

Mémoire de Maîtrise en médecine No 4448

Etude rétrospective sur les patients atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope au CHUV

Etudiant

Adjahou Stéphen

Tuteur

Pr Pitteloud Nelly

Expert

Pr. Pralong François

Lausanne, 15.12.2017

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	3
DEFINITION	3
ANATOMO-PHYSIOPATHOLOGIE	3
ÉPIDEMIOLOGIE	4
DESCRIPTION CLINIQUE	5
DIAGNOSTIQUE CLINIQUE	6
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	7
PRISE EN CHARGE	7
ENJEUX	8
OBJECTIFS DE L'ETUDE	9
METHODE	9
RESULTATS ESCOMPTES	9
RESULTATS OBTENUS :	10
ANALYSE DES RESULTATS	23
CONCLUSION	25
BIBLIOGRAPHIE	26

INTRODUCTION

L'hypogonadisme est une maladie qui se caractérise par des symptômes d'hypogonadisme incluant une dysfonction érectile ou une diminution de la libido qui peut être associée à une oligo ou azoospermie. Si elle apparaît avant la puberté, elle va se caractériser par un retard pubertaire. Ces manifestations sont dues à l'absence ou la diminution de production des hormones sexuelles. L'hypogonadisme est classifié en deux grandes catégories : l'hypogonadisme hypergonadotrope et l'hypogonadisme hypogonadotrope. L'hypogonadisme hypergonadotrope est dit hypogonadisme primaire car il résulte d'un défaut au niveau des gonades. Les hormones hypothalamo-hypophysaires régulant l'axe gonadique sont présentes et fonctionnelles mais la fonction gonadique fait défaut. Alors que dans l'hypogonadisme hypogonadotrope, l'altération vient d'un défaut central : soit au niveau de l'hypothalamus ou l'hypophyse. Cette altération peut se caractériser par un défaut congénital de production, sécrétion ou d'action de la Gonadotropin Releasing Hormone (hypogonadisme hypogonadotrope congénital, CHH). CHH est une maladie rare, souvent diagnostiquée en fin d'adolescence ou en début de vie adulte. L'hypogonadisme hypogonadotrope est une des seules causes traitables d'infertilité masculine.

DEFINITION

CHH est une maladie congénitale rare due à un déficit en hormone GnRH. La prévalence varie entre 1/4000 to 1/10,000 avec une prédominance masculine (ratio 3 :1). Classiquement, les patients avec CHH présentent une absence de maturation sexuelle ou une infertilité. A peu près 50% des patients avec un CHH ont une anosmie résultant d'un défaut affectant les neurones à GnRH et les axons olfactives. Cette condition s'appelle le syndrome de Kallmann. (C.Roze, 2009)

ANATOMO-PHYSIOPATHOLOGIE

Chez l'homme, l'appareil reproducteur est régulé par l'axe hypothalamo-hypophysaire. Un système composé de trois composantes principales. Dans l'hypothalamus la gonadolibérines (GnRH) est produite sous forme pulsatile, qui va stimuler la production de gonadotrophines par l'hypophyse antérieure et induire la production de Lutenizing hormone (LH) et la Follicule-stimulating hormone (FSH). Ensemble, elles agissent sur les gonades, assurant la différenciation sexuelle et le maintien des caractères sexuels secondaires et induisant la spermatogenèse.

Les neurones GnRH ont la particularité d'être dans le SNC mais d'avoir une origine embryologique périphérique. Des études récentes suggèrent que les neurones GnRH viennent en partie de la placode olfactive et en partie de la crête neurale (consensus, 2015). Une fois dans l'hypothalamus, les neurones à GnRH envoient des projections axonales dans le système vasculaire de l'éminence médiane puis débutent leur sécrétion pulsatile de GnRH. Tout ce processus intervient lors de l'embryogénèse et est régulé par un ensemble de gènes

codant des molécules essentielles à la migration ou adhésion des neurones. Par conséquent, les mutations génétiques entraînant un CHH peuvent être divisées en 2 catégories :

- Anomalies de migration des neurones à GnRH souvent associées à des anomalies des axones olfactifs.
- Anomalies de la sécrétion ou action de la GnRH généralement sans altération du système olfactif.

Grace à l'avancée de la génétique et l'étude des patients atteints de CHH certains gènes ont pu être identifiés. Sur la base de la littérature analysée, voilà un tableau avec les mutations dans les gènes les plus fréquents dans le syndrome de Kallmann.

Tableau 1 Gènes liés à l'anomalie de migration des neurones à GnRh (Syndrome de Kallmann)

Gènes	Fonction
ANOS	ANOS1 est responsable de 60% des syndromes de Kallmann (Cheng Xu, 2015). Localisé sur le chromosome X, il code pour une glycoprotéine de la matrice extracellulaire impliquée dans la croissance et migration neuronale (Roze, 2009). Des symptômes sont observés seulement chez les hommes de mères conductrices.
FGFR1	Mutation autosomale dominante du S. de Kallmann. Responsable de 10% des Kallmann (C.Roze, 2009)
PROK2 et PROKR2	Gènes à transmission dominante. Fréquence de mutation faible et encore mal documentés
NELF	Code pour une protéine de guidage pour la migration du neurone olfactif
SOX 10	

ÉPIDEMIOLOGIE

L'hypogonadisme hypogonadotrope est une maladie diagnostiquée, dans la majorité des cas, tardivement. Par conséquent, il est difficile de calculer une prévalence exacte mais elle serait aux alentours de 1/10000 (Cheng Xu, 2015). Avec une prédominance masculine (3-- 5/1). D'après le consensus d'expert de 2015 (consensus, 2015), la moitié des cas s'inscrivent dans un syndrome de Kallmann. L'CHH est aussi associé à 30% de micropénis observés à la naissance et 20-30% de cryptorchidie (Cheng Xu, 2015). L'IRM permet de différencier l'HCC pure d'un syndrome de Kallmann à l'aide de la visualisation des bulbes olfactifs et système olfactif. S'il y a une agénésie ou une dysplasie des bulbes olfactifs, cela signifie qu'il y a un

défaut de formation du bulbe olfactif pouvant amener à un défaut de migration des neurones à GnRH de la placode olfactive à l'hypothalamus (C. Roze, 2009).

DESCRIPTION CLINIQUE

L'hypogonadisme hypogonadotrope se présente chez l'adulte avec une baisse de la libido, une dysfonction érectile, une diminution de la densité osseuse et une infertilité. Il s'exprime avec une intensité variable en fonction des patients. Par conséquent tous les symptômes ne sont pas nécessairement présents chez un individu. Surtout, l'HCC se manifeste différemment en fonction de l'âge et du sexe de l'individu (voir tableau ci-dessous).

Tableau 2 Description clinique de l'HCC en fonction du sexe et en fonction de la phase de développement

	Mâle	Femme
A la naissance	<ul style="list-style-type: none"> - Micropénis (<2,5cm) - Cryptorchidie unie ou bilatéral - Fente labiopalatine 	<ul style="list-style-type: none"> - Fente labiopalatine
A l'adolescence	Absence de développement ou développement incomplet des caractères sexuels secondaires, (retard pubertaire, testicule < 4ml à 14 ans)	Absence de développement ou développement incomplet des caractères sexuels secondaires. Exemple : absence de développement mammaire à 13 ans
A l'âge adulte	<ul style="list-style-type: none"> - Azoospermie ou oligospermie - Agénésie dentaire - Anosomie - Syncinésies - Déficit statural 	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de développement mammaire - Aménorrhée primaire - Spanioménorrhée (allongement progressif de l'intervalle qui sépare les règles.) - Agénésie dentaire - Anosmie - Syncinésies - Déficit statural

De plus, l'hypogonadisme hypogonadotrope peut s'inscrire dans un cadre syndromique, comme le syndrome de Prader-Willi, le syndrome de Bardet-Biedl, le syndrome de CHARGE et le syndrome de Gordon Holmes (C. Roze, 2009) (consensus, 2015).

La majorité des CHH sont diagnostiqués pendant l'adolescence et la vie adulte, lors de consultation pour un retard pubertaire ou une infertilité. Chez les femmes, l'aménorrhée primaire et l'absence de développement mammaire sont les deux motifs de consultation.

DIAGNOSTIQUE CLINIQUE

Le diagnostic comprend deux étapes :

- Mettre en évidence un hypogonadisme
- Prouver qu'il est d'origine centrale (secondaire) et non périphérique (primaire).

De manière générale, l'hypogonadisme hypogonadotrope se diagnostique par des méthodes distinctes en fonction de l'âge :

- En période néonatale

Chez les nouveau-nés de sexe masculin, une cryptorchidie avec ou sans micropénis est suggestive d'un CHH. Dès lors, il est indiqué de doser les hormones sexuelles et l'inhibine B. Il y a une augmentation physiologique de LH, FSH et de la testostérone plasmatique entre J15 et six mois avec un pic entre la semaine quatre et dix. Cette période est appelée mini puberté et n'est pas présente en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope. Ainsi que le pic d'inhibine B qui s'observe normalement à l'âge de 3 mois. Si l'analyse des hormones sexuelles révèle un taux insuffisant d'hormones, il faut investiguer l'axe hypothalamo-hypophysaire. Et pas seulement GnRH mais toutes les autres fonctions pour exclure un déficit associé surtout de TSH et ACTH qui peuvent être mortel.

