Trois patientes ont eu une ovulation, mais une OATS (oligoasthénospermie) a été découverte chez le conjoint ; elles ont donc bénéficié d'une prise en charge par ICSI.
 - Une patiente chez qui l'ovulation était obtenue mais chez qui il a été découvert par la suite une absence de fécondation en FIV ; elle a obtenu une grossesse dès la première tentative d'ICSI.
 - Deux patientes chez qui l'ovulation était obtenue à chaque cycle sans grossesse et qui ont arrêtées leur prise en charge en AMP.

Trois « deuxième » demandes de prise en charge en AMP ont été réalisées : parmi elles...

- Deux patientes avaient préalablement bénéficié d'une prise en charge en FIV-ICSI (stimulation à l'aide de gonadotrophines (FSH+LH)) en raison d'anomalies du spermogramme : une grossesse a été obtenue.
- Une patiente a bénéficié d'une prise en charge en stimulation simple par pompe à GnRH à la dose de 20 microgrammes/pulse avec l'obtention d'une grossesse (3 cycles ont été nécessaires avec obtention d'une ovulation à chaque cycle).

Cette dernière patiente a, par la suite, obtenu un troisième enfant après une nouvelle stimulation par pompe à GnRH à la même dose (5 cycles de stimulation seule avec obtention d'une ovulation à chaque cycle et un cycle avec insémination intra-utérine ont été nécessaires à l'obtention de la grossesse).

Description en fonction des mutations génétiques retrouvées :

La patiente ayant une mutation PROKR2 (Z12) a bénéficié, après une imprégnation de 144 mois en Hormones Substitutives, d'une stimulation simple de l'ovulation par pompe à GnRH. Trois cycles ont été nécessaires à l'obtention d'une grossesse, puis d'un enfant vivant. Une ovulation était obtenue à chaque cycle à la dose de 20 µg/pulse. Cette patiente a renouvelé sa demande de prise en charge en AMP et a pu obtenir, après trois cycles de stimulation simple par pompe à GnRH, une deuxième grossesse qui a donné naissance à un enfant vivant.

La patiente avec une mutation du gène FGFR1 (Z2) a pu bénéficier après 18 mois d'imprégnation en THS, d'une stimulation simple de l'ovulation par pompe à GnRH... qui a permis l'obtention en un cycle (dose non connue) d'une grossesse.

Enfin la patiente ayant une mutation connue du gène RGnRH (Z6), a bénéficié d'une stimulation simple de l'ovulation par pompe à GnRH (son test à la GnRH après imprégnation hormonale étant positif) ; mais aucun follicule n'a été obtenu après 2 cycles de stimulation à 20 puis 25 microgrammes /pulse.

Elle a ensuite été prise en charge en FIV, puis en ICSI devant l'absence de fécondation observée en FIV (et ce malgré une bonne réponse ovarienne et une fraction de capacitation normale (>2 millions/ml)). Une première grossesse a été obtenue en ICSI, mais une fausse couche spontanée est survenue dans les suites. Une seconde grossesse a pu être obtenue en ICSI ; elle a permis la naissance d'un enfant vivant.

E. DISCUSSION

Le service d'endocrinologie et médecine de la reproduction du centre hospitalier de la Pitié Salpêtrière du Pr TOURAINE est centre de référence pour cette pathologie rare qu'est l'hypogonadisme hypogonadotrope congénital.

Il dispose donc d'une cohorte suffisamment importante de patientes, construite tout au long des trente dernières années, pour (1) produire une description détaillée de leur phénotype dans le but de les analyser et de mieux les appréhender, (2) en déduire des pistes d'amélioration pour la prise en charge médicale des futures patientes, (3) et enfin, conduire des recherches les plus exhaustives possibles sur d'éventuelles mutations génétiques et mettre en évidence, si elles existent, des corrélations phénotype / génotype pour les patientes chez lesquelles une mutation a été retrouvée.

1. Description détaillée phénotypique

La réalisation des études des gènes susceptibles d'être responsables d'hypogonadisme hypogonadotrope vise à permettre d'établir une éventuelle corrélation génotype / phénotype. L'objectif est de ne pas méconnaître des cas de pénétrance incomplète de la maladie. Les diagnostics d'HHI et de syndrome de KALLMANN sont, en effet, connus pour avoir une grande variabilité dans l'expressivité de leur phénotype (en relation ou pas avec la fonction reproductive).

Notre étude rétrospective illustre ce large spectre phénotypique, même au sein de chacune des deux catégories classiques : les patientes avec un phénotype partiel et les patientes avec un phénotype complet. Le profil biologique n'est clairement pas homogène au sein de chacune de ces catégories.

- La fonction gonadotrope :
 - Dix-huit de nos patientes (soit 28% de notre cohorte de soixante-quatre patientes) ont eu un développement pubertaire spontané et ont donc une forme partielle d'hypogonadisme hypogonadotrope. Parmi ces patientes, seules huit ont eu un test à la GnRH, test qui s'est révélé positif dans sept cas et négatif dans le huitième.
 - Quarante-six de nos patientes (soit 72% de notre cohorte) ont eu une induction pubertaire par traitement hormonal substitutif et ont une forme complète d'hypogonadisme hypogonadotrope. Parmi ces patientes, seules vingt-trois ont un test à la GnRH, test qui s'est révélé positif dans seize cas et négatif dans sept cas.

Nos travaux confirment ainsi bien les résultats retrouvés dans la littérature (115) : le test à la GnRH n'est ni assez sensible, ni assez spécifique pour le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope. Certains évoquent plus son utilité dans l'évaluation de la profondeur du déficit (116) ce que nos travaux n'induisent d'ailleurs pas de manière évidente.

- Plus largement, la comparaison des deux populations - celle des patientes atteintes d'une forme **complète** de syndrome de KALLMANN et celle des patientes ayant une forme **complète** d'HHI - ne montre aucune différence significative sur les différents paramètres suivants :
 - La profondeur du déficit : Stade de développement pubertaire selon TANNER au moment du diagnostic (A1,5 ; P1,7 ; S1,6 pour SK vs A1,5 ; P2,1 ; S1,8 pour HHI)
 - Le retentissement de l'hypogonadisme :
 - Hauteur utérine (4,1 cm pour SK vs 3,9 cm pour HHI)
 - Atteinte du col du fémur (Tscore -1,18 pour SK vs Tscore -1,75 pour HHI)
 - L'efficacité du traitement hormonal :
 - Stade de développement pubertaire selon TANNER (A4,1 ; P4,1 ; S3,6 pour SK vs A4,1 ; P4,3 ; S4,2 pour HHI)
 - Hauteur utérine : (5,6 cm pour SK vs 6,2 cm pour HHI)
 - Atteinte du col du fémur : (Tscore -1,36 pour SK vs Tscore -0,69 pour HHI)
- En revanche, des différences de sévérité existent entre ces deux populations sur l'atteinte du rachis :
 - Les patientes de notre cohorte atteintes d'un HHI ont une atteinte plus sévère en moyenne du rachis sur l'ostéodensitométrie que les patientes atteintes d'un SK : ostéoporose pour les HHI / Tscore -3,18 D.S. (pour un âge moyen de 18,6 ans) versus ostéopénie pour les SK / Tscore -1,7 D.S. (pour un âge moyen de 18,1 ans).

Toutefois, cette différence de sévérité de l'atteinte du rachis n'est plus retrouvée après imprégnation en hormones substitutives : -1,59 D.S. (pour un âge moyen de 33 ans) versus -2,06 D.S. (pour un âge moyen de 26,9 ans). Ce résultat suggère une bonne efficacité du traitement hormonal sur la densité minérale osseuse, quelle que soit l'étiologie de l'HHI, comme décrit dans la littérature (20) (117).

- De même que dans le paragraphe précédent, la comparaison des deux populations - celle des patientes atteintes d'une forme **incomplète** de syndrome de KALLMANN et celle des patientes ayant une forme **incomplète** d'hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique - ne montre aucune différence significative sur les différents paramètres suivants :
 - La profondeur du déficit : Stade de développement pubertaire selon TANNER au moment du diagnostic (A4,1 ; P4,1 ; S2,7 pour SK vs A4,6 ; P4,6 ; S3,3 pour HHI)
 - Le retentissement de l'hypogonadisme :
 - Hauteur utérine (5,2 cm pour SK vs 3,9 cm pour HHI)
 - Atteinte du col du fémur (Tscore -0,29 pour SK vs Tscore -1,88 pour HHI)
 - L'efficacité du traitement hormonal :
 - Stade de développement pubertaire selon TANNER (A4,5 ; P4 ; S3,5 pour SK vs A5 ; P5 ; S5 pour HHI)
 - Hauteur utérine : (5,6 cm pour SK vs 4,8 cm pour HHI)
 - Atteinte du col du fémur n'étant pas interprétable car ne portant que sur 2 patientes pour les SK et 3 patientes pour les HHI
- Mais des différences existent quand même entre ces deux catégories sur les paramètres suivants :

L'atteinte du rachis :

- Les patientes ayant une forme incomplète d'HHI ont une atteinte plus sévère en moyenne du rachis sur l'ostéodensitométrie : Ostéopénie Tscore-1,88 D.S pour les HHI pour un âge moyen de 17,3 ans versus densité osseuse normale Tscore -0,29 D.S. chez les patientes atteinte d'une forme incomplète de SK pour un âge moyen de 19,5 ans.

