



HAL
open science

Caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et moléculaires des hypogonadismes hypogonadotropes isolés avec ou sans anosmie: à propos de 23 cas observés en pédiatrie

Virginie Leplatre

► To cite this version:

Virginie Leplatre. Caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et moléculaires des hypogonadismes hypogonadotropes isolés avec ou sans anosmie: à propos de 23 cas observés en pédiatrie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2006. hal-01733996

HAL Id: hal-01733996

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733996v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine spécialisée
par

Virginie LEPLATRE

Le 18 octobre 2006

**Caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et
moléculaires des Hypogonadismes Hypogonadotropes isolés
avec ou sans anosmie.**

A propos de 23 cas observés en Pédiatrie.

Examineurs de la thèse :

M. Bruno LEHEUP	Professeur		Président
M. Pierre MONIN	Professeur	}	
M. Marc NICOLINO	Professeur	}	Juges
M. Marc KLEIN	Professeur	}	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Asseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

M. le Docteur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Marc BRAUN

M. le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT
Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD
Jean-Pierre NICOLAS – Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET –
Jean-Pierre DELAGOUTTE – Jean-Pierre MALLIÉ – Danièle SOMMELET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : **BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : **MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : **SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : **CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : **ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –
Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUÉL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur François ALLA – Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Anne KENNEL

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET
RÉÉDUCATION

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Docteur Jean PAYSANT

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Paul VERT
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT – Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU
Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain BERTRAND
Professeur Daniel BURNEL – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Michel VIDAILHET –
Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Claude PERRIN – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNKO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRASBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Bruno LEHEUP

Professeur de Génétique

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury.

Nous vous remercions pour vos conseils et votre aide concernant la réalisation de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A notre Juge

Monsieur le Professeur Pierre MONIN

Professeur de Pédiatrie

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous avons été très heureux de pouvoir travailler au sein de votre service et avons pu bénéficié de votre enseignement et de celui de vos collaborateurs.

Nous vous sommes très reconnaissant de la confiance que vous avez pu nous accorder et de l'attention que vous avez pu porter à la question de notre avenir professionnel et personnel.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A notre Juge

Monsieur le Professeur Marc NICOLINO

Professeur de Pédiatrie

Vous nous avez accueilli chaleureusement dans votre service et nous avez permis d'apprendre à vos côtés ainsi qu'auprès de vos collaborateurs, les bases de l'Endocrinologie et de la Diabétologie Pédiatrique.

Nous vous remercions pour la qualité de votre enseignement.

Vous nous avez confié ce travail et nous avez guidé tout au long de sa réalisation, veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude la plus sincère.

A notre Juge

Monsieur le Professeur Marc KLEIN

Professeur d'Endocrinologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Le regard d'un médecin spécialisé en Endocrinologie d'adultes nous paraissait indispensable étant donné le sujet de cette thèse et nous aidera certainement à ouvrir nos horizons en ce qui concerne l'avenir de ces patients.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A toutes les personnes qui ont collaboré à la réalisation de ce travail.

- *A Monsieur le Professeur David et Monsieur le Professeur Chatelain, pour avoir accepté de me confier l'étude de leurs patients et pour la qualité de leur enseignement.*
- *A Monsieur le Dr de Roux, pour avoir su réaliser les analyses moléculaires dans les temps et pour avoir su répondre à mes questions quand elles se posaient.*
- *A Marie-pierre Melinon, secrétaire, pour sa mémoire des patients, sa gentillesse et sa disponibilité.*

A olivier, mon amour, mon ami, mon soutien de tous les jours.

A ton humour et à ta simplicité, au bonheur de pouvoir enfin vivre à tes côtés.

A l'enfant que nous attendons.

A mes parents, pour l'amour qu'ils me portent et pour l'aide qu'ils ont su m'apporter dans les moments difficiles.

A mon frère, Eric : même à distance, tu es toujours près de moi.

A mes grands-mères.

A Mamie Raymonde pour notre complicité, à tous les instants que nous pouvons vivre ensemble.

A mes grands-pères malheureusement trop tôt disparus.

A mes futurs beaux parents Frédérique et Denis ; à Yann, Alice, Vincent, Paul et Juliette : vous avez su m'accueillir à bras ouverts au sein de votre grande et belle famille. Je suis très heureuse de pouvoir vivre tous les moments que nous pouvons partager.

A toute ma famille, à mes oncles, mes tantes, mes cousins et cousines.

A mes amis, Anne-sophie, Clémence, Thibault, Isa, Sarah, Hélo, Antoine et les autres...

Aux médecins de l'hôpital d'enfant qui ont su me faire partager leurs connaissances dans une ambiance chaleureuse et agréable : à Serge, Christel, Ludovic, Manu...

A toutes les personnes de Tours et de Nancy, qui ont su me transmettre leur amour pour ce métier et le respect des patients.

Aux infirmières, auxiliaires de puériculture et secrétaires de l'Hôpital d'enfant de Nancy et de la Maternité régionale de Nancy. J'ai eu le plaisir de pouvoir travailler avec vous, je vous remercie pour la sympathie dont vous m'avez témoigné.

Aux enfants que j'ai pu soigner et tout particulièrement à Maxime et Enzo. Vous resterez dans mon cœur pour toujours.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

I. TABLE DES MATIERES

I.	TABLE DES MATIERES	16
II.	INTRODUCTION	20
A.	La puberté	21
1.	Définition	21
2.	Chronologie des changements morphologiques	21
2.1	Chez la fille.....	22
2.2	Chez le garçon	23
3.	Croissance pubertaire	26
3.1	Mécanisme.....	26
3.2	Chez la fille.....	26
3.3	Chez le garçon	26
3.4	Ecart de taille entre les 2 sexes	26
4.	Le changement de composition corporelle.....	27
5.	Variantes de la puberté normale	27
5.1	Pubarche précoce	27
5.2	Thélarche précoce	27
5.3	Ménarche précoce	28
B.	Physiologie de l'axe gonadotrope au cours du développement	28
1.	En période néonatale	28
2.	A la puberté.....	29
2.1	L'adrénarche	29
2.2	La gonadarche	30
2.2.1	GnRH, FSH, LH	30
2.2.2	Pulsatilité des neurones à GnRH	30
2.2.3	Neuromodulation de la sécrétion de GnRH.....	31
2.2.4	Le rétrocontrôle positif.....	31
2.3	Nutrition et déclenchement pubertaire.....	32
C.	Retard pubertaire et hypogonadisme	32
1.	Hypogonadisme hypergonadotrope	32
1.1	Hypogonadisme hypergonadotrope congénital	32

1.1.1	Le syndrome de Turner chez la fille (45, X)	32
1.1.2	Le syndrome de Klinefelter chez le garçon (47, XXY).....	33
1.1.3	Les dysgénésies gonadiques	33
1.1.4	Insensibilité aux androgènes.....	34
1.1.5	Troubles de la stéroïdogénèse.....	34
1.1.6	Pseudo-hypoparathyroïdie la	35
1.1.7	Mutation des récepteurs aux gonadotrophines	35
1.2	Hypogonadisme hypergonadotrope acquis	36
2.	Retard pubertaire à gonadotrophines basses	36
2.1	Hypogonadisme hypogonadotrope	36
2.1.1	Hypogonadisme hypogonadotrope fonctionnel	36
2.1.2	Hypogonadisme hypogonadotrope acquis	37
2.1.3	Hypogonadisme hypogonadotrope congénital	39
2.1.3.1	Clinique	39
2.1.3.2	Biologie	40
2.1.3.3	Etiologies.....	42
2.1.4	Hypogonadisme hypogonadotrope associé à d'autres anomalies endocriniennes et malformatives.....	43
2.1.4.1	Mutation de DAX1 (Dosage sensitive sex reversal, Adrenal hypoplasia congenital, X-chromosome).....	43
2.1.4.2	Mutation de SF1	44
2.1.4.3	Mutation de la leptine et du récepteur de la leptine	45
2.1.4.4	Atteinte hypophysaire par interruption ou agénésie de la tige pituitaire et dysplasie septo-optique	45
2.1.4.5	Pathologie moléculaire des facteurs de transcription impliqués dans le développement de l'anté-hypophyse	46
2.1.4.6	Hypogonadisme hypogonadotrope associé à un syndrome génétique	46
2.2	Retard pubertaire simple	47
D.	Syndrome de Kallmann et hypogonadisme hypogonadotrope isolé sans anosmie..	49
1.	Syndrome de Kallmann	49
1.1	Définition	49