Chez les nouveau-nées de sexe féminin, l'augmentation des taux de LH et FSH est plus modérée mais observable jusqu'à la deuxième/troisième année de vie. En cas d'hypogonadisme hypogonadotrope, cette augmentation n'est pas observable.

- A l'adolescence et à l'âge adulte

Chez les patients adolescents et adultes avec un hypogonadisme hypogonadotrope, le diagnostic s'effectue par un dosage des hormones sexuelles. Les stéroïdes sexuels sont en faible concentration et accompagnés d'un taux sérique diminué ou paradoxalement normal de LH/FSH. Un test de stimulation à GnRH ne permet pas de différencier un retard pubertaire physiologique, d'un CHH. Cependant, de récentes expériences ont montré qu'un test combiné de GnRH et hCG à une spécificité plus élevée (consensus, 2015). Chez les hommes, l'inhibine B est un marqueur du nombre de cellules de Sertoli et est corrélée avec le volume testiculaire. Le taux d'inhibine B est très bas chez les CHH avec une sévère déficience en GnRH (<30 pg/ml (consensus, 2015)) alors que chez les patients avec un retard pubertaire constitutionnel ou un CHH modéré, les taux d'inhibine B sont identiques aux individus sains. D'autres examens complémentaires sont indiqués lors d'une suspicion de CHH. Comme l'IRM pour visualiser l'hypothalamus et la glande pituitaire. Cela permet d'exclure une tumeur, une agénésie et toute atteinte anatomique. L'CHH est parfois associé à une agénésie rénale unilatérale, un ultrason de la loge rénale peut être réalisée pour voir si une agénésie rénale est observée. A partir d'un âge osseux de 13 ans, on peut évaluer l'axe hypothalamo-hypophysaire à l'aide de la croissance osseuse pour déterminer si l'atteinte des fonctions sexuelles est isolée ou associée à une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Durant la période néonatale, il n'y a pas de diagnostic différentiel à l'HCC. Par contre on peut se retrouver face à un micropénis isolé, idiopathique, non lié à une insuffisance gonadotrope.

A l'adolescence, l'CHH peut être confondu avec un retard pubertaire simple, une hypothyroïdie, une tumeur hypothalamo-hypophysaire, des affections de l'axe hypothalamo-hypophysaire transitoires ou acquises. Un moyen de différencier ces affections avec l'hypogonadisme hypogonadotrope est d'observer la croissance pondérale. Dans un CHH, la croissance reste constante alors qu'en cas de retard pubertaire ou d'une pathologie acquise, on observe souvent un ralentissement de la croissance pondérale. Pour finir, l'insuffisance gonadotrope peut être partielle, ce qui permet un début de puberté mais avec une progression insuffisante et un taux de testostérone inférieur à 2ng/ml. Il ne faut donc pas éliminer l'CHH des diagnostics différentiels possibles devant un individu ayant des caractères sexuels secondaire partiellement développé.

PRISE EN CHARGE

Quand on traite l'hypogonadisme hypogonadotrope, il y a deux objectifs distincts qui s'accompagnent de deux traitements différents. Le premier objectif est d'assurer la survenue des caractéristiques sexuelles secondaires. Cela commence par une androgénothérapie chez le nouveau-né avec un micropénis. De la testostérone à petite dose permet d'induire une croissance du pénis. Dans la littérature, un traitement recommandé est : 4 injections d'enantate de testostérone à 15 jours d'intervalle entre chaque injection (C. Roze, 2009). Cependant, il faut rester vigilant à ne pas induire une virilisation lors du traitement. C'est pour cela que des études sont en cours pour voir si un traitement aux gonadotropines LH et FSH serait envisageable pour le traitement du micropénis et de l'absence de la mini- puberté. Cette approche serait bénéfique car elle induirait un développement des gonades grâce à l'effet de FSH sur la prolifération des cellules de Sertoli et induirait une augmentation de la production endogène de testostérone sans peur d'induire une spermatogénèse car jusqu'à l'âge de 5 ans les cellules de Sertoli n'expriment pas de récepteur pour la testostérone (consensus, 2015). En cas de cryptorchidie associée, les recommandations actuelles suggèrent d'effectuer une chirurgie correctrice à 6-12 mois (consensus, 2015).

A l'adolescence, l'objectif du traitement est d'induire la virilisation chez le garçon, l'oestrogénisation chez la femme, stimuler la croissance, assurer le bien-être émotionnel, psychologique et une fonction sexuelle normale. Pour cela, on induit la puberté vers 13 ans chez la fille et 14 ans chez le garçon. Chez les individus de sexe féminin, on commence avec une thérapie avec des œstradiols qui permettent un développement harmonieux des seins, tout en apportant une satisfaction au niveau émotionnel. Cette monothérapie est suivie jusqu'à ce que le développement mammaire soit suffisant ou lors d'un premier saignement. Alors, on introduit des progestatifs au traitement pour induire des saignements menstruels. Pour avoir une ovulation, il faut un traitement à base de GnRH sous forme de pompe ou de gonadotrophines.

Chez les garçons, on donne de la testostérone à faible dose et on augmente progressivement jusqu'à une dose adulte (C. Roze, 2009) Une telle posologie est effectuée dans le but de mimer une vraie puberté, maximiser la croissance et permettre un développement psychosexuel en minimisant le risque d'une activité sexuelle précoce. La testostérone a l'avantage d'induire un bon développement des organes génitaux et des caractères sexuels secondaires mais inhibe la spermatogénèse. De récentes études s'intéressent à remplacer la testostérone par un traitement de GnRH pulsatile ou de gonadotropines (FSH+hCG) pour stimuler la production endogène d'hormones et induire la spermatogénèse dès l'adolescence. Les résultats montrent que cette approche est corrélée à un plus grand bien-être physique et psychologique des patients.

De plus, 10 à 20% des patients atteints de CHH ont une résolution spontanée. Il faut donc bien indiquer au patient que son traitement hormonal sera interrompu chaque deux ans afin de vérifier s'il y a eu une résolution spontanée.

Le deuxième objectif du traitement est d'induire la fertilité, chez un patient adulte voulant concevoir. 75% des patients masculins arriveront à développer des spermatozoïdes. Pour atteindre cet objectif, on peut débuter un traitement pulsatile à la GnRH si notre patient a un volume testiculaire supérieur à 4ml. Les pulses de GnRH entraînent une croissance testiculaire avec spermatogénèse. Alternativement, on peut donner un traitement d'hCG. Cependant, si après 3-6 mois on n'atteint pas un taux de spermatozoïdes acceptables, on associe un traitement de FSH afin de maximiser la spermatogénèse. Par contre, chez les patients avec un volume testiculaire plus petit que 4ml, au départ, on optera pour une bithérapie d'emblée, éventuellement avec un pré-traitement avec la FSH (Consensus 2015). La majorité des patients atteindront la fertilité lors du traitement. En cas d'échec du traitement ou pour réduire la durée du traitement, il est possible de faire une extraction chirurgicale des spermatozoïdes (ICSI).

Les échecs d'inductions de la fertilité touchent malheureusement 15% des patients sont associés à des facteurs de risques prédictives comme un antécédent de cryptorchidies et un volume testiculaire < 4ml (consensus, 2015).

ENJEUX

L'CHH est une maladie chronique et nécessite dans la majorité des cas un traitement à vie. Comme tout traitement à long terme, l'adhérence des patients est un combat constant entre praticien et patient. Une étude sur l'adhérence a montré que sur 101 patients masculins suivant un traitement à long terme, 58% des candidats avaient un niveau bas d'adhérence, 21% un niveau d'adhérence modéré et 22% un niveau élevé d'adhérence (Andrew A. Dwyer). De ces 101 patients, 35 ont rapporté avoir interrompu leur traitement durant plus d'une année. Le praticien doit donc être attentif à cette problématique et inclure les choix des patients dans le protocole thérapeutique. Les patients se sentant impliqués dans les choix thérapeutiques ont une meilleure adhérence que les autres. L'hypogonadisme hypogonadotrope affecte, de manière non négligeable, la perception des patients sur leur corps. Le manque d'hormones sexuelles, les troubles de la virilisation, l'infertilité entraînent souvent une perception négative des patients sur leur corps. D'après la littérature, 7% des hommes suivant un traitement pour

un trouble de la fertilité souffrent de symptôme dépressif, alors que dans l'HCC, on estime que 64% des patients masculins souffrent de dépression (Andrew A. Dwyer). Quand on aborde la problématique avec les médecins traitant, le contraste est saisissant. Seul un quart aborde avec leurs patients l'aspect psychologique. Or la perception émotionnelle des patients avec CHH est comparable à des patients avec des douleurs chroniques et nécessite une prise en charge Psychosomatique.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

- Rassembler les cas d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital diagnostiqué et suivi au CHUV.
- Décrire leur phénotype de base et leur génétique
- Créer une brochure explicative à destination des parents et des patients atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope.