Toutefois cette différence n'est pas retrouvée après l'imprégnation en hormones substitutives :-1,15 D.S chez les HHI pour un âge moyen de 23 ans versus -1,21 D.S chez les SK pour un âge moyen de 24 ans) ; ce résultat suggère une bonne efficacité du traitement hormonal bien que le nombre de patiente sur lequel ces moyennes ont été calculées est faible et en rend difficile l'interprétation (117).

Le développement mammaire et le développement de la pilosité :

- Les patientes atteintes d'une forme incomplète de syndrome de KALLMANN ont, **de façon significative**, une moins bonne réponse au traitement hormonal substitutif que les patientes ayant une forme incomplète d'HHI sur le développement mammaire (3,5 versus 5, $p=0,02$) en partant d'un stade de TANNER de base relativement équivalent (2,7 versus 3,3) et d'un âge au moment de la mise en place du traitement hormonal équivalent (19,5 ans versus 17,3 ans). A ma connaissance, il n'existe pas de telle description dans la littérature. Le faible nombre de patiente (4 pour SK et 6 pour HHI) est peut-être la raison de cette différence significative.
- Dans le même sens, le stade de développement de la pilosité selon TANNER axillaire (4,5 versus 5) et pubienne (4 versus 5) est plus important dans le groupe HHI.
- Par ailleurs l'efficacité du traitement hormonal (hormones de synthèse ou traitement hormonal substitutif) chez les patientes atteintes d'HHC, décrite dans la littérature (105) (106) est bien retrouvée dans notre population. L'amélioration clinique du développement pubertaire comme l'amélioration échographique des organes génitaux internes apparaît significative chez les patientes ayant un phénotype complet (Figure 12), et sont évidentes sans être significatives chez les patientes ayant un phénotype partiel.

Au-delà des formes partielles et complètes, la grande largeur du spectre du phénotype d'hypogonadisme hypogonadotrope est suspectée depuis longtemps, puisque l'éventail phénotypique décrit dans la littérature va des cas d'anosmies isolées (118), jusqu'à des formes réversibles (107), en passant par une suspicion de simple prédisposition génétique :

- Selon une publication récente, il existerait chez les femmes avec aménorrhée hypothalamique fonctionnelle (AHF), un terrain génétique (mutations délétères de gènes impliqués dans le développement ou la physiologie de l'axe gonadotrope) les rendant plus vulnérables à la carence nutritionnelle (44). Cette difficulté diagnostique à différencier l'HHC de l'AHF sera peut être d'autant plus complexe dans l'avenir que des mutations géniques retrouvées dans les HHC ont été récemment décrites dans des cas d'AHF, mais à l'état hétérozygote. En effet, CARONIA et al, ont mis en évidence que des mutations hétérozygotes sur les gènes FGFR1, PROKR2 et GnRHR (44) sont retrouvées chez 13% (7/55) des patientes ayant un hypogonadisme hypogonadotrope fonctionnel... alors qu'aucune de ces mutations n'a été retrouvée chez les 422 patientes du groupe contrôle qui avaient des cycles réguliers.

- Les formes réversibles, quant à elles, ont été décrites pour la première fois en 1999 par QUINTON et al : elles concernaient des patients masculins ayant un syndrome de Kallmann réversible à l'âge adulte (107). Idée confirmée en 2005 par Pitteloud et al qui décrivent une famille avec hommes et femme présentant des formes réversibles de syndrome de KALLMANN par mutation du gène FGFR1 (39) et en 2007 par RAIVIO et al, qui décrivent une récupération de la fonction gonadotrope chez 15 hommes présentant, soit un syndrome de KALLMANN, soit un HHI après avoir eu une induction pubertaire par hormonothérapie devant un impubérisme (60).

2. Analyse des pratiques du service.

Le service du Pr TOURAINE est centre de référence des maladies endocriniennes rares. La volonté d'optimiser la prise en charge des patientes atteintes d'HHC y est manifeste. Dans ce contexte, la mise en place d'une hospitalisation de jour programmée, pour ces patientes, permet la réalisation d'un bilan aussi complet que possible et favorise l'homogénéisation des pratiques via une standardisation des procédures.

Aujourd'hui les patientes suivies pour HHC dans ce service bénéficient toutes, de manière systématique :

- D'une IRM hypophysaire et des bulbes olfactifs (les six patientes de notre étude ayant eu soit un scanner de la selle turcique soit une radio de la selle turcique, étaient perdues de vue).
- La réalisation d'un bilan hormonal complet (comprenant l'étude de tous les axes hypophysaires), avec un test à la GnRH en prenant bien soin de réaliser une fenêtre thérapeutique pour rendre les résultats interprétables.
- La réalisation, d'une part d'une échographie rénale (vingt-deux données manquantes sur soixante-quatre au moment du diagnostic), et d'autre part d'un panoramique dentaire de manière systématique (quarante huit données manquantes sur soixante quatre).
- La réalisation d'un interrogatoire avec réalisation d'un arbre généalogique et d'un examen clinique détaillé, mais aussi avec examen neurologique afin de dépister les anomalies morphologiques associées... ce qui n'était pas le cas, il y a encore quelques années, puisque dans notre étude, il y a de

nombreuses données manquantes (sur la taille, la taille cible, le poids, la recherche d'anomalie associée,...).

- Enfin, la possibilité d'être à la pointe de la connaissance en réalisant de manière systématique une recherche génétique exhaustive et non ciblée.

Mais au vue de cette étude, des pistes complémentaires d'optimisation de la prise en charge des patientes méritent d'être évoquées :

- Réaliser des fenêtres thérapeutiques plus longues, avant la réalisation des bilans de contrôle comme le suggère l'absence de découverte de réversibilité parmi nos soixante-quatre patientes, contrairement à ce qui est retrouvé dans la littérature.
- Réévaluer la pertinence de la réalisation du test à la GnRH qui, comme le souligne cette étude, n'est pas informatif.
- Proposer un examen clinique encore plus approfondi, dans lequel les signes cliniques mineurs et majeurs d'un syndrome de CHARGE seraient plus finement recherchés, comme nous y incite la découverte de deux variations de séquence du gène CHD7 :
 - Réalisation d'un audiogramme et d'un examen ORL afin de rechercher une surdité ou une simple hypoacousie, une malformation du pavillon et une atrésie des choanes.
 - Réalisation d'un examen ophtalmologique afin de rechercher un ptosis et un colobome de l'iris.
 - Recherche spécifique d'un faciès triangulaire, d'anomalies cardiaques et d'une paralysie faciale.
 - Et enfin, réalisation systématique d'un scanner des rochers.
- La découverte de digénismes dans cette cohorte souligne enfin l'importance de la réalisation, de manière systématique, de tests génétiques chez les parents des propositus afin d'aider dans la conclusion et dans l'interprétation de ces découvertes de mutations.

3. Analyse de l'apport de la génétique

A ce jour, quinze mutations connues semblent avoir une responsabilité dans la perturbation d'une puberté normale chez la femme : FGFR1, PROKR2/PROKR2, TAC3/TACR3, KISS1/KISS1R, GnRH1/RGnRH, WDR11, SEMA3A, HS6ST1, FGF8, CHD7, KAL1. Or ces quinze mutations ne sont retrouvées que dans 30% des hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux (3). Dans 70% des cas, aucune mutation n'est retrouvée.

D'ailleurs, dans notre étude, il existe une patiente ayant un syndrome de KALLMAN pour lequel aucune mutation n'a été retrouvée sur les gènes FGFR1, RGnRH, GnRH1, KISS1, TAC3 et TACR3 qui aurait un grand père atteint d'une anosmie isolée évoquant fortement une origine génétique à pénétrance incomplète avec un phénotype pouvant aller d'une forme bénigne (anosmie) à une forme sévère (impubérisme complet et anosmie).

Enfin, toujours dans notre étude :

- Huit patientes ont eu une analyse exhaustive des quinze gènes précisés plus haut : sept ont eu une ou plusieurs mutations identifiées ; une patiente a une suspicion de mutation SEMA3A mais en attente de confirmation.
- Cinq patientes avaient une mutation identifiée après avoir bénéficié d'une recherche génétique ciblée mais non exhaustive.

a. Corrélation phénotype-génotype des patientes atteintes d'une mutation FGFR1 dans notre cohorte.

Dans notre étude, le fait que les mutations du gène FGFR1 peuvent donner des phénotypes variables est confirmé. En effet, les deux sujets apparentés de notre analyse (2 sœurs) qui ont des parents consanguins et qui présentent toutes deux la même mutation hétérozygote du gène FGFR1 (IVS12-2A>G), ont un phénotype différent l'une de l'autre :

- L'une présente une forme complète de syndrome de KALLMANN avec un impubérisme clinique, un hypogonadisme hypogonadotrope biologique et une hypoplasie majeure bilatérale des bulbes olfactifs radiologique (IRM).
- L'autre présente une forme partielle d'hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique avec une puberté spontanée à l'âge de 12 ans, un bilan biologique avec FSH, LH et œstradiol effondré mais un test GnRH positif et une IRM des bulbes olfactifs normale.

Ces observations vont dans le même sens que celles mises en évidence par PITTELOUD et al en 2006. Cette équipe a étudié plusieurs familles présentant une mutation de ce gène (34). La pénétrance apparaît variable au sein d'une même famille. Le spectre large de ce phénotype contraste avec la fréquence des atteintes sévères plus homogènes des mutations du gène KAL1.