1.2	Historique	49
1.3	Fréquence	49
1.4	Spécificités cliniques et radiologiques	50
1.4.1	Clinique	50
1.4.2	Neuroradiologie du syndrome de Kallmann	50
1.5	Bases embryologiques	51
1.6	Génétique.....	51
1.6.1	KAL1	52
1.6.1.1	Identification du gène KAL1	52
1.6.1.2	Anatomopathologie	52
1.6.1.3	L'anosmine-1.....	53
1.6.1.4	Expression phénotypique	53
1.6.1.5	Corrélation génotype-phénotype	54
1.6.2	FGFR1	54
1.6.2.1	Identification du gène FGFR1	54
1.6.2.2	FGFR1	54
1.6.2.3	Fréquence des anomalies	55
1.6.2.4	Corrélation phénotype-génotype	55
2.	Hypogonadisme hypogonadotrope sans anosmie.....	56
2.1	Mutations inactivatrices du récepteur du GnRH	56
2.1.1	Le gène et sa protéine	56
2.1.2	Physiopathologie.....	57
2.1.3	Fréquence des anomalies.....	57
2.1.4	Corrélation phénotype-génotype	58
2.2	GPR54	58
2.2.1	Le gène, sa protéine	58
2.2.2	Fréquence des anomalies.....	59
2.2.3	Corrélation phénotype-génotype	59
2.3	Mutation des gènes des gonadotrophines LH et FSH.....	60
III.	ETUDE	61
A.	Objectifs de l'étude.....	61
B.	Patients et méthodes.....	61
1.	Type de l'étude.....	61

2.	Patients et méthode	61
2.1	Critères d'inclusion/exclusion	61
2.2	Caractéristiques cliniques	62
2.3	Caractéristiques biologiques	63
2.4	Caractéristiques radiologiques	63
2.5	Caractéristiques génétiques	63
2.6	Analyse génétique.....	64
C.	Résultats	64
1.1	Caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques des patients (tableaux 1 à 3, figures 1 à 4).....	64
1.1.1	Groupe de patients avec un syndrome de Kallmann-de Morsier (CC 1 à 16)	65
1.1.2	Groupe de patients avec un hypogonadisme hypogonadotrope isolé sans anosmie (CC 17 à 23).....	67
1.2	Identification des mutations.....	79
1.2.1	Groupe de patients avec un syndrome de Kallmann.....	79
1.2.2	Groupe de patients avec un hypogonadisme hypogonadotrope isolé sans anosmie	84
IV.	DISCUSSION	86
A.	Limites de l'étude	86
B.	Intérêts de l'étude, commentaire sur nos résultats, comparaison aux autres études publiées.....	86
1.	Analyse clinique, radiologique et biologique.....	86
1.1.1	Clinique	86
1.1.2	Radiologie	87
1.1.3	Biologie	88
2.	Analyse génétique.....	88
C.	Retard Pubertaire et suspicion d'hypogonadisme hypogonadotrope : proposition d'un arbre décisionnel.....	90
D.	Génétique moléculaire des déficits gonadotropes isolés, quels gènes étudier ?.....	92
V.	CONCLUSION.....	94
VI.	BIBLIOGRAPHIE.....	95
VII.	ANNEXES	107

II. INTRODUCTION

La mise en route de la puberté est la résultante d'une cascade d'évènements et est étroitement dépendante de la maturation de l'axe hypothalamo-hypophysaire contrôlant la fonction gonadique.

Le développement pubertaire peut être pathologique en cas de puberté précoce ou de retard pubertaire.

Le diagnostic étiologique d'un retard pubertaire, qui concerne essentiellement les garçons, est souvent difficile au moment de l'adolescence, le médecin s'efforçant de distinguer les retards pubertaires simples se corrigeant spontanément, des hypogonadismes hypogonadotropes et hypergonadotropes, qui nécessitent un traitement pour aboutir au développement pubertaire complet et pour tenter d'induire une fertilité.

Ces 15 dernières années, des anomalies génétiques ont été décrites dans le syndrome de Kallmann de Morsier et dans l'hypogonadisme hypogonadotrope isolé sans anosmie, permettant de confirmer l'origine hypothalamique ou hypophysaire du déficit, d'améliorer la compréhension de ces pathologies et d'orienter le conseil génétique.

Dans ce travail, après une première partie de rappels concernant la puberté, sa physiologie et les différents diagnostics différentiels du retard pubertaire, nous présenterons notre étude rétrospective détaillant les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et génétiques de 23 patients atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope.

A. La puberté

1. Définition

L'adolescence associe à la puberté, des modifications psycho-affectives, comportementales et socio-culturelles profondes.

La puberté est la période de la vie au cours de laquelle les caractères sexuels secondaires se développent et les comportements sexuels se mettent en place, le rythme de croissance augmente, et les gonades deviennent fonctionnelles. Elle aboutit à l'acquisition de la fonction de reproduction et de la taille définitive.

De nombreux facteurs influencent l'âge de la puberté et son développement tels que des facteurs familiaux, nutritionnels, socio-économiques, de même que l'activité sportive et l'état de santé (effet délétère des maladies chroniques). En règle générale, la séquence d'apparition des caractères sexuels secondaires est toujours la même mais l'âge de début des changements et la vitesse de passage d'un stade à l'autre est très variable.

Depuis cent ans environ, la puberté est plus précoce, l'âge de la ménarche est passé de 17 ans à 13 ans entre la moitié du 19^{ème} siècle et la moitié du 20^{ème} siècle. Ceci est le reflet de l'amélioration des conditions de santé et de nutrition et continue à s'observer dans les pays dits en voie de développement et dans le milieu rural [1/2].

2. Chronologie des changements morphologiques

La puberté est cotée selon les stades de Tanner, du stade 1 (impubère) au stade 5 (puberté achevée) (tableau 1, figure 1).

Les premiers signes cliniques de puberté apparaissent dans 95% des cas entre 8 et 13 ans chez la fille et entre 9 et 14 ans chez le garçon.

La puberté est considérée comme précoce chez une fille si les signes d'oestrogénisation apparaissent avant 8 ans, et chez le garçon si les premiers signes de développement pubertaire apparaissent avant 9 ans.

On parle de retard pubertaire si aucun signe de puberté n'est noté à 13 ans chez la fille ou 14 ans chez le garçon ou si une durée de plus de 4 ans s'est écoulée entre l'apparition des

premiers signes pubertaires et l'apparition des règles chez la fille ou le développement pubertaire complet chez le garçon.

L'âge osseux apprécié par comparaison à des atlas de référence (atlas de Greulich et Pyle, de Sempé) basé sur la radiographie de la main et du poignet, est un excellent marqueur de maturation globale. Il présente une meilleure corrélation que l'âge réel avec les premiers signes de puberté [3].

2.1 Chez la fille

Chez la fille on cote la puberté selon les stades de Tanner de la façon suivante : développement mammaire (de S1 à S5), pilosité pubienne (de P1 à P5), pilosité axillaire (de A1 à A5), apparition des règles (R0 ou R1) [4].

Le premier signe de la puberté est en général l'apparition des glandes mammaires ou thélarche, elle se produit en moyenne vers l'âge chronologique de 10.5-11 ans (âge osseux de 11 ans) et atteint son stade adulte en 4 ans environ.

La pilosité pubienne apparaît souvent 6 mois plus tard et peut prendre son aspect adulte en 2-3 ans. Elle est suivie de l'apparition de la pilosité axillaire (12 à 18 mois plus tard) qui évolue également en 2-3 ans.

La vulve se pigmente, elle modifie son orientation en passant d'une position relativement frontale ou elle regarde vers l'avant à la position horizontale ou elle regarde vers le bas. Son aspect change : épaissement des petites lèvres, accroissement de la taille des grandes lèvres et du clitoris. La production d'oestrogènes induit une acidification du milieu, les sécrétions vaginales augmentent.

En échographie pelvienne, on retrouve après le début de la puberté, une longueur utérine supérieure à 35 mm, une épaisseur du corps supérieure à 1 cm et un rapport corps/col supérieur à 1 avec un aspect piriforme de l'utérus et apparition d'une ligne de vacuité correspondant à l'endomètre. Un axe ovarien supérieur à 3 cm et/ou un volume ovarien supérieur à 3 cm³ avec présence de follicules signe également le début pubertaire [5].