METHODE

Pour réaliser l'étude, nous avons utilisé la liste des patients CHH/KS suivi par le Service d'Endocrinologie du CHUV. Nous avons consulté leur consultation Soarian relatif à leur prise en charge endocrinologique. Nous nous sommes intéressés principalement aux données concernant leur première consultation ainsi que le bilan effectué au diagnostic. Nous avons séparé les hommes et les femmes pour pouvoir décrire ces deux groupes et étudier les manifestations spécifiques aux 2 groupes. Nous avons regroupé les résultats dans un classeur Excel qui comporte l'âge à la première consultation ainsi qu'au diagnostic, le motif de consultation, le BMI, le degré de développement pubertaire, les imageries effectuées, le laboratoire avant traitement, les pathologies associées (y compris l'odorat et la densité osseuse) et le traitement ainsi que les effets secondaires rencontrés.

RESULTATS ESCOMPTES

Nous espérons pouvoir décrire de manière précise la prise en charge de l'hypogonadisme hypogonadotrope incluant diagnostic et traitement. Ceci permettrait de réduire les complications associées à la maladie, assurer un développement psychique et physique harmonieux, une fertilité optimale et créer une brochure d'information qui garantisse un niveau d'information satisfaisant des patients.

RESULTATS OBTENUS :

Notre étude a regroupé la prise en charge médicale de 46 CHH patients, 30 hommes et 16 femmes qui ont été diagnostiqués ou adressés au CHUV pour suite de prise en charge. Nous avons inclus dans notre étude des patients avec un CHH pur (N=20) et des patients avec un syndrome de Kallmann (N=26). Si l'on s'intéresse à la répartition des CHH et des KS en fonction du sexe, il est intéressant de constater que la distribution reste égale entre homme et femme.

Figure 1 Pourcentage de CHH et KS chez les seize femmes de notre étude

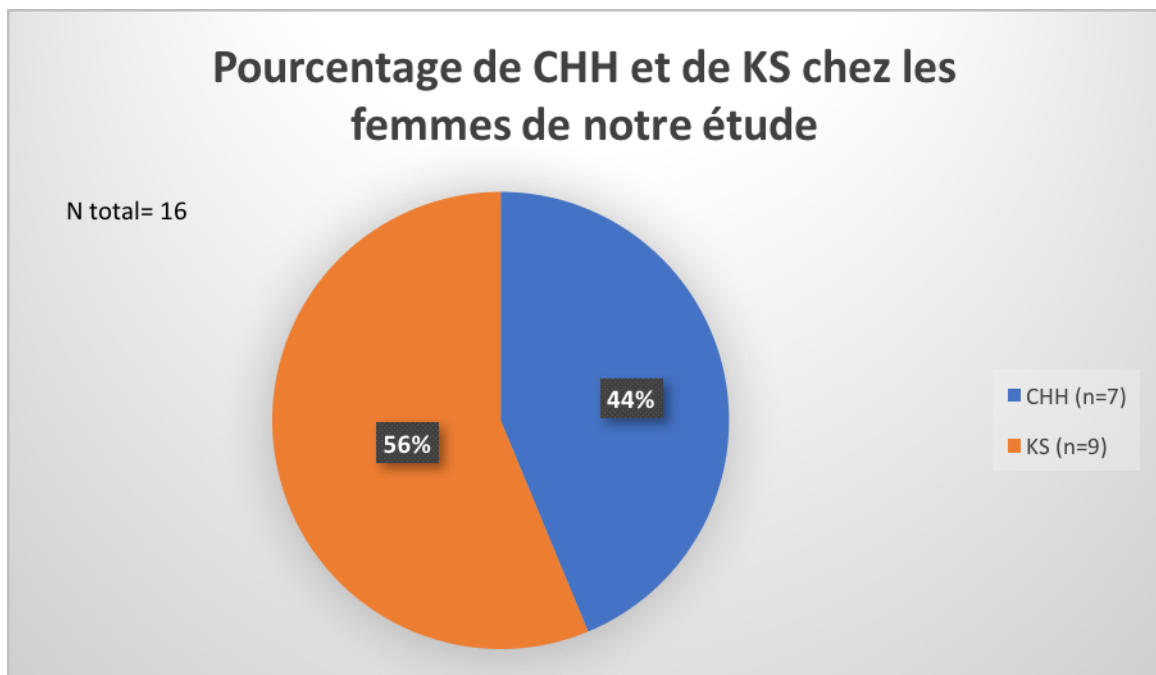
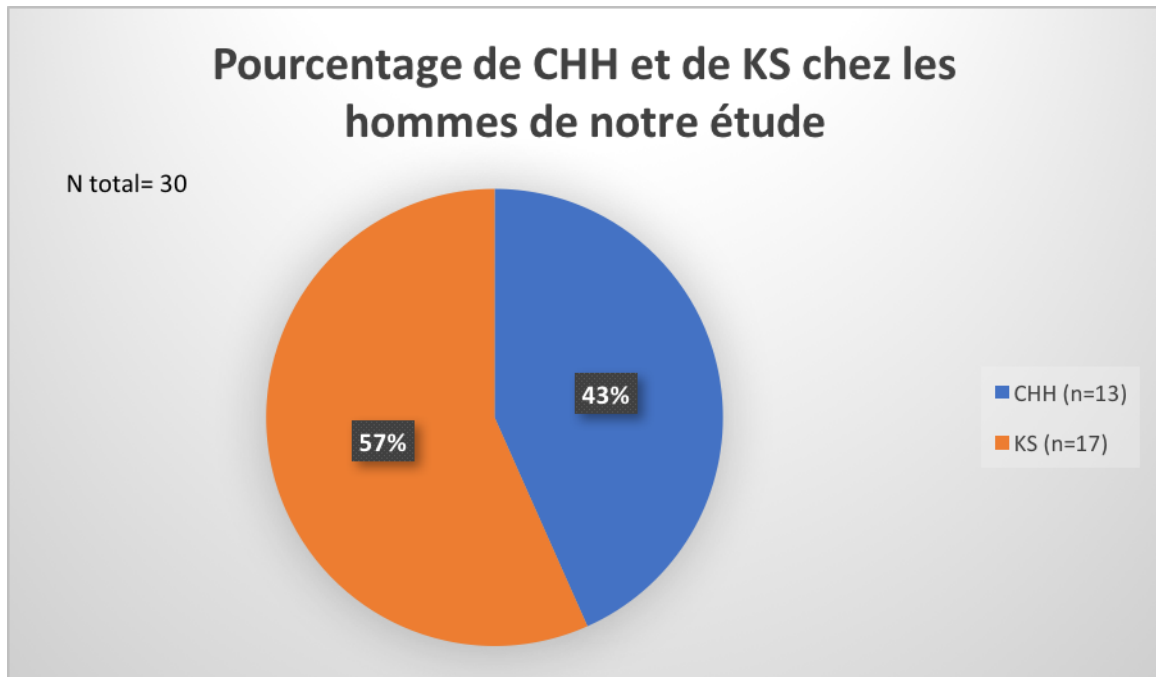


Figure 2 Pourcentage de CHH et de KS chez les hommes de notre étude

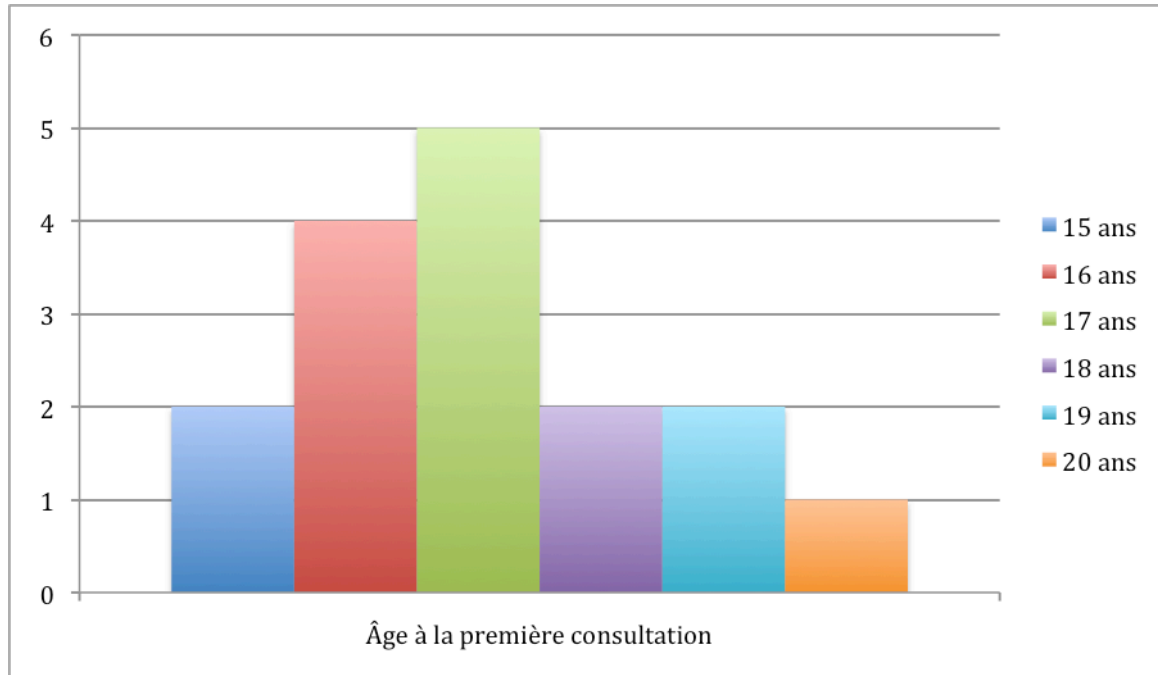


Dans notre étude, nous avons documenté 11 cas avec une mutation génétique identifiée. Parmi ces 11 cas, nous avons retrouvé 10 mutations différentes dont la majorité dans les gènes ANOS1 et SOX10. La majorité des patients présentaient une atteinte gonadotrope isolée. Cependant 4 sur 46 patients présentaient d'autres troubles de l'axe hypothalamo-hypophysaire (3 hyperprolactinémies, une insuffisance somatotrope).