De manière plus générale, sur les quatre patientes porteuses d'une mutation du gène FGFR1 dans notre étude, trois présentent un syndrome de KALLMANN confirmé par agénésie ou hypoplasie des bulbes sur l'IRM des sillons olfactifs. Il apparaît donc que la majorité des patientes atteintes d'une mutation de ce gène ont un trouble olfactif mais que ce n'est pas obligatoire. Il faut donc rechercher une mutation de ce gène, même devant un HHI.

En effet, RAIVIO et al, dans leur analyse rapportent que 7% de leurs patients ayant une mutation du gène FGFR1 présentent un hypogonadisme hypogonadotrope isolé sans anomalie de l'olfaction (35).

b. Corrélation phénotype-génotype des patientes atteintes d'une mutation PROKR2 dans notre cohorte

Deux patientes de notre cohorte présentent une mutation PROKR2. Il apparaît que celle qui a une mutation bi allélique présente un phénotype plus sévère que celle qui a une mutation mono allélique. En effet, l'impubérisme est complet chez la première patiente encore à l'âge de 24 ans, alors que chez la seconde patiente, il existe un début de développement pubertaire spontané dès l'âge de 15 ans. Une patiente présente une obésité de grade I (BMI à 33 kg/m²) tandis que l'autre patiente est proche de la surcharge pondérale (BMI à 24,6 kg/m²).

SARFATI et al ont mis en évidence dans leur étude un phénotype plus sévère chez les patients atteints d'une mutation bi allélique. La différence n'est pas significative compte tenu du faible nombre de patientes de sexe féminin (13 patientes) ; en revanche, parmi les hommes il existe un phénotype plus sévère chez les patients porteurs d'une mutation bi allélique que chez les patients ayant une mutation mono allélique. La différence est significative (Cryptorchidie plus fréquente 70% vs 34%, $p < 0,05$; micropénis plus fréquent 90% vs 28%, $p < 0,01$) (47).

La même équipe, en 2010 a mis l'accent sur le fait qu'en présence de mutations bi alléliques, le phénotype des patients de leur cohorte est toujours un syndrome de KALLMANN, alors qu'en cas de mutations mono alléliques, le phénotype d'hypogonadisme hypogonadotrope isolé sans anomalie de l'olfaction peut être retrouvé (46). La patiente qui a une mutation bi allélique dans notre cohorte a effectivement un trouble de l'olfaction confirmé sur l'IRM des bulbes olfactifs.

DODE et al précisent qu'en cas de mutations mono alléliques, il est fréquemment retrouvé une mutation d'un autre gène (KAL1) ce qui laisse suggérer un mode de transmission plus complexe de type di génique, voir oligogénique (42).

De même, il a été démontré récemment dans la littérature que sur vingt-cinq patients présentant une anosmie congénitale isolée, quatre patients présentent une mutation du gène PROKR2 (118).

Par ailleurs, le tableau 3, qui compare les relations phénotype / génotype de nos dix patientes pour lesquelles une mutation a été identifiée, montre que le BMI moyen le plus élevé est celui des patientes atteintes d'une mutation sur le gène PROKR2 (28,8 kg/cm² versus 24 kg/m² pour les patientes mutées FGFR1 et 21,5 kg/m² pour les patientes mutées RGnRH). Une tendance à l'obésité chez ces patientes a déjà été notée dans la littérature (42) mais n'avait pas été confirmée par l'équipe de SARFATI et al (47). La participation de ce gène dans la régulation du comportement alimentaire a cependant été démontrée chez les rongeurs dans l'étude de Li et al (119).

c. Corrélation phénotype-génotype des patientes atteintes d'une mutation RGnRH dans notre cohorte.

Le tableau clinique est variable, allant d'un déficit partiel à un déficit complet parfois au sein de la même famille.

La découverte de cette cause génétique a permis de comprendre que le phénotype de l'hypogonadisme hypogonadotrope féminin ne se réduisait pas à la forme complète avec absence de développement pubertaire.

Dans la publication princeps (7) décrivant cette forme génétique, le diagnostic a été fait tardivement chez une femme de 35 ans alors qu'il existait des antécédents d'aménorrhée primo-secondaire. Le phénotype de cette patiente présentant un développement pubertaire apparemment normal, résume les difficultés diagnostiques rencontrées dans les formes partielles d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital. Des formes mineures avec oligoménorrhée ou avec des ovulations et des grossesses spontanées ont aussi été décrites.

Des mutations du gène GnRHR ont également été retrouvée chez des patientes ayant une aménorrhée classée initialement hypothalamique fonctionnelle (44).

Dans notre population, quatre patientes sont porteuses d'une mutation du gène RGnRH.

- Les deux différentes mutations qui ont été retrouvées (**p.R139H (c.416>A) de l'exon 1**(mutation retrouvée chez Z6) **et p.Q106R (c.317A>G) de l'exon 1**(mutation retrouvée chez Z6, Z7 et Z8)) avaient déjà été décrites dans la littérature (120).
- L'hétérogénéité phénotypique est réelle : bien que toutes soient considérées comme ayant une forme complète, une des 4 patientes a eu un développement spontané mammaire (Z5) sans développement de sa pilosité axillaire et pubienne. Une autre a eu un développement spontané de sa pilosité pubienne (Z6) sans développement de sa pilosité axillaire ni de développement mammaire.

Aucune des quatre patientes ne se plaint d'une anomalie de l'olfaction. Dans la littérature, il n'est effectivement pas retrouvé de patiente avec un syndrome de KALLMANN qui a une mutation du gène RGnRH (24).

Parmi ces quatre patientes, une a une ectopie rénale droite. Or il n'a jamais été rapporté dans la littérature de malformations rénales associées aux différentes mutations du gène RGnRH (24).

d. Corrélation phénotype-génotype des patientes atteintes d'une « mutation CHD7 » dans notre cohorte.

Précisons d'abord, que l'implication de la variation faux-sens du gène CHD7 dans l'HHC est controversée dans la littérature (121). Elle pourrait être une mutation, mais il n'existe pas de tests fonctionnels pour valider les mutations faux-sens CHD7. Pour la confirmer, il faut donc se baser uniquement sur des logiciels de prédiction d'effet de la mutation sur la structure de la protéine et sur le phénotype, ainsi que sur l'analyse génétique parentale.

Deux patientes de notre cohorte présentent une variation de séquence du gène CHD7 p.M340V (c.1018A>G).

L'une d'entre elle (Z9) a une IRM hypophysaire normale, en revanche Z10 présente une post hypophyse ectopique associée à une tige pituitaire grêle. Cette association entre une variation de séquence du gène CHD7 et l'existence d'une telle anomalie hypophysaire a déjà été publiée, très récemment en avril 2013, par GREGORY et al (122). Ces derniers décrivent deux cas de patients atteints de variations de séquence du gène CHD7 et présentant une post-hypophyse ectopique et une tige pituitaire absente. L'hypothèse apportée dans cet article

est celle d'un rôle potentiel du gène CHD7 dans le développement de l'axe hypothalamo-pituitaire. En effet HURD et al, avaient montré l'expression de ce gène dans le développement du lobe antérieur de la glande pituitaire et, à un degré moindre, dans celui du lobe postérieur (123).

Ces découvertes rendent nécessaire la poursuite des investigations cliniques (recherche de signes mineurs et majeurs de syndrome de CHARGE) et génétique (étude parentale afin de déterminer si il s'agit de néomutations ou non).

e. L'hypogonadisme hypogonadotrope : une maladie mono, di voire oligogénique.

Depuis trente ans environ, le traitement de l'infertilité des sujets atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital isolé s'est nettement amélioré. L'obtention de maternités et de paternités chez les femmes et les hommes atteints de déficit en gonadotrophines est actuellement assurée en pratique clinique courante dans les services d'endocrinologie et de médecine de la reproduction par l'administration pulsatile de GnRH ou par des injections répétées de gonadotrophines. L'efficacité de ces traitements pose actuellement le problème de la transmission de la maladie à la descendance.

D'où l'intérêt pratique de la recherche des mutations précises dans cette pathologie.

Les différents auteurs se sont interrogés sur la nature de cette grande variabilité phénotypique et se sont intéressés au mode de transmission de ce phénotype qui, jusque-là, semblait être mono génique.

En effet, l'hypogonadisme hypogonadotrope congénital était initialement connu pour être secondaire à des mutations mono géniques retrouvées sur un nombre défini et minime de gènes. A ce jour plusieurs autres modes de transmissions sont mis en cause dans la responsabilité du phénotype d'hypogonadisme hypogonadotrope et le caractère mono génique de ces mutations est lui aussi remis en cause. De fait, à l'instar de certains cas de notre étude, il a été rapporté dans la littérature des mutations di géniques, voire oligogéniques pouvant expliquer la variabilité importante du phénotype d'hypogonadisme hypogonadotrope :

D'abord, DODE et al (42) ont été les premiers, en 2006, à rapporter un patient hypogonadique hypogonadotrope, chez lequel des mutations de deux gènes (PROKR2 et KAL1) ont été trouvées.

Ensuite, SYKIOTIS et al, ont retrouvé en 2010 une deuxième mutation chez 11% de leurs patients avec déjà une mutation connue. Ces mutations de géniques ne sont retrouvées que chez 2,5% des patients ayant un hypogonadisme hypogonadotrope isolé (SK ou HHI) (30). Mais cette équipe n'avait pas recherché des mutations des gènes CHD7 et WDR11 qui, pourtant, représentent respectivement 6% (124) et 3% (51) des mutations globales des hypogonadismes hypogonadotropes isolés.