Les premières règles ou ménarches apparaissent 2-2.5 ans après l'apparition des premiers signes de développement pubertaire (maximum 4 ans après). Elles deviennent cycliques 18 à 24 mois après leur apparition. Le taux de fécondité normal n'est souvent atteint qu'après 18 ans [6].

L'apparition de lésions acnéiques ne se développe que tardivement (15-16 ans).

2.2 Chez le garçon

Chez les garçons on cote la puberté selon les stades de Tanner : développement des organes génitaux externes (de G1 à G5; taille des testicules en longueur et en largeur, taille de la verge en longueur et en largeur ou en circonférence), pilosité pubienne (de P1 à P5) et axillaire (de A1 à A5) [7].

Le premier signe clinique de la puberté est l'augmentation du volume testiculaire, il se produit en moyenne vers l'âge chronologique de 12-13 ans (âge osseux de 13 ans). Un volume supérieur à 4 ml ou une longueur supérieure à 25 mm signe le début de la puberté. Pendant la puberté, les tubes séminifères s'allongent et se pelotonnent, leur diamètre s'accroît, ce développement des tubes est le principal responsable de l'accroissement du volume testiculaire.

La pilosité pubienne apparaît environ 6 mois après le début du développement des testicules et évolue sur 2-3 ans, le scrotum se pigmente.

L'augmentation de la taille de la verge commence environ 1 an après l'augmentation du volume testiculaire.

Par la suite se développe la pilosité axillaire puis faciale et corporelle, ainsi que la modification de la voix.

La sudation prend une odeur caractéristique et la peau change de texture (séborrhée, acné).

La prostate et les vésicules séminales se développent en réponse à l'augmentation de la testostérone circulante.

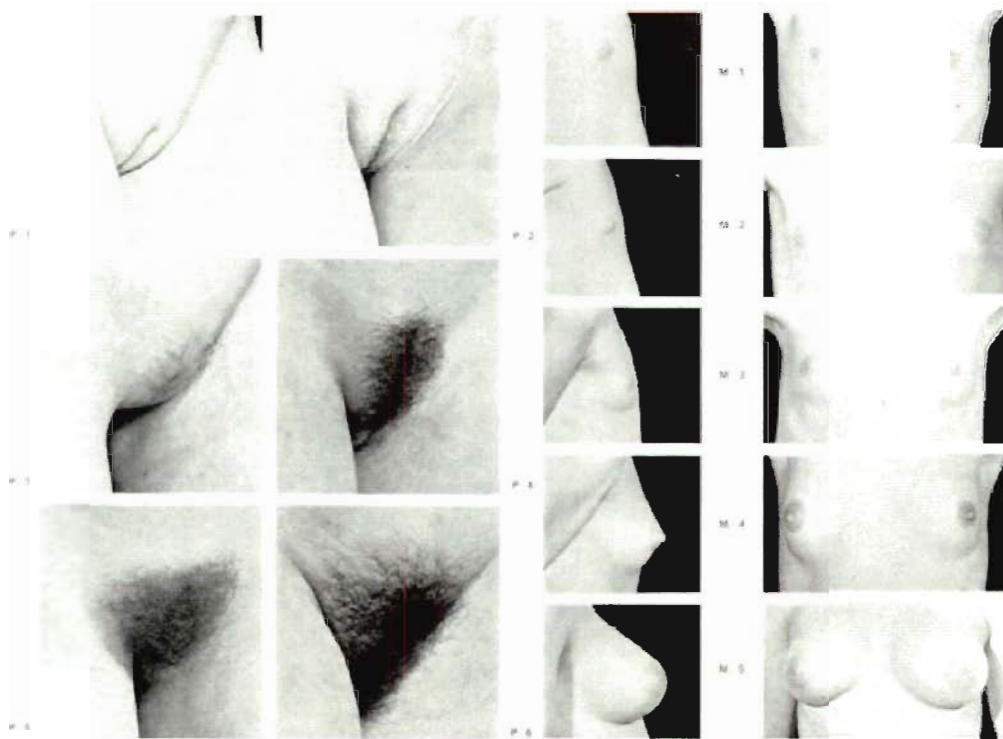
Les premières éjaculations surviennent en moyenne vers 14 ans et précèdent d'environ 6 mois l'apparition de spermatozoïdes dans les urines [2].

Une gynécomastie bilatérale peut apparaître dans 60% des cas et régresse classiquement en quelques mois, elle dure rarement plus de 2 ans. Elle fait partie de la puberté masculine normale.

A. La pilosité pubienne
<p>P1 Absence de pilosité</p> <p>P2 Quelques poils longs sur le pubis</p> <p>P3 Pilosité pubienne au dessus de la symphyse</p> <p>P4 Pilosité pubienne fournie</p> <p>P5 La pilosité s'étend à la racine de la cuisse et s'allonge vers l'ombilic chez le garçon</p>
B. Le développement mammaire
<p>S1 Absence de développement mammaire</p> <p>S2 Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole</p> <p>S3 La glande mammaire dépasse la surface de l'aréole</p> <p>S4 Développement maximum du sein (apparition d'un sillon sous mammaire). Saillie de l'aréole et du mamelon sur le sein</p> <p>S5 Aspect adulte. Disparition de la saillie de l'aréole.</p>
C. Le développement des organes génitaux externes du garçon
<p>G1 Testicules et verge de taille infantile</p> <p>G2 Augmentation du volume testiculaire de 4 à 6 ml (L 25 à 30 mm)</p> <p>G3 Poursuite de l'accroissement testiculaire de 6 à 12 ml (L 30 à 40 mm)</p> <p>G4 Accroissement testiculaire de 12 à 16 ml (L 40-50 mm) et de la verge</p> <p>G5 Morphologie adulte</p>

Tableau 1 : Les stades du développement pubertaire adaptés selon Tanner

[Tiré de : ITEM 38 : Puberté normale et pathologique. Polycopié. Collège des enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. Mise à jour Novembre 2002.]



A . Pilosité pubienne chez la fille

B. Développement mammaire chez la fille



C. Développement des organes génitaux externes chez le garçon

Figure 1 : Les stades du développement pubertaire selon Tanner

3. Croissance pubertaire

3.1 Mécanisme

La période pubertaire est précédée d'une période de croissance minimale (ralentissement pré-pubertaire), à laquelle fait suite une augmentation de la vitesse de croissance.

Au cours de la puberté, il se produit une augmentation de la production d'hormone de croissance par augmentation de la fréquence et de l'amplitude des pulses de sécrétion de GH secondaire à l'augmentation des stéroïdes sexuels. Le mécanisme par lequel les stéroïdes sexuels stimulent la sécrétion de GH est mal précisé. La GH agit via la sécrétion d'IGF-1 avec les estrogènes pour induire la poussée de croissance pubertaire [8]. Les oestrogènes sont également responsables dans les deux sexes de la soudure définitive des cartilages de croissance.

A la puberté, le segment inférieur présente un pic de croissance précédant de 6 mois celui du tronc. Cette particularité peut donner à certains adolescents un aspect dysharmonieux avec de longues jambes et un petit tronc.

3.2 Chez la fille

Le démarrage de la croissance pubertaire est chez la fille synchrone des premiers signes pubertaire vers 10.5 ans. La poussée de croissance peut même survenir avant le développement mammaire chez 20% des filles [6]. La vitesse de croissance passe de 5 cm/an avant la puberté à un maximum de 8 cm/an vers l'âge de 12 ans.

En moyenne, les filles prennent 25 cm pendant leur puberté.

3.3 Chez le garçon

Le démarrage de la croissance pubertaire est retardé d'un an par rapport à l'apparition des premiers signes pubertaires. La vitesse de croissance passe de 5 cm/an avant la puberté à un maximum de 10 cm/an vers l'âge de 14 ans.

En moyenne, les garçons prennent 28 cm pendant leur puberté.

3.4 Ecart de taille entre les 2 sexes

La taille moyenne de l'homme adulte est supérieure de 12.5 cm à celle des femmes. Cette différence tient principalement dans le fait que les garçons font leur pic de croissance

pubertaire 2 ans plus tard que les filles et sont plus grands d'environ 10 cm lors de leur démarrage pubertaire. De plus, l'amplitude de leur pic pubertaire est plus importante.

4. Le changement de composition corporelle

En période pré-pubertaire, le poids évolue de façon continue, la part de masse maigre (masse squelettique et musculaire) et de masse grasse est comparable dans les deux sexes.