1) Caractéristiques cliniques chez les femmes avec CHH/KS

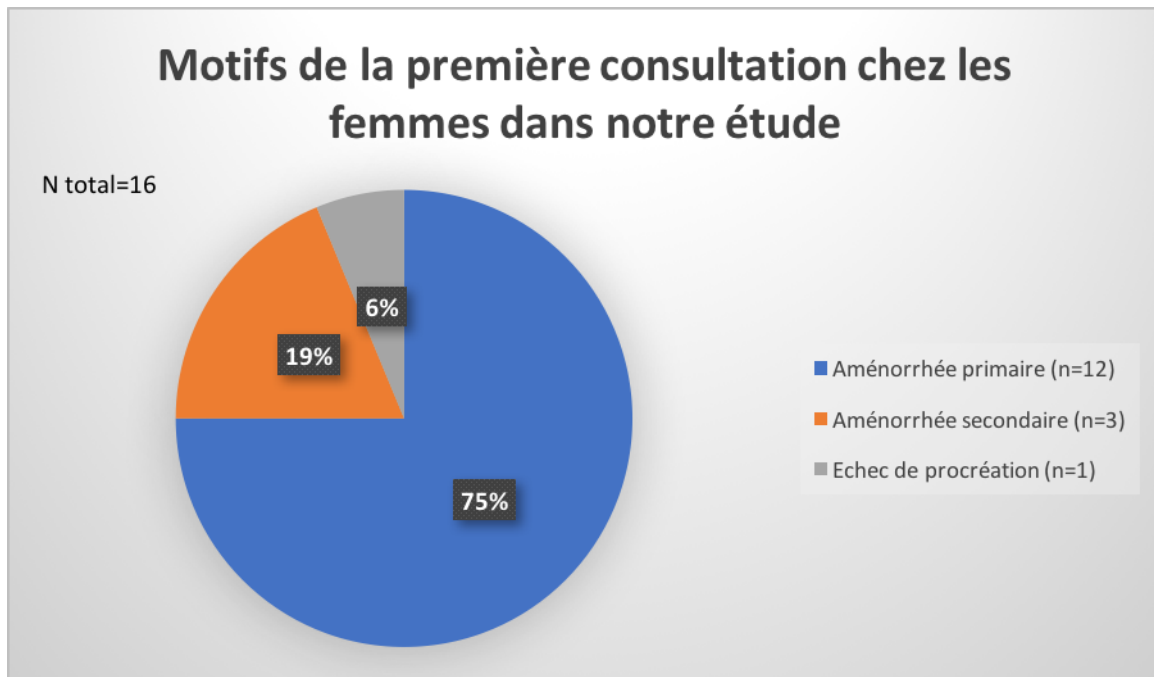
Chez les femmes, l'âge moyen de la première consultation avec comme plainte un symptôme de CHH est de 17 ans avec une distribution entre 15 et 20 ans. L'âge moyen au diagnostic lui est de 21 ans avec une distribution plus large entre 16 et 33 ans.

Figure 3 âge à la première consultation chez les femmes



Dans notre étude, trois plaintes principales sont régulièrement revenues. L'aménorrhée primaire, l'échec de procréation, et occasionnellement une aménorrhée secondaire. En plus de ces plaintes, les patientes évoquent aussi une absence de puberté dans la majorité des cas. Si l'on exprime ce résultat sous forme de figure, on constate que l'aménorrhée primaire est le motif de consultation le plus fréquent pour les patientes atteintes de CHH.

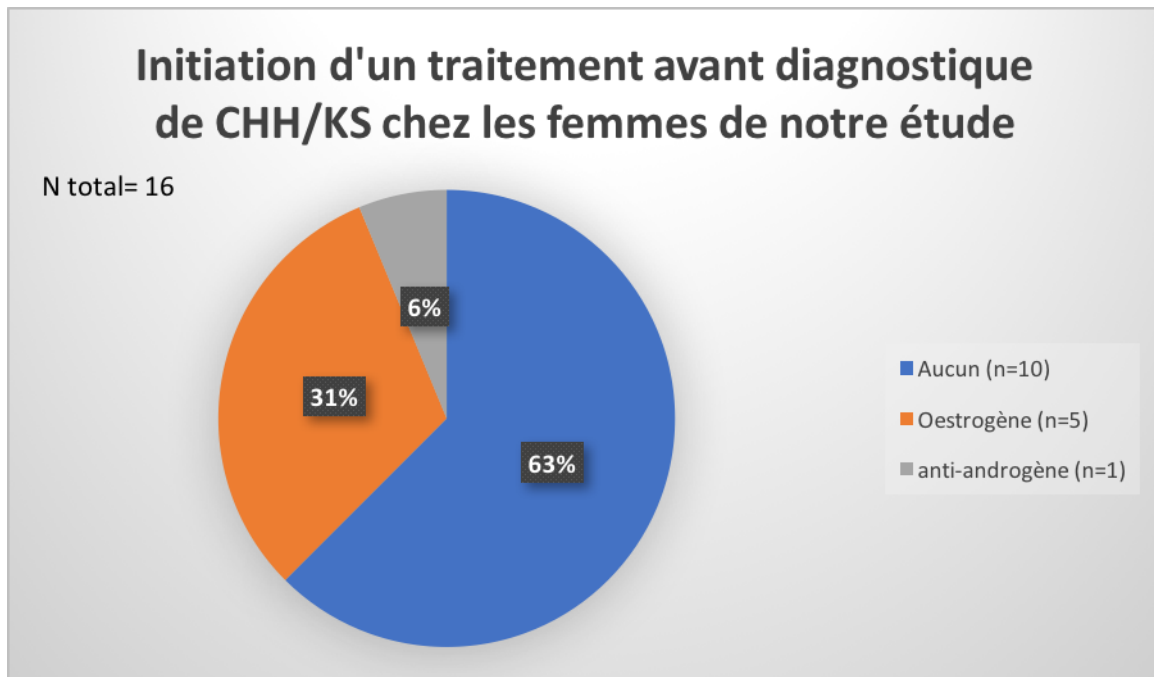
Figure 4 Répartition des motifs de consultation chez les Femmes



Lors de leur première consultation, les patientes présentaient un BMI moyen à 24 kg/m² pour des valeurs allant de 17,6 à 36,9 kg/m². Nous n'avons pas pu faire de lien entre l'âge et l'augmentation du BMI. La valeur médiane se situe à 21,64 kg/m².

Nous nous sommes intéressés si les médecins débutaient des traitements entre la première consultation et le diagnostic des patientes. Il en est ressorti que sur 16 patientes, 6 ont eu un traitement débuté avant le diagnostic. Sur les six, cinq ont eu des œstrogènes et une patiente a reçu des anti-androgènes. Dans la majorité des cas, ces traitements ont été initiés par le gynécologue ou le médecin traitant pour des suspicions de retard pubertaire ou de PCOS. Chez ces individus traités avant le diagnostic, on constate que l'âge moyen de la première consultation est de 17 ans (comme les patients qui ne reçoivent aucun traitement avant le diagnostic) alors que la moyenne d'âge au diagnostic dans ce groupe est de 26 ans. Ces patientes font donc en moyenne 9 ans sans traitement adéquat entre leur première consultation et la confirmation du diagnostic.

Figure 5 initiation d'un traitement avant diagnostique



Notre étude nous a permis de constater la difficulté, d'exclure chez les femmes, les diagnostics différentiels ayant la même symptomatologie que le CHH. Dans notre panel de 16 femmes, 37% (n=6) ont reçu un traitement autre pour une suspicion de PCOS ou de retard pubertaire simple. L'âge moyen de ces femmes est de 17 ans, comme le panel de base, cependant leur âge moyen au diagnostic est de 26 ans, c'est à dire 5 ans de plus sans prise en charge adaptée par rapport au groupe contrôle.

Nous nous sommes intéressés au degré de développement pubertaire chez les patientes lors de leur première consultation, c'est-à-dire à leur stade de Tanner afin de distinguer les CHH complets des CHH partiels. Comme illustré sur le tableau ci-dessous, notre étude montre que la majorité des patientes ont un stade pubertaire entre 3 et 4 avant traitement et ont donc une forme partielle de déficience en GnRH.