C'est la raison pour laquelle QUAYNOR et al (3) ont continué les recherches de mutations de géniques en étudiant les treize gènes les plus fréquemment retrouvés parmi les patients ayant un hypogonadisme hypogonadotrope isolé (KAL1, FGFR1, GnRHR, GnRH1, KISS1R, PROK2, PROKR2, TAC3, TACR3, FGF8, NELF, CHD7, WDR11).

Leurs résultats (figure 6) montrent que sur leur cohorte de quarante-huit patients (la moitié ayant déjà une mutation d'un gène connu et l'autre moitié n'ayant aucune mutation diagnostiquée jusqu'alors), sept sur vingt-quatre soit 29% des patients ayant déjà une mutation connue, ont une mutation d'un deuxième gène, mais, qu'en revanche, aucun des patients chez lequel aucune mutation n'avait encore été mise en évidence, ne présentait de mutation de génique.

Cinq sur les sept patients qui ont une transmission de leur HHC vraisemblablement de génique (figure 6), présentent une mutation du gène KAL1 (dont une femme). Un patient présente une mutation des gènes WDR11 et RGnRH. Le dernier présente une mutation des gènes TACR3 et NELF, on peut donc légitimement se poser la question d'une réelle implication de NELF dans la responsabilité du phénotype : en effet, ce dernier pourrait être un simple polymorphisme sans conséquence sur le phénotype.

De ces dernières observations, découlent deux informations importantes :

- 1 : La nécessité de rechercher une mutation du gène KAL1 à l'état hétérozygote, même chez la femme, en cas de positivité sur une des quatorze mutations connues afin de rechercher l'existence d'une maladie di génique.
- 2 : L'existence probable d'un phénomène d'interaction entre les différents gènes.

Parmi les huit patientes de notre cohorte qui ont bénéficié d'une analyse exhaustive des quinze gènes connus comme pouvant être responsable d'un phénotype d'HHC, deux d'entre elles sont suspectées de digénisme :

- La première (Z7) est porteuse d'une mutation hétérozygote du gène RGNRH p.Q106R (c.317A>G) exon 1 et d'une mutation hétérozygote du gène TACR3 p.W275X (c.824G>A) exon 3. Ces deux mutations ont déjà été décrites, indépendamment l'une de l'autre, dans la littérature (120) (125). La mutation du gène TACR3 est une mutation non-sens entraînant une perte de fonction. Ce digénisme ne pourra être confirmé qu'après l'analyse parentale car, à ce jour, il n'existe pas de test fonctionnel pour valider les mutations faux-sens du gène CHD7.
- La seconde (Z10) est porteuse d'une mutation hétérozygote du gène KISS1R p.S262L (c.785C>T) et d'une « mutation » hétérozygote du gène CHD7 (variation de séquence p.M340V (c.1018A>G)). Cette mutation hétérozygote du gène KISS1R était, à ce jour, encore inconnue : si plusieurs mutations ont été décrites dans la littérature, cette dernière n'est jamais citée (126) (127).

Plusieurs cas de digénisme ont été rapportés dans la littérature concernant ces gènes : une suspicion de digénisme contenant une mutation du gène TACR3 et une mutation du gène NELF a déjà été rapportée (50), ainsi qu'une situation de digénisme associant une mutation du gène TACR3 et une mutation du gène KAL1 chez un patient masculin (3). Par ailleurs, les digénismes rapportés (dont l'une des mutations est une mutation du gène RGNRH) sont associés, soit à une mutation du gène FGFR1 (2) (35), soit à une mutation du gène WDR11 (3).

f. Démarche diagnostique devant un hypogonadisme hypogonadotrope.

La variabilité de ces phénotypes et les découvertes récentes sur l'existence d'une condition que l'on pensait pendant des années mono génique et qui finalement pourrait être digénique voire oligogénique, bouleversent la démarche diagnostique actuelle.

En effet, initialement dans la prise en charge clinique d'une patiente présentant un hypogonadisme hypogonadotrope congénital, il était courant de suivre un arbre décisionnel pour savoir quel gène étudier et dans quelle situation.

Cet arbre décisionnel (Figure 5) a été bien représenté dans un article de BRI-GAUIILLARD et al (5).

Le schéma commence par distinguer les situations dans lesquelles il existe un trouble de l'olfaction de celles où il n'en existe pas. Notons toutefois qu'il est précisé que, quand aucune mutation n'est retrouvée chez des patientes ne présentant pas d'anomalie de l'olfaction, il est recommandé de réaliser la recherche de mutations des gènes FGFR1 et PROK2/PROKR2 ainsi que du gène FGF8.

En effet, la littérature témoigne de plusieurs cas de patientes ne présentant pas de troubles de l'olfaction, mais ayant des mutations des gènes FGFR1, PROKR2, PROK2 (128) (34) (46).

L'étude de notre cohorte ainsi que les études génétiques décrites dans la littérature et détaillées précédemment, bouleversent cet arbre décisionnel qui ne semble plus être aujourd'hui la bonne conduite à tenir.

Le nouvel arbre décisionnel pourrait plutôt être le suivant :

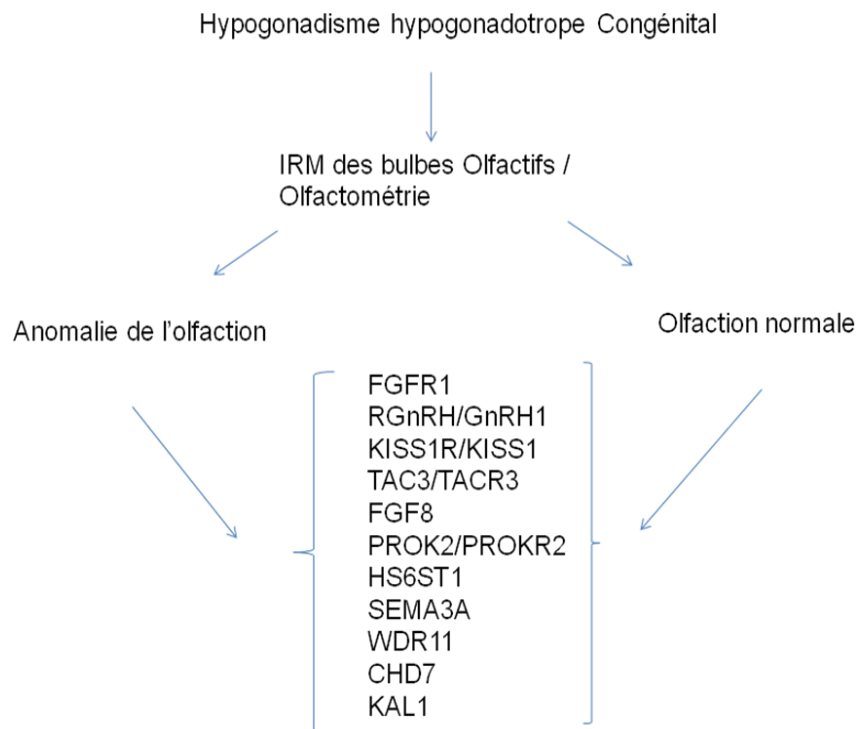


Figure 14 : Proposition d'un nouvel arbre décisionnel pour le diagnostic génétique

Il semble même important de se demander s'il faut continuer de distinguer les SK et les HHI, et s'il ne s'agit pas plutôt d'un gradient phénotype ou d'un spectre plus large de la maladie que de pathologies différentes.

Nos seuls cas familiaux (les deux sœurs de cette cohorte, atteintes de la même mutation du gène FGFR1 et dont les parents sont consanguins) légitiment cette interrogation.

Dans cette optique, nous pourrions envisager une représentation schématique de l'éventail phénotypique chez les patientes présentant un hypogonadisme hypogonadotrope congénital comme celle figurant sur le schéma ci-dessous :

- en bas les formes les plus sévères avec absence complet de développement pubertaire,
- et en haut les formes les plus atténuées avec une anosmie isolée et une fonction gonadotrope normale

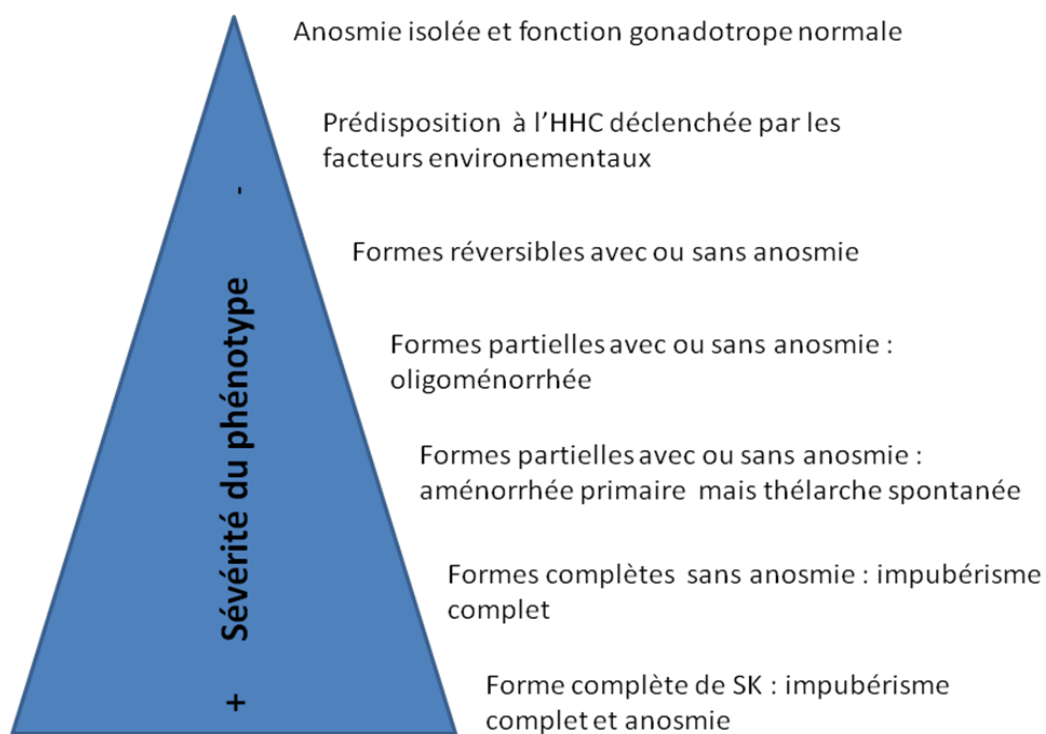


Figure 15 : Description de l'éventail phénotypique pouvant être observé chez les patientes ayant un hypogonadisme hypogonadotrope congénital.