On assiste à une augmentation de l'accroissement pondéral dès 6 ans chez la fille et dès 9 ans et demi chez le garçon. La masse squelettique et musculaire devient plus importante dans le sexe masculin et la masse graisseuse devient deux fois plus importante dans le sexe féminin.

5. Variantes de la puberté normale

Il peut exister une variation dans l'apparition des signes cliniques de la puberté. Ceci est, pour une raison inconnue, plus fréquent chez la fille que chez le garçon. C'est ce qu'on appelle parfois, les pubertés dissociées [8].

5.1 Pubarche précoce

Il s'agit de l'apparition isolée d'une pilosité pubienne, associée ou non à une pilosité axillaire qui survient dans 80% des cas chez les filles. Elle correspond à une maturation surrénalienne précoce que l'on appelle adrénarche précoce avec un taux de DHA et de DHAS élevé. Il faut dans ce cas éliminer une forme tardive d'hyperplasie congénitale des surrénales (dosage de la 17 OH-progestérone) et une tumeur sécrétant les androgènes (dosage de la testostérone).

5.2 Thélarche précoce

Une poussée mammaire peut survenir à n'importe quel âge après la naissance ou se présenter comme une crise génitale se prolongeant au-delà de la première année de vie. Dans ce cas le développement des seins est isolé, il ne s'associe pas au développement d'une pilosité sexuelle ni à une accélération de la vitesse de croissance ou à une avance significative d'âge osseux. De plus, le taux plasmatique d'oestradiol est pré-pubère.

5.3 Ménarche précoce

Rarement, des règles peuvent survenir en l'absence de tout changement morphologique de la puberté. Cependant, ce saignement peut être en rapport avec une tumeur ou un corps étranger intra-vaginal et un examen gynécologique doit être réalisé au moindre doute.

B. Physiologie de l'axe gonadotrope au cours du développement

On décrit 3 périodes caractérisées par des schémas distincts de la sécrétion des gonadotrophines : la mise en fonction des cellules gonadotropes pendant la vie foetale, la régression de leur activité pendant l'enfance et la reprise d'activité à l'adolescence.

L'activation de l'axe gonadotrope est sous le contrôle de neurones localisés dans l'hypothalamus antérieur et possédant une capacité intrinsèque à la dépolarisation coordonnée. Cette dépolarisation coordonnée permet la libération pulsatile de GnRH dans le sang porte hypothalamo-hypophysaire par leurs terminaisons nerveuses au niveau de l'éminence médiane [1/9].

1. En période néonatale

L'initiation et le maintien des fonctions de procréation dans l'espèce humaine sont liés à la sécrétion pulsatile de GnRH par l'hypothalamus.

L'existence d'un pic post-natal de testostérone entre la naissance et le 5^{ème} mois de vie chez le fœtus masculin a été montré par MG. Forest [10]. La sécrétion de testostérone est élevée à la naissance, puis s'abaisse rapidement au cours de la première semaine de vie pour atteindre des valeurs basses autour de 0.2ng/ml (0.7nmol/l). Puis, vers le 10-15^{ème} jour de vie, les concentrations de testostérone s'élèvent pour atteindre leurs valeurs maximales entre 1 et 2 mois de vie (environ 3ng/ml). Ce pic de sécrétion serait en rapport avec une activation transitoire post-natale de l'axe gonadotrope. On observe en effet une élévation des concentrations de LH et de FSH à cette période. Ce pic post-natal de testostérone jouerait un rôle très important dans le développement des organes génitaux externes chez les nourrissons [11]. Son absence aggraverait le syndrome d'hypovirilisation en cas d'hypogonadisme. En fin de grossesse, le fœtus est exposé à de fortes

concentrations d'androgènes d'origine testiculaire sous l'effet de l'HCG et d'oestrogènes d'origine placentaire. A l'accouchement, la chute du taux d'hormones maternelles entraîne chez le nouveau-né une levée du retro-contrôle inhibiteur des oestrogènes sur son axe hypothalamo-hypophysaire, d'où une élévation secondaire de LH entraînant une sécrétion de testostérone avec une prolifération des cellules de Leydig, qui explique le pic post-natal de testostérone. Les concentrations de FSH s'élèvent également après la naissance mais de façon moins nette que celles de LH, ceci entraînant une sécrétion d'inhibine B, dont la sécrétion est maximale autour du 3^{ème} mois de vie avec une prolifération des cellules de Sertoli [12]. De plus, ce pic post-natal de testostérone jouerait un rôle pour le développement de la spermatogenèse à la puberté, les gonocytes se transformant en spermatogonies sous l'influence du pic post-natal de testostérone. En effet, on peut penser que son absence explique la difficulté à induire la spermatogenèse à l'âge adulte chez les patients porteurs d'hypogonadisme hypogonadotrope. De plus, un traitement par LH et FSH recombinante dans les premiers mois de vie pourrait permettre d'améliorer la fertilité des ces patients [13/14]. Après 6 mois de vie, les concentrations de testostérone, de LH et de FSH diminuent de même que le nombre de spermatogonies.

Dans les deux sexes, après l'âge de 6 mois le complexe hypothalamo-hypophysaire se met au repos jusqu'au début de la phase pubertaire mais la sécrétion de FSH reste ample chez la petite fille jusque l'âge de 2-4 ans. Le seuil de sensibilité de l'hypothalamus aux stéroïdes sexuels qui était élevé à la naissance (rétrocontrôle négatif), s'abaisse et reste bas pendant toute la période pré-pubertaire, puis s'élève à nouveau au moment de la puberté. Ce phénomène est bien illustré à la fois chez les patientes atteintes d'un syndrome de Turner et chez les garçons agonadiques, qui, contrairement à ce que l'on pourrait penser, ne présentent pas d'élévation de leurs gonadotrophines pendant l'enfance mais seulement à partir de l'âge normal de la puberté.

2. A la puberté

2.1 L'adrénarche

L'adrénarche ou puberté surrénalienne correspond à une augmentation brutale de la production des androgènes surrénaliens, essentiellement la déhydroépiandrostérone

(DHA) et son sulfate (DHAS), qui interviennent dans le développement de la pilosité sexuelle.

Elle survient au même âge chez les filles et les garçons et précède de 2 à 4 ans l'âge de la puberté gonadique ou gonadarche.

Elle est contemporaine du développement de la zone réticulée de la surrénale qui ne survient qu'à partir de 6-7 ans. A la naissance, les taux de DHA et DHAS sont comparables à ceux de l'adulte puis diminuent avec l'involution de la zone foetale du cortex surrénalien. Jusque l'âge de 6-7 ans ces taux sont très faibles puis ré-augmentent brutalement, ils continuent ensuite à augmenter au cours de la puberté. A l'âge adulte, les taux de DHAS sont plus élevés chez l'homme que chez la femme du fait d'une sécrétion testiculaire additive.

2.2 La gonadarche

2.2.1 GnRH, FSH, LH

Au début de la puberté, on assiste à une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des pulses de GnRH puis de LH et FSH due en partie à une élévation du seuil de sensibilité du gonadostat. L'activation de l'axe gonadotrope débute par une sécrétion nocturne de gonadotrophines, avec persistance de sécrétions pré-pubères pendant la journée. Par la suite, la sécrétion de gonadotrophines devient permanente. Chez la fille, la réponse des gonadotrophines au test à la GnRH montre une sécrétion plus importante de LH que de FSH contrairement à la période pré-pubertaire où la réponse de FSH est supérieure à celle de LH. Chez le garçon, la hausse de FSH entraîne un développement des tubes séminifères, celle de LH une stimulation des cellules de Leydig et une élévation de la testostérone (>20pg/ml). Chez la fille, les taux d'estradiol (>0.5 ng/ml) puis de progestérone sécrétés par les ovaires augmentent.

2.2.2 Pulsatilité des neurones à GnRH

La mise en route de la puberté résulte de l'établissement d'une pulsatilité dans la sécrétion de GnRH. La sécrétion de GnRH doit être synchronisée pour entraîner une relâche pulsatile mesurable de GnRH. Ceci implique que les cellules à GnRH communiquent entre elles. Cependant il existe probablement un autre mécanisme générateur de pulses puisque une sécrétion pulsatile de GnRH persiste après déconnexion des cellules à GnRH entre elles.

2.2.3 Neuromodulation de la sécrétion de GnRH

Des neuromodulateurs de la sécrétion de GnRH proviendraient d'autres cellules du système nerveux central notamment des cellules gliales par l'intermédiaire de leur production de TGF α ou d'enzymes contrôlant la synthèse et la dégradation des neuropeptides ou neurotransmetteurs (ex : glutaminase impliquée dans la sécrétion de GnRH chez le rat).