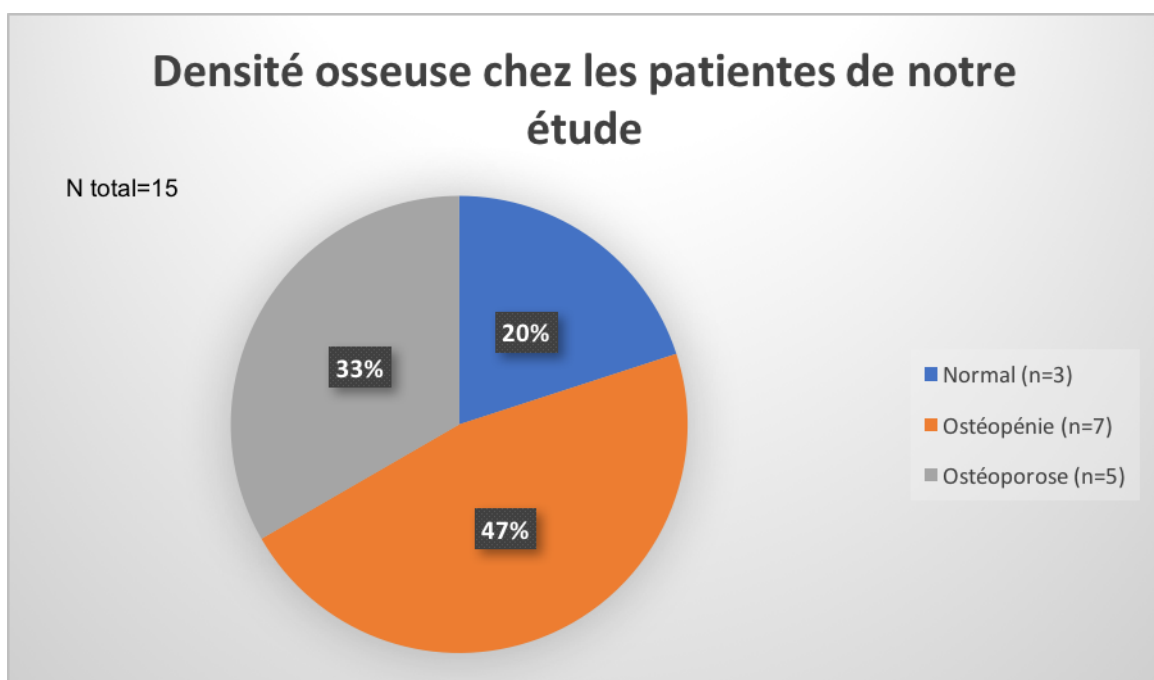
Tableau 5 Stade pubertaire de notre panel de sexe féminin

	Tanner I	Tanner II	Tanner III	Tanner IV	Tanner V
Nombre de Patient (n=13)	4	1	4	3	1

Chez les femmes consultant à l'adolescence, la littérature décrit une absence ou un manque de développement des caractères sexuels secondaires ainsi qu'une absence de télarche à 13 ans, or dans notre étude le Tanner médian de nos patientes se situe à 3 à la première consultation sans traitement préalable. Il serait intéressant de pouvoir comparer sur un plus grand groupe si ce résultat se confirme. Il se pourrait que beaucoup de femmes avec puberté partielle ne sont pas diagnostiquée, lorsqu'elles sont prises en charge par des médecins non spécialistes.

Dans la littérature, les pathologies les plus souvent associées au CHH sont les troubles de la densité osseuse et l'anosmie. Au sein de notre cohorte de 16 patientes, trois présentaient une densité osseuse normale, 7/16 une ostéopénie et 5/16 une ostéoporose. Dans la majorité des cas, on observait une nette amélioration une fois le traitement introduit. Au niveau de l'anosmie, nous avons recensé 9 patientes avec des troubles de l'odorat. Cinq présentaient une anosmie subjective ou objective et 4 présentaient une hyposmie objectivée entre 8 et 12 au sniff test.

Figure 6 Densité osseuse chez la femme de notre étude



Si l'on s'intéresse au profil endocrinien, notre étude montre que lors de la première consultation et sans traitement préalable, les taux de gonadotropines et d'œstrogènes sont très variables. Les taux de LH varient entre 0,1 et 12,4U/L or la valeur médiane est de 0,5 et la moyenne à 1,49 IU/L. Les taux de FSH eux varient entre 0,4 et 8,7U/L avec une valeur médiane à 1,4 et une moyenne à 2,2 IU/L. Pour finir, les taux d'œstrogènes se situent entre 0,04 et 0,18 pour une médiane à 0,05 et une moyenne à 0,06. Dans le reste du bilan pour une suspicion de CHH, il convient de contrôler les autres axes hypophysaires, c'est à dire la prolactine, l'IGF1, la T4 libre et le cortisol. Un cas sur les 16 patientes présente un IGF1 à 71 se qui signe une insuffisance somatotrope en plus du CHH. Cette valeur d'IGF1 peut s'élever après introduction de traitement d'œstrogènes.

Tableau 3 Valeurs au premier laboratoire de bilan chez les femmes de notre étude

	LH UI/L	FSH UI/L	Œstrogène nmol/L	Prolactine ug/L	IGF1 ug/L	T4 pmol/L	Cortisol nmol/L

	CHH	Norme	CHH	Norme	CHH	Norme	CHH	Norme	CHH	Norme	CHH	Norme	CHH	Norme
Médiane	0,5	0,5-9	1,4	0,7- 8	0,05	0,11-2,2	6	4-22	308	117-321	16	12-22	284	>133
Moyenne	1,49	5,2	2,2	9,7	0,06	1,15	6,9	10	311	219	16	17	357	

Lors du bilan du CHH, il est usuel d'effectuer un US des voies génitales, une IRM de l'hypophyse et des bulbes olfactifs ainsi qu'une densitométrie osseuse. Dans notre étude nous avons malheureusement obtenu seulement 6 US abdominaux dont deux ne décrivant pas les ovaires. Cependant, nous avons pu obtenir les données des IRM. Sur 15 IRM, 11 montraient une hypophyse normale, 2 une hypoplasie pituitaire, et un IRM a montré une suspicion de microadénome de moins de 5mm sans sécrétion hormonale. Quant à l'imagerie des bulbes, nous avons obtenu 7 imageries documentées, 3 étaient normales, une montrait une hypoplasie et trois une agénésie. Une anomalie des bulbes olfactifs est un bon marqueur d'anosmie étant donné que 100% des patientes avec une imagerie anormale présentaient une anosmie objective ou subjective. Cependant une imagerie normale peut être liée à une anosmie malgré la normalité de l'imagerie.

Chez les patientes avec CHH/KS, le traitement initial dépend de l'objectif thérapeutique. Comme illustré dans le tableau ci-dessous, le traitement de choix pour induire un développement des caractéristiques secondaires est l'œstrogène et le traitement oestro-progestatif pour maintenir un saignement menstruel. Cependant en cas de désir de fertilité, le traitement d'oestro-progestatifs est remplacé par un traitement à base de gonadotrophines ou de pompes à GnRH qui vont induire une ovulation.

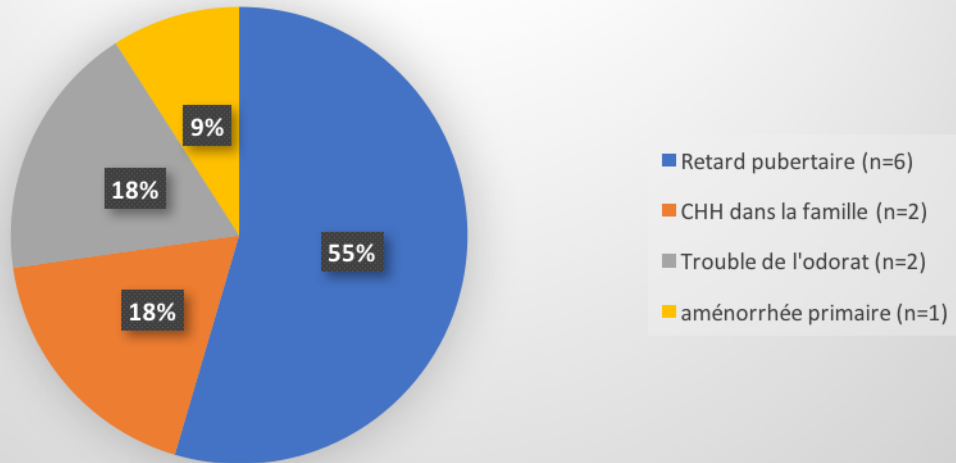
Dans notre panel de 16 patientes, deux ont présenté des effets secondaires nécessitant un changement de traitement. Une patiente a présenté une hypersensibilité mammaire sous Fémoston. Une patiente sous oestradiol/trimegestona a présenté des variations d'humeur et de l'acné raison pour laquelle son traitement a été changé pour une autre combinaison d'oestro-progestatifs.

Pour finir, dans notre panel, seulement 4 patientes présentaient une anomalie génétique connue. Elles présentaient respectivement une mutation TACR3 homozygote, une duplication du gène IL1RAPL1, un cas de délétion 7q33 et un nonsense SOX10. Alors que 7 cas présentaient une anamnèse familiale positive. Nous avons considéré comme positif un retard pubertaire, des troubles de l'odorat, une consanguinité et un CHH/KSS chez un membre de la famille et avons obtenu la répartition suivante.