Toujours dans cette hypothèse, il semble logique de se demander s'il pourrait exister des formes asymptomatiques cliniquement ou encore s'il pourrait exister des formes qui pourraient apparaître à l'âge adulte, après obtention de grossesses spontanées, sous l'effet de facteurs environnementaux encore inconnus à ce jour. De telles formes n'ont, à ce jour, pas encore été décrites dans la littérature.

g. AMP et prise en charge des patientes ayant un hypogonadisme hypogonadotrope.

La majorité des patientes atteintes d'un hypogonadisme hypogonadotrope congénital répondent à un traitement par stimulation de l'ovulation par administration pulsatile de GnRH (65) (108) (129).

Récemment, YOUNG et al ont montré que l'origine de la déficience en gonadotrophines chez les patientes ayant une mutation des gènes TAC3 ou TACR3 est hypothalamique en montrant une normalisation des taux d'hormones sexuelles lors d'une administration pulsatile de GnRH (66). De même, et de façon encore plus récente, BRIOUDE et al ont montré la restauration d'une spermatogénèse après administration pulsatile de GnRH chez un homme atteint d'une mutation bi allélique du gène KISS1R (127).

Finalement, la particularité concerne, en partie, les patientes qui sont atteintes d'une mutation bi allélique du gène du récepteur à la GnRH et qui sont résistantes, dans la majorité des cas (109) (116) (110) (129), à l'administration pulsatile de GnRH exogène. Cependant, plusieurs cas de patients ayant une mutation bi allélique du gène du récepteur à la GnRH et répondant à une stimulation simple par administration pulsatile de GnRH à dose élevée (250 ng/kg) ont été décrites (111). Néanmoins, dans un cas précis, la patiente avait une forme partielle d'HHI (développement de la pilosité axillaire et pubienne spontané et test GnRH positif).

Enfin, dans une étude très récente, ABEL et al (129), ont montré que l'administration pulsatile de GnRH chez les patientes présentant un HHC permettait dès la première semaine de traitement de démasquer les patientes ayant en plus un problème d'insuffisance ovarienne (patientes parmi lesquelles ils n'ont pas retrouvé de mutations connues) et celles ayant une résistance pituitaire (certaines patientes ayant une mutation du gène RGnRH). Les résultats retrouvés dans notre étude sont assez bien corrélés aux données de la littérature. En effet, la seule patiente ayant une mutation du gène RGnRH n'a pas répondu à la stimulation par pompe à GnRH. En revanche, il n'a pas été possible d'observer de recrutement folliculaire chez elle après stimulation par gonadotrophine.

La prise en charge en procréation médicalement assistée de ces patientes ne pose donc pas de problème particulier. En revanche, la réponse à leur interrogation sur une éventuelle transmission à la descendance est difficile, surtout dans les situations où le gène responsable n'a pu être identifié. De même, l'interrogation que peuvent avoir ces patientes sur le pronostic de l'atteinte de leur descendance en cas de transmission est difficile à dire compte tenu de la pénétrance incomplète de cette maladie décrite précédemment : d'où l'importance du conseil génétique au cas par cas.

F. CONCLUSION

Au cours des trente dernières années, la connaissance des hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux a connu des progrès spectaculaires. Jusqu'à la fin des années 1980, les cadres nosologiques étaient confus et la physiopathologie restait hésitante. Grâce à la puissance des outils générés par la génétique moléculaire, de nombreux gènes responsables ont été isolés. Ces découvertes rendent actuellement possibles des diagnostics étiologiques précis.

Jusqu'à présent, les patientes ayant un syndrome de KALLMANN et celles ayant un hypogonadisme hypogonadotrope isolé, sans trouble de l'olfaction, étaient usuellement classées en deux catégories distinctes. Avec comme conséquence, notamment, que lorsqu'une recherche génétique était demandée sur un cas, elle était ciblée et non exhaustive.

L'étude que nous avons conduite et qui est présentée dans ce document porte sur soixante-quatre patientes du service du Pr TOURAINE porteuses d'un hypogonadisme hypogonadotrope congénital.

Elle a permis de mettre en évidence une nouvelle mutation du gène KISS1R, mutation qui n'avait, à ce jour, pas encore été décrite dans la littérature.

Elle a également permis de mettre en évidence deux nouvelles suspicions de digénismes, à nouveau encore jamais décrites dans la littérature, sans, toutefois, que le rôle de ces mutations digéniques ou oligogéniques ne puisse être démontré.

Enfin, elle a permis d'apporter à la littérature deux nouveaux cas de variations de séquence du gène CHD7, qui auront pour conséquence principale et immédiate une optimisation des pratiques du service quant à la prise en charge des patientes atteintes d'HHC. L'objectif de cette amélioration étant de pouvoir conclure quant à l'implication, encore incertaine, de ces « mutations », sur le phénotype d'HHC.

Nos résultats semblent montrer que le SK et l'HHI renvoient, en fait, à un même phénotype dont la gravité est plus ou moins sévère, ce qui impliquerait une démarche diagnostique commune, quel que soit le statut olfactif.

Ils conduisent donc à poser une question : faut-il continuer à différencier nos démarches diagnostiques et étiologiques, face à la découverte d'un HHC, en fonction de la présence ou non d'un trouble de l'olfaction ?

Les seuls cas familiaux (les deux sœurs, atteintes de la même mutation du gène FGFR1 et dont les parents sont consanguins) de notre étude vont, en effet, dans le sens de l'hypothèse d'une pénétrance incomplète de la maladie qui induit un spectre large du phénotype d'hypogonadisme hypogonadotrope, avec, comme conséquence, le fait que les gynécologues médicaux, pédiatres et endocrinologues rencontrent de réelles difficultés à en faire le diagnostic. La prévalence de cette maladie est, dans ce contexte, probablement sous-estimée.

La raison de l'expressivité variable du phénotype d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital reste à ce jour, inconnue. Nous en saurons peut-être plus, dans les années à venir, avec la découverte de mutations oligogéniques, même si, pour le moment, il n'a pas été établi que la combinaison de multiples mutations aggraverait le phénotype.

L'analyse génétique exhaustive à venir sur l'ensemble de cette cohorte, et plus largement, la poursuite de ces travaux au sein du service d'endocrinologie et médecine de la reproduction du Centre Hospitalier de la Pitié Salpêtrière (Pr Touraine) permettra, espérons-le, d'approfondir la corrélation phénotype / génotype et d'apporter des éléments de réponse aux questions restant, à ce jour, en suspens.

BIBLIOGRAPHIE

1. Roze C, Touraine P, Leger J, De Roux N. [Congenital hypogonadotropic hypogonadism]. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2009 Mar;70(1):2–13.
2. Pitteloud N, Quinton R, Pearce S, Raivio T, Acierno J, Dwyer A, et al. Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J. Clin. Invest.* 2007 Feb;117(2):457–63.
3. Quaynor SD, Kim H-G, Cappello EM, Williams T, Chorich LP, Bick DP, et al. The prevalence of digenic mutations in patients with normosmic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Fertility and Sterility*. 2011 Dec;96(6):1424–1430.e6.
4. Garn SM. *Growth at adolescence*. By J. M. Tanner. Pp. vii + 212. Blackwell Scientific Publications, Oxford. Publisher simultaneously by Charles C Thomas and the Ryerson Press. 1955. *American Journal of Physical Anthropology*. 1956;14(1):120–2.
5. Bry-Gauillard H, Trabado S, Bouligand J, Sarfati J, Francou B, Salenave S, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism in females: Clinical spectrum, evaluation and genetics. *Annales d'Endocrinologie*. 2010 May;71(3):158–62.
6. Shaw ND, Seminara SB, Welt CK, Au MG, Plummer L, Hughes VA, et al. Expanding the Phenotype and Genotype of Female GnRH Deficiency. *JCEM*. 2011 Mar 1;96(3):E566–E576.
7. De Roux N, Young J, Misrahi M, Genet R, Chanson P, Schaison G, et al. A Family with Hypogonadotropic Hypogonadism and Mutations in the Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(22):1597–603.
8. Dewailly D, Boucher A, Decanter C, Lagarde JP, Counis R, Kottler M-L. Spontaneous pregnancy in a patient who was homozygous for the Q106R mutation in the gonadotropin-releasing hormone receptor gene. *Fertil. Steril.* 2002 Jun;77(6):1288–91.
9. Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005 May;90(5):3122–7.
10. Main KM, Schmidt IM, Skakkebaek NE. A possible role for reproductive hormones in newborn boys: progressive hypogonadism without the postnatal testosterone peak. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000 Dec;85(12):4905–7.
11. Delemarre-van de Waal HA. Application of gonadotropin releasing hormone in hypogonadotropic hypogonadism--diagnostic and therapeutic aspects. *Eur. J. Endocrinol.* 2004 Nov;151 Suppl 3:U89–94.
12. Bry-Gauillard H, Trabado S, Bouligand J, Sarfati J, Francou B, Salenave S, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism in females: Clinical spectrum, evaluation and genetics. *Annales d'Endocrinologie*. 2010 May;71(3):158–62.
13. Garel C, Léger J. Contribution of magnetic resonance imaging in non-tumoral hypopituitarism in children. *Horm. Res.* 2007;67(4):194–202.