Par ailleurs, il a été montré que de nombreux neurotransmetteurs ont un effet sur la sécrétion de GnRH. Certains ont un effet inhibiteur (glucocorticoïdes, mélatonine, somatostatine, VIP, CRF, ACTH, prolactine, oxytocine, vasopressine, ANF, facteur d'activation plaquettaire), d'autres un effet stimulant (histamine, prostaglandine E2, galanine, α MSH, insuline, neurotensine, EGF, TGF α , NO...) soit les deux (dopamine, noradrénaline, adrénaline, glutamate, GABA, substance P, opiacés, neuropeptide Y, IGF I, interleukine 1...).

Ces dernières années, les avancées en neuro-endocrinologie et génétique moléculaire ont permis de comprendre un peu mieux les facteurs contrôlant l'initiation de la puberté. On savait déjà que la sécrétion de GnRH était régulée par les cellules gliales par l'intermédiaire de facteurs sécrétés par les cellules gliales elles mêmes. De plus, le déclenchement pubertaire serait secondaire à un remodelage synaptique important et à une augmentation de l'activité transcriptionnelle de gènes impliqués dans la communication bidirectionnelle inter-neurales et entre les cellules gliales et les neurones. Une surexpression hypothalamique des gènes suppresseurs de tumeurs au moment de la puberté suggérerait un rôle de ces gènes également comme facteur de régulation pour l'initiation de la puberté [15].

2.2.4 Le rétrocontrôle positif

En fin de puberté, chez la fille en particulier, apparaît un mécanisme de rétrocontrôle positif. En effet, lorsqu'un taux suffisamment élevé d'estradiol est sécrété, il se produit alors un pic de LH ovulatoire. Ensuite se met en place une sécrétion cyclique de gonadotrophines nécessaire au déroulement mensuel de l'ovulation et des règles.

2.3 Nutrition et déclenchement pubertaire

De nombreuses études établissent un lien entre nutrition et puberté. Dès 1974, Frish *et al.* suggéraient qu'un poids limite était indispensable à l'apparition des premières règles. Ce poids critique serait de 47.8 +/-0.5 kg [16]. Cette théorie est très discutée et elle a des exceptions évidentes par exemple en cas de puberté précoce où elle peut se déclencher pour un poids très inférieur. Cependant, une nutrition optimale est nécessaire à l'initiation et au maintien de cycles menstruels normaux. Le jeûne est capable d'induire une inhibition de la sécrétion pulsatile de LH, même à court terme.

C. Retard pubertaire et hypogonadisme

On parle de retard pubertaire si aucun signe de puberté n'est noté à 13 ans chez la fille ou 14 ans chez le garçon ou si une durée de plus de 4 ans s'est écoulée entre l'apparition des premiers signes pubertaires et l'apparition des règles chez la fille ou le développement pubertaire complet chez le garçon.

Dans cette situation, il est primordial de distinguer un « retard simple » de démarrage de la puberté, qui est une variante de la normale, d'un hypogonadisme hyper ou hypogonadotrope en rapport avec une pathologie organique [17].

1. Hypogonadisme hypergonadotrope

1.1 Hypogonadisme hypergonadotrope congénital

L'hypogonadisme hypergonadotrope est lié à une insuffisance d'origine gonadique. La réalisation d'un caryotype dans le bilan étiologique est indispensable.

1.1.1 *Le syndrome de Turner chez la fille (45, X)*

Sa fréquence est de l'ordre de 1 /2500 naissance féminine.

Le phénotype est féminin mais avec un morphotype parfois anormal : pterygium colli, micrognathie, thorax en bouclier, cubitus valgus, genu valgum, scoliose, ...

Le diagnostic peut ne pas avoir été fait pendant l'enfance devant la petite taille (en partie liée à la délétion du gène SHOX, *Short stature homeobox containing gene*) surtout si une mosaïque est retrouvée au caryotype. Un diagnostic étiologique de petite taille chez la fille impose la réalisation d'un caryotype. Le syndrome malformatif (coarctation de l'aorte,

anomalies rénales...) peut être discret voire même absent. La puberté peut également débiter spontanément.

La présence de matériel Y détectable au caryotype ou par PCR justifie l'exérèse chirurgicale préventive des gonades dysgénésiques, très susceptibles de dégénérescence, le gonadoblastome étant la tumeur la plus fréquente.

1.1.2 Le syndrome de Klinefelter chez le garçon (47, XXY)

Il touche environ 1 garçon / 1000.

Le caryotype le plus fréquent est 47, XXY mais le sujet peut être 48, XXXY ; 49, XXXXY ; 48, XXYY.

La morphologie est de type eunuchoïde et une gynécomastie est fréquemment observée. La taille des testicules ne dépasse pas 35mm de longueur chez l'adulte et ils sont de consistance ferme. Le développement psycho-intellectuel est souvent insuffisant. En général il n'y a pas de retard pubertaire mais plutôt un ralentissement ou un arrêt de la puberté. Les taux de testostérone n'atteignent jamais les valeurs normales adultes. Une hyalinisation et une fibrose des tubes séminifères se développent à partir de la puberté et le déficit gonadique s'accroît progressivement.

La prévalence de cancer du sein et de tumeurs médiastinales germinales est accrue.

1.1.3 Les dysgénésies gonadiques

✓ Les dysgénésies gonadiques pures 46, XX

Le phénotype est féminin, la taille est normale et il existe une insuffisance ovarienne primitive. On retrouve un impubérisme et une aménorrhée primaire.

✓ Les dysgénésies gonadiques pures 46, XY

Elles sont dues à des anomalies génétiques hétérogènes : délétion du bras court de l'Y, mutation du gène SRY (Sex determining Region Y), ou de gènes autosomiques.

Dans sa forme complète le phénotype est féminin avec impubérisme.

Les gonades sont retirées pour prévenir le risque de gonadoblastome.

✓ La dysgénésie gonadique mixte (45, X/46, XY)

Il existe dans ce cas fréquemment une malformation génitale externe diagnostiquée à la naissance. Il y a alors coexistence d'un testicule d'un côté et d'une gonade dysgénétique en bandelette de l'autre (streak).

- ✓ Autres dysgénésies gonadiques...

1.1.4 Insensibilité aux androgènes

Le plus souvent, ce sont des sujets au phénotype féminin avec un caryotype 46 XY qui présentent une absence de pilosité et une aménorrhée primaire, la poitrine se développe. Les testicules sont intra-abdominaux ou inguinaux.

Il s'agit d'une mutation du gène des récepteurs aux androgènes situé sur le chromosome X.

Une enquête familiale approfondie peut retrouver d'autres cas.

La testostérone est normale ou élevée et les gonadotrophines s'élèvent à la puberté.

1.1.5 Troubles de la stéroïdogénèse

- ✓ Déficit en 17 hydroxylase

Le mode de transmission est autosomique récessif (mutation du gène CYP17) et entraîne un déficit en précurseurs du cortisol, des androgènes et des oestrogènes gonadiques et surrénaliens. Les sujets 46 XY sont de phénotype féminin et le retard pubertaire existe quel que soit le caryotype. Il s'associe à cette symptomatologie une hypertension artérielle avec alcalose métabolique et hyperkaliémie par sécrétion excessive de désoxycorticostérone. Les taux de rénine et d'aldostérone sont effondrés.

La mutation du gène CYP 17 peut n'entraîner qu'un défaut d'activité de la 17-20 lyase, le taux d'androgènes et d'oestrogènes est alors insuffisant ainsi que les taux de DHA (déhydroépiandrostérone), DHAS (sulfate de déhydroépiandrostérone), et d'androstènedione.

- ✓ Déficit en aromatasase

Le mode de transmission est autosomique récessif par mutation du gène CYP 19. A la puberté, les filles présentent une virilisation progressive sans caractère sexuel secondaire féminin. Les ovaires sont porteurs de multiples kystes.

- ✓ Hyperplasie lipoïde congénitale des surrénales par mutation de la protéine STAR (*Steroidogenic Acute Regulatory protein*) et mutation de la 20-22 desmolase

La maladie est de transmission récessive concernant soit le gène STAR impliqué dans le transport du cholestérol entre les deux membranes de la mitochondrie, soit

le gène CYP11A (gène de la 20-22 demolase) responsable de la coupure de la chaîne latérale du cholestérol. La première étape de la stéroïdogénèse (conversion du cholestérol en prégnénolone) est alors bloquée. Le risque de décès par insuffisance surrénalienne aiguë est très élevé en période post-natale.