Figure 7 Types d'antécédent rencontrés chez les patientes avec une anamnèse familiale positive

Éléments familiaux chez les femmes de notre étude avec une anamnèse familiale positive

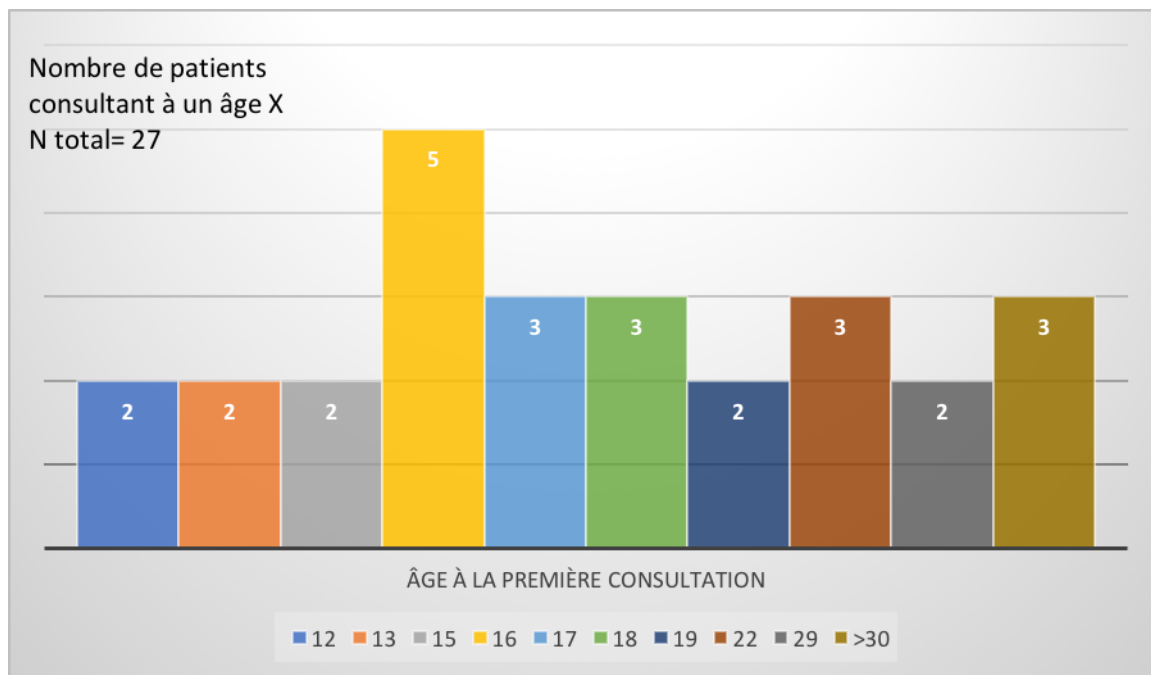
N total= 11



2) Résultats chez les hommes

Chez les hommes, l'âge moyen de la première consultation avec comme plainte un symptôme de CHH est de 20 ans avec une distribution entre 12 et 49 ans. L'âge médian est de 17 ans. L'âge moyen au diagnostic lui est de 22 ans avec une distribution plus large entre 12 et 49 ans.

Figure 8 Âge à la première consultation chez l'homme



Dans notre panel, trois plaintes principales sont régulièrement revenues. L'absence de puberté, une grande fatigue et un échec de procréation. Comme illustré dans le tableau ci-dessous la majorité des patients (73%) viennent pour une absence de puberté ou puberté incomplète.

Tableau 8 Répartition des motifs de consultation chez les Hommes

	Echec de procréation	Absence de puberté	Fatigue baisse de la libido	Anosmie	Anamnèse familiale positive	Contrôle de routine
Nombre de patient (n=30)	3	22	2	1	1	1

Quand on regarde le degré de développement pubertaire des patients lors de la première consultation en absence de traitement préalable, on peut noter les stades de Tanner avec une médiane à 1 et une moyenne de 4mL pour le volume testiculaire. Cependant, comme le montre le tableau ci-dessous, il n'est pas rare de voir des patients avec des stades de tanner

au-dessus de 3. Donc en conclusion, au contraire des femmes CHH, la majorité des hommes CHH se présentent avec une absence complète de puberté, alors que 30-40% d'entre eux ont une puberté partielle.

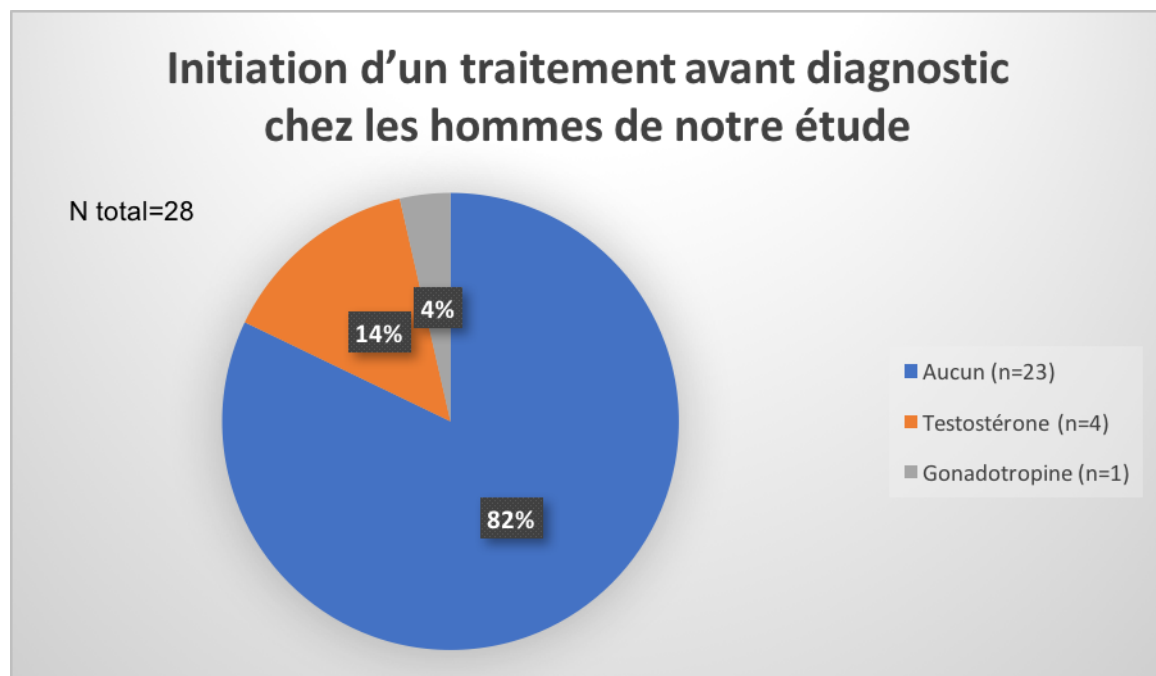
Tableau 9 Stade pubertaire de notre panel de sexe masculin

	Tanner 1	Tanner II	Tanner III	Tanner IV	Tanner V
Nombre de patient (n=21)	12	1	3	3	2

Lors de leur première consultation au CHUV, les patients présentaient un BMI moyen à 25,3 kg/m² pour des valeurs allant de 16,6 à 47,88 kg/m². La médiane se situe à 23,4 kg/m².

Dans notre panel de patient CHH masculin, nous avons 5 patients qui ont reçu un traitement entre la première consultation et le diagnostic de CHH/KS. Sur ces 5 patients, 4 ont reçu de la testostérone, et 1 des gonadotropines. Chez ces 5 individus traités avant le diagnostic, 3 ont eu le diagnostic de CHH posé dans la même année. L'âge moyen à la première consultation sans traitement est de 18 ans alors que chez les personnes recevant un traitement avant le diagnostic, elle est de 30 ans avec une médiane à 26 ans.

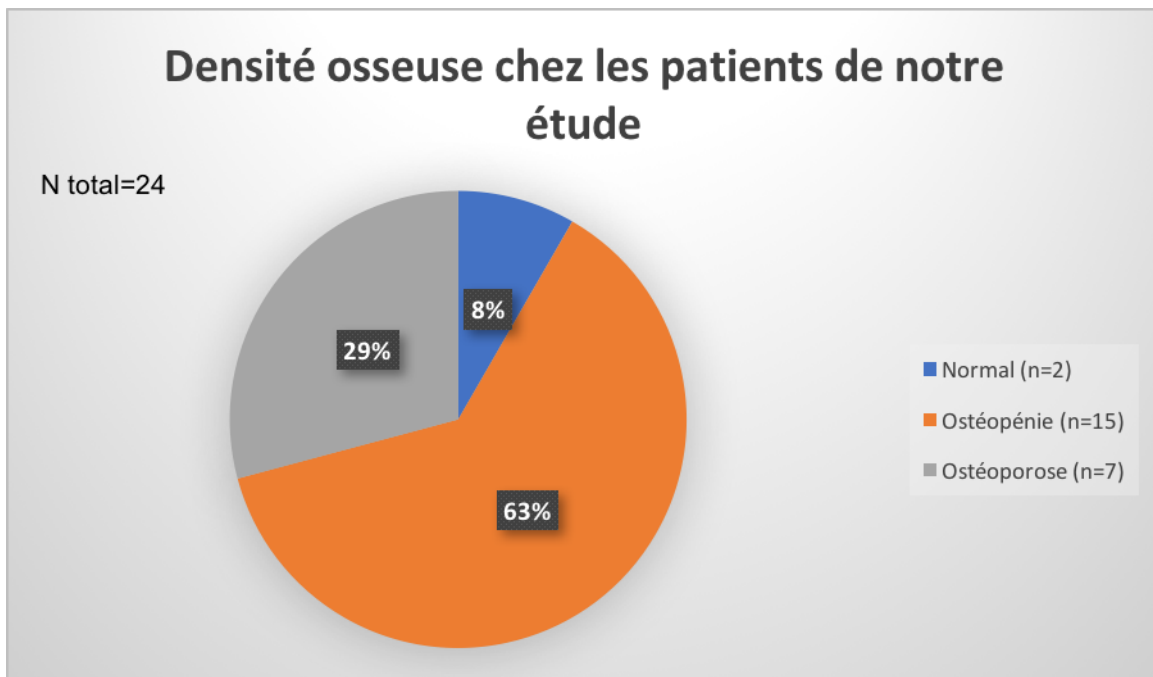
Figure 9 Initiation d'un traitement avant diagnostic