14. Fuerxer F, Carlier R, Iffenecker C, Schaison G, Doyon D. [Magnetic resonance imaging of the olfactory pathways in Kallmann de Morsier syndrome]. *J Neuroradiol.* 1996 Dec;23(4):223–30.
15. Yousem DM, Oguz KK, Li C. Imaging of the olfactory system. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI.* 2001 Dec;22(6):456–72.
16. Orsini LF, Salardi S, Pilu G, Bovicelli L, Cacciari E. Pelvic organs in premenarcheal girls: real-time ultrasonography. *Radiology.* 1984 Oct;153(1):113–6.
17. Tsilchorozidou T, Conway GS. Uterus size and ovarian morphology in women with isolated growth hormone deficiency, hypogonadotropic hypogonadism and hypopituitarism. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2004 Nov;61(5):567–72.
18. Schoot DC, Coelingh Bennink HJ, Mannaerts BM, Lamberts SW, Bouchard P, Fauser BC. Human recombinant follicle-stimulating hormone induces growth of preovulatory follicles without concomitant increase in androgen and estrogen biosynthesis in a woman with isolated gonadotropin deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992 Jun;74(6):1471–3.
19. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, Greenspan SL, Rosenthal DI, Crowley WF Jr. Osteoporosis in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Ann. Intern. Med.* 1987 Mar;106(3):354–61.
20. Guo CY, Jones TH, Eastell R. Treatment of isolated hypogonadotropic hypogonadism effect on bone mineral density and bone turnover. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997 Feb;82(2):658–65.
21. Darby E, Anawalt BD. Male hypogonadism : an update on diagnosis and treatment. *Treat Endocrinol.* 2005;4(5):293–309.
22. Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann’s syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *Endocr. Rev.* 1998 Oct;19(5):521–39.
23. Coutant R, Biette-Demeneix E, Bouvattier C, Bouhours-Nouet N, Gatelais F, Dufresne S, et al. Baseline inhibin B and anti-Mullerian hormone measurements for diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism (HH) in boys with delayed puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010 Dec;95(12):5225–32.
24. Mitchell AL, Dwyer A, Pitteloud N, Quinton R. Genetic basis and variable phenotypic expression of Kallmann syndrome: towards a unifying theory. *Trends Endocrinol. Metab.* 2011 Jul;22(7):249–58.
25. Brioude F, Bouvattier C-E, Lombès M. Hypogonadisme hypogonadotrope : notions récentes sur la régulation de l’axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. *Annales d’Endocrinologie.* 2010 Sep;71, Supplement 1:S33–S41.
26. Dodé C, Hardelin J-P. Kallmann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2009 Feb;17(2):139–46.
27. Schwanzel-Fukuda M, Bick D, Pfaff DW. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal (Kallmann) syndrome. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1989 Dec;6(4):311–26.
28. Kim H-G, Bhagavath B, Layman LC. Clinical manifestations of impaired GnRH neuron development and function. *Neurosignals.* 2008;16(2-3):165–82.

29. Legouis R, Hardelin J-P, Levilliers J, Claverie J-M, Compain S, Wunderle V, et al. The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell*. 1991 Oct 18;67(2):423–35.
30. Sykiotis GP, Plummer L, Hughes VA, Au M, Durrani S, Nayak-Young S, et al. Oligogenic basis of isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010 Aug 24;107(34):15140–4.
31. Soussi-Yanicostas N, De Castro F, Julliard AK, Perfettini I, Chédotal A, Petit C. Anosmin-1, defective in the X-linked form of Kallmann syndrome, promotes axonal branch formation from olfactory bulb output neurons. *Cell*. 2002 Apr 19;109(2):217–28.
32. Hardelin JP, Julliard AK, Moniot B, Soussi-Yanicostas N, Verney C, Schwanzel-Fukuda M, et al. Anosmin-1 is a regionally restricted component of basement membranes and interstitial matrices during organogenesis: implications for the developmental anomalies of X chromosome-linked Kallmann syndrome. *Dev. Dyn.* 1999 May;215(1):26–44.
33. Dodé C, Levilliers J, Dupont J-M, De Paepe A, Le Dû N, Soussi-Yanicostas N, et al. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat. Genet.* 2003 Apr;33(4):463–5.
34. Pitteloud N, Meysing A, Quinton R, Acierno Jr. JS, Dwyer AA, Plummer L, et al. Mutations in fibroblast growth factor receptor 1 cause Kallmann syndrome with a wide spectrum of reproductive phenotypes. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2006 Jul 25;254–255(0):60–9.
35. Raivio T, Sidis Y, Plummer L, Chen H, Ma J, Mukherjee A, et al. Impaired Fibroblast Growth Factor Receptor 1 Signaling as a Cause of Normosmic Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *JCEM*. 2009 Nov 1;94(11):4380–90.
36. Waldstreicher J, Seminara SB, Jameson JL, Geyer A, Nachtigall LB, Boepple PA, et al. The genetic and clinical heterogeneity of gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996 Dec;81(12):4388–95.
37. White BJ, Rogol AD, Brown KS, Lieblich JM, Rosen SW. The syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism: a genetic study of 18 new families and a review. *Am. J. Med. Genet.* 1983 Jul;15(3):417–35.
38. Jarzabek K, Wolczynski S, Lesniewicz R, Plessis G, Kottler M. Evidence that FGFR1 loss-of-function mutations may cause variable skeletal malformations in patients with Kallmann syndrome. *Adv Med Sci.* 2012 Dec 1;57(2):314–21.
39. Pitteloud N, Acierno JS Jr, Meysing AU, Dwyer AA, Hayes FJ, Crowley WF Jr. 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 Mar;90(3):1317–22.
40. Laitinen E-M, Tommiska J, Sane T, Vaaralahti K, Toppari J, Raivio T. Reversible Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism in Patients with CHD7, FGFR1 or GNRHR Mutations. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jun 19 [cited 2013 Jan 26];7(6). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3378565/>

41. Trarbach EB, Abreu AP, Silveira LFG, Garmes HM, Baptista MTM, Teles MG, et al. Nonsense mutations in FGF8 gene causing different degrees of human gonadotropin-releasing deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010 Jul;95(7):3491–6.
42. Dodé C, Teixeira L, Levilliers J, Fouveaut C, Bouchard P, Kottler M-L, et al. Kallmann syndrome: mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2. *PLoS Genet.* 2006 Oct 20;2(10):e175.
43. Ng KL, Li J-D, Cheng MY, Leslie FM, Lee AG, Zhou Q-Y. Dependence of olfactory bulb neurogenesis on prokineticin 2 signaling. *Science.* 2005 Jun 24;308(5730):1923–7.
44. Caronia LM, Martin C, Welt CK, Sykiotis GP, Quinton R, Thambundit A, et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *N. Engl. J. Med.* 2011 Jan 20;364(3):215–25.
45. Sinisi AA, Asci R, Bellastella G, Maione L, Esposito D, Elefante A, et al. Homozygous mutation in the prokineticin-receptor2 gene (Val274Asp) presenting as reversible Kallmann syndrome and persistent oligozoospermia: case report. *Hum. Reprod.* 2008 Oct;23(10):2380–4.
46. Sarfati J, Dodé C, Young J. Kallmann syndrome caused by mutations in the PROK2 and PROKR2 genes: pathophysiology and genotype-phenotype correlations. *Front Horm Res.* 2010;39:121–32.
47. Sarfati J, Guiochon-Mantel A, Rondard P, Arnulf I, Garcia-Piñero A, Wolczynski S, et al. A comparative phenotypic study of kallmann syndrome patients carrying monoallelic and biallelic mutations in the prokineticin 2 or prokineticin receptor 2 genes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010 Feb;95(2):659–69.
48. Tommiska J, Toppari J, Vaaralahti K, Käsäkoski J, Laitinen E-M, Noisa P, et al. PROKR2 mutations in autosomal recessive Kallmann syndrome. *Fertil. Steril.* 2012 Nov 29;
49. Miura K, Acierno JS Jr, Seminara SB. Characterization of the human nasal embryonic LHRH factor gene, NELF, and a mutation screening among 65 patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH). *J. Hum. Genet.* 2004;49(5):265–8.
50. Xu N, Kim H-G, Bhagavath B, Cho S-G, Lee JH, Ha K, et al. Nasal embryonic LHRH factor (NELF) mutations in patients with normosmic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Fertil. Steril.* 2011 Apr;95(5):1613–1620.e1–7.
51. Kim H-G, Ahn J-W, Kurth I, Ullmann R, Kim H-T, Kulharya A, 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 Oct 8;87(4):465–79.
52. Tornberg J, Sykiotis GP, Keefe K, Plummer L, Hoang X, Hall JE, et al. Heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 1, a gene involved in extracellular sugar modifications, is mutated in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011 Jul 12;108(28):11524–9.
53. Tusset C, Trarbach EB, Silveira LFG, Beneduzzi D, Montenegro L, Latronico AC. [Clinical and molecular aspects of congenital isolated hypogonadotropic hypogonadism]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011 Nov;55(8):501–11.