Les sujets 46 XY présentent un pseudohermaphrodisme masculin alors que les sujets 46 XX sont de phénotype féminin. Les filles 46 XX développent une puberté mais avec un hypogonadisme hypergonadotrope car la stéroïdogénèse ovarienne est insuffisante.

1.1.6 Pseudo-hypoparathyroïdie la

Elle est de transmission dominante autosomique.

La pseudo-hypoparathyroïdie de type la est due à un défaut d'activité de la protéine Gs avec une résistance du rein à l'action de la parathormone. Elle peut dans certains cas s'accompagner de résistance à la TSH avec une hypothyroïdie ou d'une résistance aux gonadotrophines. Cliniquement, ces patients présentent un retard statural, une obésité et des calcifications sous cutanées. Biologiquement, la PTH est élevée, il y a une hypocalcémie et une hyperphosphatémie.

1.1.7 Mutation des récepteurs aux gonadotrophines

Elles sont rares et peuvent être responsables d'insuffisance ovarienne génétique.

✓ Mutation du gène du récepteur de la FSH

Elle peut être responsable chez la femme d'une insuffisance ovarienne primitive et chez les hommes d'une symptomatologie allant de l'azoospermie à une fertilité normale.

✓ Mutation du gène du récepteur de la LH

Elle peut être responsable chez les femmes d'une aménorrhée primaire avec un développement pubertaire variable. Chez les sujets XY, le phénotype peut être féminin complet ou présenter différents degrés d'ambiguïté sexuelle.

1.2 Hypogonadisme hypergonadotrope acquis

L'hypogonadisme hypogonadotrope acquis peut être en rapport avec des antécédents de chimiothérapie (utilisation d'agents alkylants surtout délétères sur la fonction ovarienne) ou de radiothérapie abdomino-pelvienne (des doses faibles entraînent une atteinte de la lignée germinale et des doses un peu plus fortes entraînent une insuffisance leydigienne chez le garçon). Une chirurgie testiculaire (par exemple : cryptorchidie opérée avec lésion vasculaire), une pathologie infectieuse (oreillons) peut également être en cause. Il peut s'agir aussi d'une pathologie auto-immune (orchite ou ovarite auto-immune) qui peut parfois s'intégrer dans un tableau de polyendocrinopathie auto-immune (diabète de type I, thyroïdite de Hashimoto, maladie de Basedow, insuffisance surrénale...) ou d'une pathologie métabolique (galactosémie chez la fille).

L'anorchie bilatérale est une étiologie rare dont le mécanisme reste inconnu. La perte de tissu testiculaire semble se dérouler en post-natal puisque la formation des organes génitaux externes est normale témoignant d'une synthèse hormonale normale en période anté-natale. L'AMH et la testostérone après test HCG sont indétectables.

2. Retard pubertaire à gonadotrophines basses

[1/18/19/20/21]

2.1 Hypogonadisme hypogonadotrope

2.1.1 Hypogonadisme hypogonadotrope fonctionnel

Le retard pubertaire peut être rattaché à une pathologie générale, il est alors réversible après traitement spécifique de la maladie en question. Il peut s'agir de maladies chroniques : insuffisances rénale, respiratoire, hématologique (thalassémie majeure), cardiaque ; de pathologies tumorales, inflammatoires ou métaboliques ; de déficit nutritionnel par malabsorption (maladie coeliaque ...) ou malnutrition. On retrouve également des causes endocriniennes telles que l'hypothyroïdie, l'hypercorticisme, l'hyperprolactinémie, le déficit isolé en GH, où le retard pubertaire est également associé au retard de l'âge osseux.

Les causes psychiques ou sociales sont fréquentes : des situations socio-familiales défavorables peuvent non seulement entraîner un retard de croissance (nanisme psycho-

social) mais aussi inhiber le développement pubertaire. Le stress est une cause classique d'aménorrhée secondaire (placement en internat, annonce d'un décès...). L'anorexie mentale est la cause la plus fréquente d'hypogonadisme hypogonadotrope de la fille, celui-ci étant lié au moins en partie à la perte de poids, mais cette aménorrhée peut apparaître avant même que la maladie ne soit patente et peut persister durant les mois suivant la reprise pondérale.

De plus, certaines activités sportives lorsqu'elles sont pratiquées de façon excessive peuvent inhiber le déclenchement pubertaire. C'est le cas de la danse classique, de la gymnastique et de l'athlétisme. La sécrétion de LHRH pourrait être inhibée au moins en partie par la voie des β endorphines. L'anorexie souvent associée et l'amaigrissement ainsi que le stress de la compétition peuvent également intervenir dans le déclenchement de cet hypogonadisme. Ces troubles (puberté retardée, aménorrhée primaire voire secondaire) régressent quand l'activité physique soutenue est interrompue parfois même avant toute reprise de poids.

2.1.2 Hypogonadisme hypogonadotrope acquis

Ceux-ci associent en général d'autres déficits antéhypophysaires. Le déficit somatotrope est le plus évident car il entraîne une cassure de la courbe de croissance.

✓ Etiologie tumorale :

Dans tous les cas, une IRM cérébrale et de la région hypothalamo-hypophysaire doit être réalisée à la recherche d'une tumeur. Le craniopharyngiome est alors la cause la plus fréquente. En dehors d'un déficit anté-hypophysaire voire post-hypophysaire, la tumeur peut entraîner des céphalées, une hypertension intracrânienne, une baisse de l'acuité visuelle, une héli-anopsie bitemporale. Sa localisation est le plus souvent intra et supra-sellaire, parfois strictement intra-sellaire. Elle comporte un contingent charnu et/ou kystique et parfois des calcifications. Les petites tumeurs sont parfois simplement surveillées. La plupart du temps une chirurgie par voie transphénoïdale ou par craniotomie est réalisée et parfois peut être complétée par une radiothérapie en cas d'exérèse incomplète ou de récurrence et surtout si le résidu est évolutif.

D'autres tumeurs peuvent être retrouvées : dysgerminome, astrocytome, gliome hypothalamique, gliome des voies optiques, méningiome, tumeurs hypophysaires.

Une hyperprolactinémie dite de déconnexion hypothalamo-hypophysaire peut révéler le processus tumoral.

A noter que l'hydrocéphalie non tumorale peut se compliquer également d'un retard pubertaire attribué à la compression hypothalamo-hypophysaire par le troisième ventricule distendu.

✓ Etiologie inflammatoire (hypophysite) :

Le seul examen permettant un diagnostic de certitude est l'examen anatomopathologique après biopsie. Il est rarement réalisable en pratique.

✓ Etiologie infiltrative :

L'histiocytose langherhansienne entraîne plus fréquemment un diabète insipide qu'un déficit gonadotrope ou somatotrope. On retrouve une infiltration de la tige pituitaire à l'IRM ainsi que de possibles lésions osseuses (crâne, bassin, côtes omoplate, os longs, vertèbres) voire cutanées (dermite séborrhéique), pulmonaire (syndrome interstitiel), hépatiques ou spléniques. Le diagnostic est histologique. Exceptionnellement on retrouve une sarcoïdose ou une tuberculose.

✓ Etiologie iatrogénique :

L'irradiation crânienne à forte dose (>35 grays) pour une tumeur du système nerveux central peut entraîner un déficit gonadotrope. Il s'y associe le plus souvent un déficit en hormone de croissance [22]

✓ Etiologie traumatique :

Un traumatisme crânien grave est une cause rare d'hypogonadisme, un tel traumatisme entraîne un déficit en hormone de croissance bien plus fréquemment qu'un déficit en gonadotrophines. Les traumatismes neuro-chirurgicaux peuvent également être impliqués. La recherche d'un déficit hypophysaire devrait être systématique au decours d'un traumatisme crânien sévère.

✓ Etiologie hématologique :

La thalassémie majeure peut s'accompagner d'un retard pubertaire secondaire à des dépôts de fer dans l'hypophyse (mais aussi dans le testicule). La chélation du fer avant l'âge de 10 ans permettrait de le prévenir.