Les maladies les plus associées chez les hommes avec un CHH sont la cryptorchidie, des troubles de la densité osseuse et l'anosmie. Dans notre panel de 30 hommes CHH, 8 ont présenté une cryptorchidie, ce qui représente 27% des patients, 3 bilatérales et 5 unilatérales. Dans ce groupe de patients, l'âge moyen au diagnostic est de 20 ans. En ce qui concerne la

densité osseuse, nous avons réussi à documenter 27 imageries DXA. Sur ces 27 cas, 2 étaient dans la norme, 15 présentaient une ostéopénie et 7 une ostéoporose, consistant avec une atteinte fréquente de la densité osseuse à mettre sur le compte souvent d'un diagnostic retardé. Nous avons retrouvé sur 30 cas, 17 patients avec un trouble de l'odorat.

Figure 10 Densité osseuse chez l'homme



La grande variabilité du spectre des CHH/KS hommes se retrouve dans les différentes valeurs de l'axe hypophysaire. Si l'on regarde les taux de gonadotropines dans notre panel d'hommes, on observe un intervalle pour LH allant de 0,1 à 6,1 U/L pour une moyenne à 0,5 et une médiane à 1 U/L. Les taux de FSH varient eux au sein du panel entre 0,1 et 5,9 U/L pour une moyenne à 0,65 et une médiane à 1,43 U/L. Les taux de Testostérone varient entre 0,2 à 2.7 nmol/l avec une médiane à 2.2 nmol/L. Les autres valeurs de l'axe hypophysaire sont généralement dans la norme. Les taux de prolactine sont plus bas que dans la population générale mais toujours dans la norme. Trois patients ont présenté des taux de cortisol plus bas que la norme mais seulement un cas s'est révélé être une maladie d'Addison, possiblement une coïncidence avec le CHH.

Tableau 10 Valeurs laboratoire chez l'homme à la première consultation

	LH UI/L		FSH UI/L		Testostérone nmol/L		Prolactine ug/L		IGF1 ug/L		T4 pmol/L		Cortisol nmol/L	
	CHH	Norme	CHH	Norme	CHH	Norme	CHH	Norme	CHH	Norme	CHH	Norme	CHH	Norme
Médiane	0,5	1,5-9	0,65	0,7-8	0,8	10-30	7	4-16	207	117-321	16	12-22	256	>133

Moyenne	1,04	5,2	1,43	9,7	2,14	6,9	9,5	10	235		15,5	17	255,8	
---------	------	-----	------	-----	------	-----	-----	----	-----	--	------	----	-------	--

Lors du bilan de CHH, il est usuel d'effectuer un US des voies génitales, une IRM de l'hypophyse et des bulbes olfactifs, comme chez les femmes CHH. Dans notre panel d'hommes avec CHH/KS, nous avons réussi à regrouper 21 US testiculaires. Les valeurs obtenues oscillaient entre 0,5mL et 33mL avec une médiane à 4mL et une moyenne à 6,8mL. Pour l'hypophyse, nous avons obtenu 23 rapports d'IRM. 14 étaient dans la norme (60,8%), 7 présentaient une hypoplasie (30,4%) et 2 une atrophie (8,6%). Quant aux bulbes sur 15 bulbes décrits 8 étaient dans la norme (53,3%), 2 hypoplasiques (13,3%) et 5 atrophiés (33,3%).

Chez les patients avec CHH/KS, le traitement initial dépend de l'objectif thérapeutique. Comme illustré dans le tableau ci-dessous, le traitement de choix pour induire les caractères sexuels secondaires est la testostérone. Il est aussi utilisé pour maintenir la libido et le bien-être. Cependant en cas de désir de fertilité, la testostérone doit être remplacée par un traitement à base de gonadotropines qui induisent une maturation des gonades ou de GnRH sous forme de pompe.

Il est intéressant de constater que chez les patients qui ont eu un traitement à base de gonadotropines avec un pré-traitement avec de la FSH pour induire la puberté, la médiane du volume testiculaire au diagnostic se situe à 1ml contrairement à la médiane générale à 4mL.

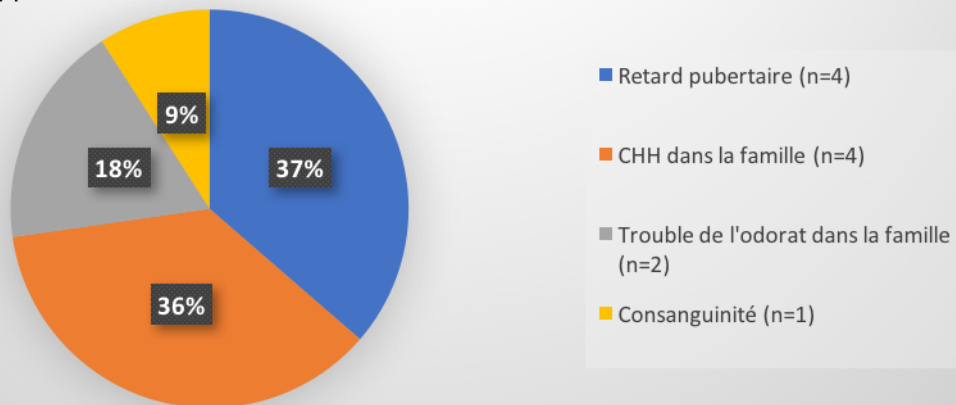
Au cours de notre étude, nous nous sommes intéressés aux effets secondaires rencontrés sous traitement par les patients. Trois patients sous testoviron ont souhaité changer de traitement suite une sensation de pharmacocinétique trop variable avec des symptômes de pic et des taux résiduels parfois trop bas. Chez ces patients, le Testoviron a été changé pour du Nebido, Testostérone à longue durée d'action, qui était globalement mieux accepté. On note cependant un cas où le traitement de Nébido a provoqué un œdème facial. Nous avons aussi documenté un patient sous Testran qui a changé de traitement dû à un excès d'acné et de palpitations et un patient sous Pregnyl qui a souhaité changer de traitement suite à une prise de poids trop importante sous ce traitement.

Pour finir, nous avons regardé si des éléments anamnestiques allaient en faveur d'une anamnèse familiale positive. Nous avons considéré comme positif un retard pubertaire, des troubles de l'odorat, une consanguinité et un CHH/KSS chez un membre de la famille. Avec ces critères, nous avons documenté dix patients sur 30 avec une anamnèse familiale positive, soit 33% des patients, consistant avec la littérature (Consensus 2015). Comme illustré dans le tableau ci-dessous, la majorité des cas sont d'autres cas de CHH dans la famille ou un retard pubertaire chez les parents ou un proche. Sur les 30 patients, 7 présentaient des mutations génétiques identifiées et 3 parmi eux ont une anamnèse familiale positive et une mutation identifiée.

Figure 11 Types d'antécédent rencontrés chez les patients avec une anamnèse familiale positive

Éléments familiaux chez les hommes de notre étude avec une anamnèse familiale positive

N total= 11



ANALYSE DES RESULTATS

Si l'on compare nos résultats à la littérature, nous retrouvons plusieurs points concordants. Nous avons effectivement un plus grand nombre de cas chez les hommes que chez les femmes avec un rapport de 2/1. Cela pourrait s'expliquer par la localisation sur le chromosomes X de plusieurs gènes responsables de l'HH dont ANOS1. On retrouve comme décrit dans la littérature plus de 50% des CHH avec anosmie et donc qui s'inscrivent dans les syndromes de Kallmann. Dans notre étude, l'hypogonadisme hypogonadotrope est diagnostiqué chez les hommes comme chez les femmes vers 20 ans, plus précisément 21 ans chez la femme et 22 ans chez l'homme. L'âge moyen à la première consultation est de 17 ans chez la femme et 20 ans chez l'homme. Cette différence est cependant réduite quand on regarde l'âge médian de consultation chez l'homme qui est de 17 ans. Cette différence d'âge à la première consultation pourrait trouver son origine dans les motifs de consultation des différents sexes. 94% des femmes consultent pour une aménorrhée primaire ou secondaire, un motif de consultation qui explique une consultation « précoce » et un sentiment d'inquiétude des patientes face à cette absence de cycle menstruel. 73% des hommes consultent pour un sentiment d'absence ou de retard de puberté et leur âge moyen à la première consultation est de 17 ans d'où l'intérêt d'effectuer l'âge médian chez l'homme. Chez les hommes, 20% consultent pour des motifs s'exprimant à l'âge adulte, comme un échec de procréation, une fatigue, une baisse de libido ou un contrôle de routine alors que chez la femme ces motifs ne représentent que 6% des consultations.