54. Hanchate NK, Giacobini P, Lhuillier P, Parkash J, Espy C, Fouveaut C, et al. SEMA3A, a gene involved in axonal pathfinding, is mutated in patients with Kallmann syndrome. *PLoS Genet.* 2012 Aug;8(8):e1002896.
55. Cariboni A, Davidson K, Rakic S, Maggi R, Parnavelas JG, Ruhrberg C. Defective gonadotropin-releasing hormone neuron migration in mice lacking SEMA3A signalling through NRP1 and NRP2: implications for the aetiology of hypogonadotropic hypogonadism. *Hum. Mol. Genet.* 2011 Jan 15;20(2):336–44.
56. Young J, Metay C, Bouligand J, Tou B, Francou B, Maione L, 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 May;27(5):1460–5.
57. Cattanach BM, Iddon CA, Charlton HM, Chiappa SA, Fink G. Gonadotrophin-releasing hormone deficiency in a mutant mouse with hypogonadism. *Nature.* 1977 Sep 22;269(5626):338–40.
58. Bouligand J, Ghervan C, Tello JA, Brailly-Tabard S, Salenave S, Chanson P, et al. Isolated familial hypogonadotropic hypogonadism and a GNRH1 mutation. *N. Engl. J. Med.* 2009 Jun 25;360(26):2742–8.
59. Bhagavath B, Ozata M, Ozdemir IC, Bolu E, Bick DP, Sherins RJ, et al. The prevalence of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in a large cohort of patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertility and Sterility.* 2005 Oct;84(4):951–7.
60. Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, Quinton R, Hayes FJ, Hughes VA, et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N. Engl. J. Med.* 2007 Aug 30;357(9):863–73.
61. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N. Engl. J. Med.* 2003 Oct 23;349(17):1614–27.
62. Brioude F, Bouligand J, Trabado S, Francou B, Salenave S, Kamenicky P, et al. Non-syndromic congenital hypogonadotropic hypogonadism: clinical presentation and genotype–phenotype relationships. *Eur J Endocrinol.* 2010 May 1;162(5):835–51.
63. Topaloglu AK, Tello JA, Kotan LD, Ozbek MN, Yilmaz MB, Erdogan S, et al. Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism. *N. Engl. J. Med.* 2012 Feb 16;366(7):629–35.
64. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, Abreu AP, Brito VN, Santos MG, et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010 May;95(5):2276–80.
65. Francou B, Bouligand J, Voican A, Amazit L, Trabado S, Fagart J, et al. Normosmic Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism Due to TAC3/TACR3 Mutations: Characterization of Neuroendocrine Phenotypes and Novel Mutations. *PLoS One* [Internet]. 2011 Oct 21 [cited 2013 Jan 26];6(10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3198730/>
66. Young J, Bouligand J, Francou B, Raffin-Sanson M-L, Gaillez S, Jeanpierre M, et al. TAC3 and TACR3 Defects Cause Hypothalamic Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism in Humans. *JCEM.* 2010 May 1;95(5):2287–95.
67. Gianetti E, Tuset C, Noel SD, Au MG, Dwyer AA, Hughes VA, et al. TAC3/TACR3 Mutations Reveal Preferential Activation of Gonadotropin-Releasing Hormone Release by Neurokinin B in Neonatal Life Followed by Reversal in Adulthood. *JCEM.* 2010 Jun 1;95(6):2857–67.

68. Layman LC, Porto ALA, Xie J, Da Motta LACR, Da Motta LDC, Weiser W, et al. FSH beta gene mutations in a female with partial breast development and a male sibling with normal puberty and azoospermia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002 Aug;87(8):3702–7.
69. Layman LC, Lee EJ, Peak DB, Namnoum AB, Vu KV, Van Lingen BL, et al. Delayed puberty and hypogonadism caused by mutations in the follicle-stimulating hormone beta-subunit gene. *N. Engl. J. Med.* 1997 Aug 28;337(9):607–11.
70. Matthews CH, Borgato S, Beck-Peccoz P, Adams M, Tone Y, Gambino G, et al. Primary amenorrhoea and infertility due to a mutation in the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *Nat. Genet.* 1993 Sep;5(1):83–6.
71. Lofrano-Porto A, Barra GB, Giacomini LA, Nascimento PP, Latronico AC, Casulari LA, et al. Luteinizing hormone beta mutation and hypogonadism in men and women. *N. Engl. J. Med.* 2007 Aug 30;357(9):897–904.
72. Toledo SP, Brunner HG, Kraaij R, Post M, Dahia PL, Hayashida CY, et al. An inactivating mutation of the luteinizing hormone receptor causes amenorrhea in a 46,XX female. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996 Nov;81(11):3850–4.
73. Achard C, Courtillot C, Lahuna O, Méduri G, Soufir J-C, Lière P, et al. Normal spermatogenesis in a man with mutant luteinizing hormone. *N. Engl. J. Med.* 2009 Nov 5;361(19):1856–63.
74. Wu W, Cogan JD, Pfäffle RW, Dasen JS, Frisch H, O’Connell SM, et al. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat. Genet.* 1998 Feb;18(2):147–9.
75. Reynaud R, Gueydan M, Saveanu A, Vallette-Kasic S, Enjalbert A, Brue T, et al. Genetic screening of combined pituitary hormone deficiency: experience in 195 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006 Sep;91(9):3329–36.
76. Reynaud R, Barlier A, Vallette-Kasic S, Saveanu A, Guillet M-P, Simonin G, et al. An uncommon phenotype with familial central hypogonadism caused by a novel PROP1 gene mutant truncated in the transactivation domain. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005 Aug;90(8):4880–7.
77. Netchine I, Sobrier ML, Krude H, Schnabel D, Maghnie M, Marcos E, et al. Mutations in LHX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nat. Genet.* 2000 Jun;25(2):182–6.
78. Colvin SC, Mullen RD, Pfaeffle RW, Rhodes SJ. LHX3 and LHX4 transcription factors in pituitary development and disease. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009 Jan;6 Suppl 2:283–90.
79. Machinis K, Pantel J, Netchine I, Léger J, Camand OJ, Sobrier ML, et al. Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the LIM homeobox LHX4. *Am. J. Hum. Genet.* 2001 Nov;69(5):961–8.
80. Tajima T, Hattori T, Nakajima T, Okuhara K, Tsubaki J, Fujieda K. A novel missense mutation (P366T) of the LHX4 gene causes severe combined pituitary hormone deficiency with pituitary hypoplasia, ectopic posterior lobe and a poorly developed sella turcica. *Endocr. J.* 2007 Aug;54(4):637–41.

81. Pfaeffle RW, Hunter CS, Savage JJ, Duran-Prado M, Mullen RD, Neeb ZP, et al. Three novel missense mutations within the LHX4 gene are associated with variable pituitary hormone deficiencies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008 Mar;93(3):1062–71.
82. Reynaud R, Albarel F, Saveanu A, Kaffel N, Castinetti F, Lecomte P, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in 83 patients: novel HESX1 mutation and severe hormonal prognosis in malformative forms. *Eur. J. Endocrinol.* 2011 Apr;164(4):457–65.
83. McCabe MJ, Alatzoglou KS, Dattani MT. Septo-optic dysplasia and other midline defects: the role of transcription factors: HESX1 and beyond. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 Feb;25(1):115–24.
84. Durmaz B, Cogulu O, Dizdarer C, Stobbe H, Pfaeffle R, Ozkinay F. A novel homozygous HESX1 mutation causes panhypopituitarism without midline defects and optic nerve anomalies. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2011;24(9-10):779–82.
85. Sato N, Kamachi Y, Kondoh H, Shima Y, Morohashi K, Horikawa R, et al. Hypogonadotropic hypogonadism in an adult female with a heterozygous hypomorphic mutation of SOX2. *Eur. J. Endocrinol.* 2007 Feb;156(2):167–71.
86. Stark Z, Storen R, Bennetts B, Savarirayan R, Jamieson RV. Isolated hypogonadotropic hypogonadism with SOX2 mutation and anophthalmia/microphthalmia in offspring. *Eur. J. Hum. Genet.* 2011 Jul;19(7):753–6.
87. Roessler E, Ermilov AN, Grange DK, Wang A, Grachtchouk M, Dlugosz AA, et al. A previously unidentified amino-terminal domain regulates transcriptional activity of wild-type and disease-associated human GLI2. *Hum. Mol. Genet.* 2005 Aug 1;14(15):2181–8.
88. Tabarin A, Achermann JC, Recan D, Bex V, Bertagna X, Christin-Maitre S, et al. A novel mutation in DAX1 causes delayed-onset adrenal insufficiency and incomplete hypogonadotropic hypogonadism. *J. Clin. Invest.* 2000 Feb;105(3):321–8.
89. Battistin C, Menezes Filho HC de, Domenice S, Nishi MY, Della Manna T, Kuperman H, et al. A novel DAX1/NROB1 mutation in a patient with adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012 Nov;56(8):496–500.
90. Raffin-Sanson M-L, Oudet B, Salenave S, Brailly-Tabard S, Pehuet M, Christin-Maitre S, et al. A man with a DAX1/NROB1 mutation, normal puberty and an intact hypothalamic-pituitary-gonadal axis but deteriorating oligospermia during long-term follow-up. *Eur. J. Endocrinol.* 2013 Feb 5;
91. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999 Oct;84(10):3686–95.
92. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature.* 1998 Mar 26;392(6674):398–401.

93. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N. Engl. J. Med.* 2007 Jan 18;356(3):237–47.
94. Jackson RS, Creemers JWM, Farooqi IS, Raffin-Sanson M-L, Varro A, Dockray GJ, et al. Small-intestinal dysfunction accompanies the complex endocrinopathy of human proprotein convertase 1 deficiency. *J Clin Invest.* 2003 Nov 15;112(10):1550–60.
95. Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S, Raffin-Sanson ML, Sanders L, Montague CT, et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat. Genet.* 1997 Jul;16(3):303–6.
96. Burman P, Ritzén EM, Lindgren AC. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocr. Rev.* 2001 Dec;22(6):787–99.
97. Green JS, Parfrey PS, Harnett JD, Farid NR, Cramer BC, Johnson G, et al. The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1989 Oct 12;321(15):1002–9.
98. Muller J, Stoetzel C, Vincent MC, Leitch CC, Laurier V, Danse JM, et al. Identification of 28 novel mutations in the Bardet-Biedl syndrome genes: the burden of private mutations in an extensively heterogeneous disease. *Hum. Genet.* 2010 Mar;127(5):583–93.
99. Sanlaville D, Verloes A. CHARGE syndrome: an update. *Eur. J. Hum. Genet.* 2007 Apr;15(4):389–99.
100. Pinto G, Abadie V, Mesnage R, Blustajn J, Cabrol S, Amiel J, et al. CHARGE syndrome includes hypogonadotropic hypogonadism and abnormal olfactory bulb development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005 Oct;90(10):5621–6.
101. Dodé C, Hardelin J-P. Clinical genetics of Kallmann syndrome. *Annales d'Endocrinologie.* 2010 May;71(3):149–57.
102. Guthrie RD, Smith DW, Graham CB. Testosterone treatment for micropenis during early childhood. *The Journal of Pediatrics.* 1973 Aug;83(2):247–52.
103. Main KM, Schmidt IM, Toppari J, Skakkebaek NE. Early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with recombinant human FSH and LH. *Eur. J. Endocrinol.* 2002 Jan;146(1):75–9.
104. Bougnères P, François M, Pantalone L, Rodrigue D, Bouvattier C, Demesteere E, et al. Effects of an early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with a continuous subcutaneous infusion of recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008 Jun;93(6):2202–5.
105. Piippo S, Lenko H, Kainulainen P, Sipilä I. Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004 Jul;89(7):3241–7.
106. Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Wikland KA, Norjavaara E. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001 Jul;86(7):3039–44.

107. Quinton R, Cheow HK, Tymms DJ, Bouloux PM, Wu FC, Jacobs HS. Kallmann's syndrome: is it always for life? *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1999 Apr;50(4):481–5.
108. Christin-Maitre S, De Crécy M. [Pregnancy outcomes following pulsatile GnRH treatment: results of a large multicenter retrospective study]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2007 Feb;36(1):8–12.
109. Pralong FP, Gomez F, Castillo E, Cotecchia S, Abuin L, Aubert ML, et al. Complete hypogonadotropic hypogonadism associated with a novel inactivating mutation of the gonadotropin-releasing hormone receptor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999 Oct;84(10):3811–6.
110. Caron P, Chauvin S, Christin-Maitre S, Bennet A, Lahlou N, Counis R, et al. Resistance of hypogonadic patients with mutated GnRH receptor genes to pulsatile GnRH administration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999 Mar;84(3):990–6.
111. Seminara SB, Beranova M, Oliveira LM, Martin KA, Crowley WF Jr, Hall JE. Successful use of pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH) for ovulation induction and pregnancy in a patient with GnRH receptor mutations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000 Feb;85(2):556–62.
112. Azoulay R, Fallet-Bianco C, Garel C, Grabar S, Kalifa G, Adamsbaum C. MRI of the olfactory bulbs and sulci in human fetuses. *Pediatr Radiol.* 2006 Feb;36(2):97–107.
113. Chi JG, Dooling EC, Gilles FH. Gyrar development of the human brain. *Ann. Neurol.* 1977 Jan;1(1):86–93.
114. Blustajn J, Kirsch CFE, Panigrahy A, Netchine I. Olfactory anomalies in CHARGE syndrome: imaging findings of a potential major diagnostic criterion. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008 Aug;29(7):1266–9.
115. Degros V, Cortet-Rudelli C, Soudan B, Dewailly D. The human chorionic gonadotropin test is more powerful than the gonadotropin-releasing hormone agonist test to discriminate male isolated hypogonadotropic hypogonadism from constitutional delayed puberty. *Eur. J. Endocrinol.* 2003 Jul;149(1):23–9.
116. De Roux N, Young J, Brailly-Tabard S, Misrahi M, Milgrom E, Schaison G. The same molecular defects of the gonadotropin-releasing hormone receptor determine a variable degree of hypogonadism in affected kindred. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999 Feb;84(2):567–72.
117. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, Doppelt SH, Rosenthal DI, Segre GV, et al. Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989 Oct;69(4):776–83.
118. Moya-Plana A, Villanueva C, Laccourreye O, Bonfils P, De Roux N. PROKR2 and PROKR2 mutations cause isolated congenital anosmia without gonadotropic deficiency. *Eur. J. Endocrinol.* 2013;168(1):31–7.
119. Li J-D, Hu W-P, Boehmer L, Cheng MY, Lee AG, Jilek A, et al. Attenuated Circadian Rhythms in Mice Lacking the Prokineticin 2 Gene. *J Neurosci.* 2006 Nov 8;26(45):11615–23.
120. Millar RP, Lu Z-L, Pawson AJ, Flanagan CA, Morgan K, Maudsley SR. Gonadotropin-Releasing Hormone Receptors. *Endocrine Reviews.* 2004 Apr 1;25(2):235–75.

121. Zentner GE, Layman WS, Martin DM, Scacheri PC. Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010 Mar;152A(3):674–86.
122. Gregory LC, Gevers EF, Baker J, Kasia T, Chong K, Josifova DJ, et al. Structural Pituitary Abnormalities Associated with CHARGE Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013 Mar 22;
123. Hurd EA, Capers PL, Blauwkamp MN, Adams ME, Raphael Y, Poucher HK, et al. Loss of Chd7 function in gene-trapped reporter mice is embryonic lethal and associated with severe defects in multiple developing tissues. *Mamm. Genome*. 2007 Feb;18(2):94–104.
124. Kim H-G, Kurth I, Lan F, Meliciani I, Wenzel W, Eom SH, et al. Mutations in CHD7, encoding a chromatin-remodeling protein, cause idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2008 Oct;83(4):511–9.
125. Tusset C, Noel SD, Trarbach EB, Silveira LFG, Jorge AAL, Brito VN, et al. Mutational analysis of TAC3 and TACR3 genes in patients with idiopathic central pubertal disorders. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012 Dec;56(9):646–52.
126. Breuer O, Abdulhadi-Atwan M, Zeligson S, Fridman H, Renbaum P, Levy-Lahad E, et al. A novel severe N-terminal splice site KISS1R gene mutation causes hypogonadotropic hypogonadism but enables a normal development of neonatal external genitalia. *Eur. J. Endocrinol.* 2012 Aug;167(2):209–16.
127. Brioude F, Bouligand J, Francou B, Fagart J, Roussel R, Viengchareun S, 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.
128. Miraoui H, Dwyer A, Pitteloud N. Role of fibroblast growth factor (FGF) signaling in the neuroendocrine control of human reproduction. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2011 Oct 22;346(1-2):37–43.
129. Abel BS, Shaw ND, Brown JM, Adams JM, Alati T, Martin KA, et al. Responsiveness to a physiological regimen of GnRH therapy and relation to genotype in women with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013 Feb;98(2):E206–216.

NOM : DELAY épouse MAIGNÉ

PRENOM : FABIENNE

**Titre de Thèse : HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE CONGENITAL :
DESCRIPTION D'UNE COHORTE MONOCENTRIQUE DE 64 PATIENTES –
EXPERIENCE ET ETAT DES LIEUX.**

RESUME

Depuis trente ans environ, le traitement de l'infertilité des sujets atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique congénital isolé s'est nettement amélioré. L'efficacité des traitements utilisés en aide médicale à la procréation dans cette pathologie pose le problème de la transmission à la descendance. D'où l'intérêt pratique de la recherche et de la compréhension des différentes mutations responsables de cette maladie.

Jusqu'à présent on avait tendance à distinguer les patientes ayant un syndrome de Kallmann (SK) de celles ayant un hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique (HHI). Aujourd'hui il semble légitime de se demander s'il faut continuer de réaliser des recherches génétiques ciblées face à la découverte d'un HHC, en fonction de la présence ou non d'un trouble de l'olfaction, ou si un bilan diagnostique exhaustif ne serait pas plus adapté en partant du principe qu'il s'agirait de la même pathologie ayant une expressivité variable.

MOTS-CLES

HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE CONGENITAL
SYNDROME DE KALLMANN
HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE IDIOPATHIQUE
PHENOTYPE
GENOTYPE