2.1.3 Hypogonadisme hypogonadotrope congénital

2.1.3.1 Clinique

✓ En période néonatale [9]

Il doit être évoqué en cas de micropénis (longueur de verge < 2.5 cm chez le nouveau-né à terme selon les courbes de Shonfeld) et/ou d'une cryptorchidie uni- ou bilatérale chez un nouveau-né de sexe masculin. Le micropénis est dans ce cas attribué à l'absence de stimulation intra-utérine du testicule au cours du 2^{ème} trimestre de grossesse et à l'absence de pic post-natal de testostérone.

✓ A la puberté [18]

Le plus souvent, le diagnostic est suspecté chez le garçon après l'âge de 14 ans devant une absence de développement pubertaire.

Parfois une pilosité pubienne et axillaire s'est développée en rapport avec la production d'androgènes surrénaliens.

L'hypogonadisme hypogonadotrope peut être partiel, il existe alors un certain degré de développement pubertaire.

Pendant l'enfance, la croissance staturale se fait normalement mais il n'y a pas de pic de croissance pubertaire.

Quand le diagnostic est tardif, on assiste à un retard d'âge osseux pouvant s'associer à un certain degré d'ostéopénie.

Quand le diagnostic est fait à l'âge adulte, le phénotype peut être de type eunuchoïde (distance tête/pubis < pubis/sol), il y a par ailleurs un impubérisme (micropénis, testicules de volume infantile, le scrotum est lisse et non pigmenté), une pilosité pubienne et axillaire limitée, une absence de lobes frontaux au niveau capillaire, une voix infantile, des masses musculaires faiblement développées, un morphotype féminin et des troubles de la libido.

Dans le sexe féminin, le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope n'est en général pas posé à la naissance, en dehors d'un éventuel dépistage familial, mais à la puberté devant un retard de développement pubertaire allant de l'impuberisme complet à un développement pubertaire partiel avec aménorrhée primaire voire secondaire.

D'autres signes cliniques doivent être recherchés pouvant orienter vers un syndrome de Kallmann-de Morsier :

- troubles de l'odorat (hyposmie, anosmie)
- Manifestations neurologiques (syncinésies d'imitation, dyspraxies manuelles, syndrome cérébelleux)
- Malformations associées (agénésie rénale, agénésie dentaire, surdité).

2.1.3.2 Biologie

Le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope associe :

- ✓ Un dosage des stéroïdes sexuels (testostérone, oestradiol) par dosage radio-immunologique.

Les nouveau-nés ne présentent pas de pic post-natal de testostérone (à J0 entre 3 et 12h de vie et autour du 2^{ème} mois de vie).

La testostostéronémie reste basse à l'âge normal de la puberté. Ce taux peut être à la limite inférieure de la normale en cas d'hypogonadisme partiel, il est bas en cas d'hypogonadisme complet.

- ✓ Un test hCG chez le garçon (à éviter chez la fille : risque de kystes hémorragiques de l'ovaire).

Si la consultation se fait au-delà de l'âge normal du pic de testostérone, un test hCG est réalisé. Selon les équipes, plusieurs protocoles d'injections existent. Un protocole court, par exemple, comprend une injection de 100 UI d'hCG par jour pendant 3 jours chez l'enfant, ou deux injections de 2000 UI à 72 heures d'intervalle chez l'adolescent. Un protocole long consiste en une injection de 1500 UI un jour sur deux pendant 14 jours.

La testostéronémie est dosée à J0 avant toute injection et 24 h après la dernière injection.

La réponse est variable en fonction de l'âge du patient. Durant l'enfance, le taux de testostérone augmente de 5 à 10 fois. Pendant la puberté, le taux de base étant plus élevé, l'augmentation est moins importante (de 2 à 3 fois). Certaines équipes utilisent d'emblée le test long ; d'autres préfèrent réaliser un test court en première intention puis un test long en cas de mauvaise réponse au premier test [23].

La faible élévation de la testostérone après hCG est en faveur d'un déficit gonadotrope (réponse normale chez l'enfant pré-pubère $\geq 2\text{ng/ml}$ - 7nmol/l) [24].

- ✓ Un dosage des gonadotrophines plasmatiques par méthode immunoradiométrique (IRMA) ou immunofluométrique (IFMA).

Les gonadotrophines sont basses ou indétectables en cas de déficit complet mais peuvent être normales en cas de déficit partiel. Leur intérêt diagnostique est cependant très limité en raison de leur sécrétion pulsatile. Ces taux prennent une valeur diagnostique quand l'âge osseux dépasse nettement 11 ans (âge auquel la puberté aurait dû débiter), car avant, ces taux bas ne permettent pas de faire la distinction entre hypogonadisme et retard pubertaire simple.

- ✓ Un dosage répété de LH et de FSH après injection de 100 μg de GnRH.

Normalement les taux de LH sont multipliés par 3 à 6 fois et ceux de FSH par 1,5 à 2 fois mais ce test ne permet pas de distinguer les déficits d'origine hypothalamique ou hypophysaire. En cas de déficit d'origine hypothalamique, la réponse est le plus souvent insuffisante. La distinction entre déficit hypothalamique et hypophysaire pourrait reposer sur la prolongation ou la répétition de l'épreuve, révélant une réponse toujours très faible en cas de déficit d'origine hypophysaire et une élévation de la réponse en cas de déficit d'origine hypothalamique. Ceci n'est pas réalisé en pratique courante.

Une réponse normale de type pré-pubertaire voire pubertaire pour l'une des deux gonadotrophines ne permet pas d'éliminer un hypogonadisme, car ce type de réponse s'observe dans les déficits d'origine hypothalamique. Une réponse normale de type impubère ne permet pas la distinction entre déficit gonadotrope et retard pubertaire simple sauf si l'âge osseux a nettement dépassé 11 ans. Il s'agit alors plus probablement d'un déficit gonadotrope. Ce test de stimulation à la GnRH n'est donc pas un test très sensible ni très spécifique, même si il reste la référence pour le diagnostic des hypogonadismes hypogonadotropes.

✓ Un dosage des gonadotrophines urinaires sur prélèvement d'urines de 24h.

Il est un bon reflet de la sécrétion de gonadotrophines au cours du nycthémère et permet d'éviter la réalisation d'un test au LHRH qui est parfois difficile à interpréter et nécessite une hospitalisation. Malheureusement il n'est pas de pratique courante et n'est réalisé que dans certains laboratoires. D'après Morel et al., des taux très bas de gonadotrophines urinaires seraient en faveur d'un hypogonadisme hypogonadotrope alors que des taux un peu plus élevés orienteraient vers un retard pubertaire simple mais cela reste discuté [25].

✓ Une exploration globale des fonctions hypophysaires pour éliminer un déficit associé ou une hyperprolactinémie.

D'autres hormones doivent être dosées à la recherche de déficit combiné : ACTH, cortisol, TSH, T4, IGF-1, prolactine.

✓ Un dosage de l'inhibine B.

L'inhibine B a un pic de sécrétion dans les 3 premiers mois de vie. En cas de taux faible, elle pourrait être un reflet de l'anomalie de développement des cellules de Sertoli secondaire à l'hypogonadisme hypogonadotrope. Lahlou *et al.* retrouvent des taux d'inhibine très bas en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope chez l'adolescent [26].

✓ Un dosage de l'AMH.

L'hormone anti-müllérienne produite par les cellules de Sertoli est responsable de la régression des tissus müllériens chez le fœtus masculin. Elle est synthétisée durant la vie fœtale et post-natale et diminue progressivement pendant la puberté parallèlement à l'élévation de la testostérone. D'après Young *et al.*, en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope chez le sujet adulte, le taux d'AMH serait significativement supérieur à celui des patients normaux et serait similaire à celui reporté chez l'enfant prépubère [27].

2.1.3.3 Etiologies

Les étiologies des hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux isolés sont développées dans le chapitre D : syndrome de Kallmann-de Morsier et hypogonadisme hypogonadotrope isolé sans anosmie.

2.1.4 Hypogonadisme hypogonadotrope associé à d'autres anomalies endocriniennes et malformatives

2.1.4.1 Mutation de DAX1 (Dosage sensitive sex reversal, Adrenal hypoplasia congenital, X-chromosome) [28]

DAX1 est un récepteur nucléaire exprimé dans l'hypothalamus, l'hypophyse, les gonades et la surrénale. Le gène de ce récepteur est muté chez des patients atteints d'une hypoplasie congénitale des surrénales associée à un déficit gonadotrope [29]. L'origine du déficit est probablement hypophysaire ou hypothalamique, une anomalie testiculaire associée existe également [30].