Tableau 13 Motifs de consultation

	Echec de procréation	Absence de puberté et aménorrhée primaire chez la femme	Fatigue, baisse de la libido	Anosmie	Famille	Contrôle de routine	Aménorrhée secondaire
Femme	1	12					3
Homme	3	22	2	1	1	1	
Total	4	34	2	1	1	1	3

Chez l'homme, les patients traités avant un diagnostic final représentent 20% de notre panel (n=6), cependant 50% de ces individus ont eu un diagnostic de CHH posé au cours de la même année et les 50% autres ont été traité dans leur pays d'origine pour un retard pubertaire et le diagnostic de CHH effectué à leur arrivé en Suisse.

Il est intéressant de constater que dans la littérature, les patients masculins consultant à l'adolescence ont un volume testiculaire à 4 ml et une absence ou retard de développement des caractères sexuels secondaire. Dans notre étude, nous retrouvons les mêmes résultats

que dans la littérature pour les hommes avec un volume testiculaire moyen à 4mL et un tanner médian à 1.

Dans les pathologies associées à l'HH, nous avons principalement identifiés et documentés, les troubles de la densité osseuse, les troubles de l'odorat et la cryptorchidie. Au niveau des troubles osseux, le constat est saisissant, seul 20% des femmes et 8% des hommes ont un densitomètre osseux dans la norme au diagnostic, donc en début d'âge adulte pour la majorité. 63% des hommes et 47% des femmes ont une ostéopénie avec un T score allant de $\square 1$ à $\square 2,4$ au diagnostic. Le pourcentage d'ostéoporose au diagnostic s'élève à 33% chez les femmes et 29% chez les hommes. On constate que les hommes ont plus d'ostéopénie que les femmes au diagnostic mais un pourcentage plus faible d'ostéoporose. L'induction d'un traitement hormonal permet une nette amélioration de la densitométrie et un retour à la norme dans la majorité des cas.

Pour les troubles de l'odorat, nous constatons que la proportion est égale entre homme (43%) et femme (44%). Si l'on compare les cas de troubles de l'odorat et une anomalie des bulbes olfactifs visibles à l'IRM, il est intéressant de constater que 100% des imageries anormales sont liés à des troubles de l'odorat. Cependant comme l'illustre notre résultat chez les hommes où 17 individus présentaient des troubles de l'odorat et uniquement sept avaient un bulbe perturbé à l'imagerie, une imagerie normale ne permet pas d'exclure un trouble de l'odorat et ceci est consistant avec la littérature (Consensus 2015).

Dans notre panel d'hommes, 26% (n=8) ont présenté une cryptorchidie. La cryptorchidie quand elle est présente, est le premier signe clinique détectable de l'HH avec le micropénis, raison pour laquelle il est intéressant de prêter attention à l'âge de diagnostic de ces patients qui est de 20 ans donc 3 ans plus tôt que la moyenne générale chez les hommes CHH. Cependant, leur moyenne d'âge à la première consultation est de 16 ans ce qui prète à croire que malgré la cryptorchidie, le diagnostic du CHH n'est pas effectué à temps.

Au niveau du laboratoire, nous retrouvons bien dans nos résultats la définition de l'hypogonadisme hypogonadotrope. Dans les deux sexes, les taux de testostérone/oestradiol sont inférieurs à la norme avec des valeurs de gonadotropines anormalement basses. Dans le bilan des hormones hypophysaires, il est intéressant de remarquer que chez les hommes comme chez les femmes, les taux de prolactines sont relativement bas avec des valeurs inférieures à la moyenne de la population générale. Sur 30 patients, nous avons documenté 4 déficits combinés (hyperprolactinémies modestes qui se sont normalisés à la prochaine prise de sang) et un CHH s'inscrivant dans un contexte de syndrome de CHARGE.

Comme nous l'avons dit précédemment, le traitement du CHH varie en fonction de l'objectif thérapeutique et du stade pubertaire du patient. Chez les femmes comme chez les hommes, si l'objectif est d'induire les caractéristiques sexuelles secondaires, le traitement de choix sera l'oestradiol (et progestérone) ou la testostérone. Dans certains cas, chez les hommes, on peut de manière séquentielle utiliser les gonadotropines (FSH puis FSH+Hcg) afin d'obtenir une maturation des testicules étant donné que la testostérone n'agit pas sur les tubes séminifères. C'est pour cette raison que les patients qui consultent pour un désir de fertilité ne reçoivent pas de testostérone ou d'oestradiol mais des gonadotropines ou GnRH pompes. Dans notre étude, chez les hommes ou les femmes 80% des patients exprimant un

désir de fertilité ont eu un traitement à base de gonadotropines alors que 20% (toutes des femmes) ont reçu un traitement de GnRH pompe.

Dans la littérature, plusieurs anomalies génétiques ont été associées à un CHH ou KS. Dans notre étude, nous avons 7 hommes (23%) et 4 femmes (25%) chez qui une mutation génétique a été identifiée. Nous retrouvons des gènes décrits dans différents articles comme ANOS1 qui est responsable de 60% des syndromes de Kallmann et SOX10. Quand l'on confronte les patients avec une mutation identifiée et ceux avec une anamnèse familiale positive, nous trouvons 3 hommes et 2 femmes remplissant les deux critères. Cela suggère que certains gènes ont des degrés de pénétrance variable comme décrit dans la littérature ou que 6 seraient des mutations de novo à confirmer en effectuant des analyses génétiques chez les parents.

CONCLUSION

L'hypogonadisme hypogonadotrope congénital (CHH) est une maladie chronique diagnostiquée habituellement tôt à l'âge adulte. Le diagnostic est un diagnostic d'exclusion. Dans le bilan de base, il est important d'exclure un déficit combiné en hormones pituitaires et s'assurer qu'il s'agit bien d'un déficit isolé. Notre étude permet de voir l'hétérogénéité de l'expression clinique de l'HH ainsi que les déficits qu'elle suscite. Il faut y penser face à toute cryptorchidie à la naissance et ou retard pubertaire. Il est difficile de distinguer un retard pubertaire simple d'un CHH entre 14 et 16 ans avec l'absence de tests discriminatoires. Le taux sérique d'inhibe B chez l'homme pourrait permettre cette distinction. Notre étude met en évidence un grand pourcentage de femmes CHH avec puberté partielle, ce qui diffère de la littérature. Il est possible que les patientes avec puberté partielle soient souvent mal diagnostiquées. Le pourcentage de déficits de la masse osseuse est très important tant chez les femmes que chez les hommes mais il semble que le rétablissement d'un milieu de stéroïdes sexuels (œstradiol ou testostérone) améliore grandement la densitométrie osseuse. Bien que dans notre étude, le traitement de choix face à une absence de puberté soit la testostérone/œstradiol, des études récentes préconisent l'emploi des gonadotropines pour induire une puberté à l'adolescence à partir d'une production endogène d'hormones. Il y a peu de littérature sur le pronostic de fertilité chez ces patients CHH en fonction de la médication, de l'adhérence des patients ainsi que la perception de la maladie par les patients.

BIBLIOGRAPHIE

- Andrew A. Dwyer, J. T. (s.d.). *Adherence to treatment in men with hypogonadotropic hypogonadism*. Europe.
- C.Roze, P. J. (2009, Février). *Hypogonadisme hypogonadotrope congénital*. Récupéré sur orphanet: <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/HypogonadismeHypogonadotropeCongenital-FRfrPro17985.pdf>
- Catherine Dodé, L. T.-L.-R. (2006, Octobre). Kallmann Syndrome: Mutations in the Genes Encoding Prokineticin-2 and Prokineticin Receptor-2. *PLoS Genetics*, 1649-1642.
- Charlotte Lepoutre, S. C.-M. (2006, septembre-octobre). Hypogonadisme hypogonadotrope chez la fille. *médecine de la reproduction*, 8(5), 330-338.
- Cheng Xu, L. M. (2015). Hypogonadisme chez l'homme. *Swiss médical Forum*.
- Chunxiu Gong, Y. L. (2015, may 11). Pulsatile GnRH is superior to hCG in therapeutic efficacy in adolescent boys with hypogonadotropic hypogonadodism. *the journal of clinical endocrinology & Metabolism*, 1-7.
- consensus, E. (2015). *European consensus statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism - pathogenesis, diagnostic and treatment*. Macmillan Publishers.
- Linda liu, s. M. (1988). Two-year comparison of testicular responses to pulsatile gonadotropin-releasing hormone and exogenous gonadotropins from the inception of therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *journal of clinical Endocrinology and Metabolism*.
- Nelly Pitteloud, A. D. (2014). Hormonal control of spermatogenesis in men: Therapeutic aspects in hypogonadotropic hypogonadism. *Annales d'endocrinologie*.
- NELLY PITTELOU, F. J. (2002). Predictors of Outcome of Long-Term GnRH Therapy in Men with Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism . *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 4128–4136.
- Tero Varimo, P. J. (2016, December 6). Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropism or constitutional delay of growth and puberty ? An analysis of a large patient series from a single tertiary center. *human reproduction*, p. 7.
- Young, J. (2007, septembre-octobre). Hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux chez l'homme : aspects diagnostiques, physiopathologiques et génétiques. *médecine de la reproduction*, 318-328.