La protéine DAX1 est apparentée à la famille des récepteurs nucléaires orphelins ; elle régule avant tout négativement l'effet transcriptionnel de SF1, mais est indispensable pour le développement des tubes séminifères et de la corticosurrénale. Les mutations de DAX1 lèvent l'inhibition induite par DAX1 sur l'effet stimulant de SF1 sur sa propre transcription et celle des enzymes de la stéroïdogénèse. Or, DAX1, par son action répressive semble indispensable pour le développement de la corticosurrénale et du testicule [31].

L'insuffisance surrénale par hypoplasie surrénalienne liée à une mutation de DAX1 associe fréquemment un hypogonadisme hypogonadotrope. L'expression clinique de l'hypogonadisme est variable, une puberté spontanée est décrite chez plusieurs patients porteurs d'une mutation de DAX1 [30/32].

Le gène DAX1 est localisé sur le chromosome X et code pour une protéine de 470 acides aminés comprenant 2 exons.

Les malades sont donc des garçons ayant reçu la mutation de leur mère.

La région du chromosome contenant DAX1 est soumise à l'inactivation au hasard du chromosome. Une expression phénotypique est donc théoriquement possible chez une femme hétérozygote ayant un biais d'inactivation favorisant l'expression de l'allèle muté mais cette situation semble exceptionnelle.

La majorité des délétions de DAX1 sont des mutations non sens ou des délétions responsables d'un décalage du cadre de lecture et de la synthèse d'une protéine tronquée dans sa partie C-terminale.

Une grande variabilité phénotypique intra-familiale est généralement notée [28].

2.1.4.2 Mutation de SF1

SF1 est un facteur de transcription favorisant la stéroïdogenèse connu depuis 1992. Il influence le développement surrénalien ainsi que celui des gonades. Il s'exprime au niveau de la crête génitale dans les deux sexes puis diminue dans la gonade femelle et augmente dans la gonade mâle. Il s'exprime également au niveau de l'hypothalamus, de l'hypophyse et d'autres tissus (rate...). Chez l'homme sa mutation entraîne une dysgénésie gonadique avec ou sans insuffisance surrénale.

Le gène SF1 est localisé sur le chromosome 9 et comprend 7 exons. Il code pour une protéine de 461 acides aminés possédant de nombreuses homologues avec les récepteurs nucléaires.

Le premier cas de mutation de SF1 est décrit en 1999 chez un sujet de phénotype féminin avec un caryotype XY ayant eu une insuffisance surrénale en période néonatale [33]. En ce qui concerne les organes génitaux internes, des dérivés müllériens étaient retrouvés à la laparotomie avec des gonades en bandelette contenant des tubes séminifères peu différenciés. La LH de base était dans les limites de la normale et répondait faiblement à une stimulation par le GnRH; par contre, la FSH plasmatique de base était élevée. Chez cette patiente une mutation localisée dans le domaine de liaison à l'ADN a été retrouvée à l'état hétérozygote. L'étude de l'ADN des parents a montré que cette mutation était d'apparition *de novo*. Cette observation a pu confirmer le rôle de SF1 dans le développement des gonades et de la surrénale.

En ce qui concerne son rôle dans le développement de l'axe gonadotrope, une étude sur les souris KO pour le gène SF1 (souris homozygotes SF1 $-/-$) a montré qu'elles avaient une agénésie complète des surrénales, des gonades et du noyau ventromédian de l'hypothalamus. L'expression des gonadotrophines dans l'hypophyse était diminuée même si elle restait paradoxalement stimulable par le GnRH [34]. Un modèle d'inactivation de SF1 uniquement dans l'hypophyse a pu également montrer que l'expression de SF1 dans l'hypophyse était indispensable à l'expression des gonadotrophines [35].

A noter cependant une variation phénotypique entre l'espèce humaine et la souris puisque les souris invalidées dans les tissus pour SF1 présentaient un déficit gonadotrope alors que le cas humain décrit présentait une élévation de la FSH.

Depuis 1999, 4 autres mutations de SF1 ont été publiées, 3 étaient responsables d'une dysgénésie gonadique associée à une insuffisance surrénalienne chez des patients 46 XY,

2 mutations entraînaient une dysgénésie gonadique sans insuffisance surrénalienne chez des patients 46 XY [36].

2.1.4.3 Mutation de la leptine et du récepteur de la leptine

La leptine est une hormone peptidique produite par les adipocytes. Elle régule la masse grasse par ses effets hypothalamiques qui modulent la satiété et la dépense énergétique. Cette hormone agit à travers un récepteur membranaire appartenant à la famille des récepteurs des cytokines. Les souris ob/ob (mutation homozygote du gène de la leptine) et db/db (mutation homozygote du récepteur de la leptine) sont obèses et ont un hypogonadisme hypogonadotrope et une infertilité qui peuvent être corrigés par l'administration de leptine recombinante [37].

Chez l'homme, le premier cas de mutation de la leptine a été décrit chez deux frères obèses pré-pubères [38].

Dans une famille comprenant deux frères adultes atteints d'un déficit gonadotrope et d'une sœur présentant une aménorrhée primaire associée à un déficit gonadotrope, une mutation p.Arg105Trp a été décrite [39].

Un cas de mutation du récepteur de la leptine a été également décrit [40]. Ce patient présentait une obésité sévère et un hypogonadisme hypogonadotrope associé à des taux de leptine plasmatique élevés. Une substitution G/A située au niveau de l'exon 16 entraînait un épissage complet de cet exon et la synthèse d'une protéine sans domaine transmembranaire ni intracellulaire.

2.1.4.4 Atteinte hypophysaire par interruption ou agénésie de la tige pituitaire et dysplasie septo-optique

✓ Agénésie de la tige pituitaire

Elle associe une interruption ou un aspect très grêle de la tige pituitaire, une hypoplasie de l'anté-hypophyse et une post-hypophyse ectopique ou non vue. Le déficit hypophysaire est pluri-hormonal dans la plupart des cas. Le plus fréquemment ce sont des déficits somatotropes et thyrotropes qui sont retrouvés ainsi que des déficits corticotropes et gonadotropes.

✓ Dysplasie septo-optique

Elle correspond à l'association d'une hypoplasie des nerfs optiques, d'une agénésie du septum pellucidum, et souvent d'une hypoplasie anté-hypophysaire. Une hypoplasie ou

agénésie du corps calleux peut être associée. En période néonatale, un défaut de fixation et de poursuite oculaire, un strabisme ou un nystagmus permettent d'orienter le diagnostic. Un retard de développement est présent dans 50% des cas.

Les déficits somatotropes sont fréquents. Les déficits sont pluri-hormonaux dans 80% des cas, le diabète insipide est associé dans 20% des cas et la fonction gonadotrope ne serait que rarement touchée [41].

2.1.4.5 Pathologie moléculaire des facteurs de transcription impliqués dans le développement de l'anté-hypophyse

Le facteur de transcription PROP1 intervient dans l'ontogenèse de l'antéhypophyse et contrôle la différenciation des cellules somatotropes, lactotropes, thyrotropes et gonadotropes. Le gène PROP1 est situé en 5q35 [42] et a été identifié par technique de clonage positionnel [43]. Le premier déficit qui apparaît habituellement est le déficit en GH mais un déficit en prolactine, en LH, FSH, en TSH voir en ACTH peut exister.

La transmission du déficit antéhypophysaire multiple semble être autosomique récessive. LHX3 et HESX1 (qui entraînent par ailleurs une symptomatologie à type de dysplasie septo-optique) sont des facteurs de transcription à homéodomaine pouvant également être impliqués dans des déficits anté-hypophysaires multiples avec insuffisance gonadotrope [44].

2.1.4.6 Hypogonadisme hypogonadotrope associé à un syndrome génétique

De nombreux syndromes comportent de façon constante ou non un hypogonadisme.

✓ Syndrome de Pradder-Willi

Il associe une obésité, une hypotonie, un retard mental et parfois une petite taille. Certains éléments à la naissance sont en faveur du diagnostic : hypotonie anténatale et néonatale avec des troubles de la succion et un aspect atone et émacié du visage, un poids de naissance un peu inférieur à la moyenne alors que la taille de naissance est normale. Au cours de la deuxième année de vie, une obésité avec des troubles du comportement alimentaire s'installe habituellement.

Du point de vue endocrinien, il existe un retard de croissance inconstant amélioré par l'administration d'hormone de croissance qui agit également sur la composition

corporelle (réduction de la masse grasse) et sur le développement moteur [45]. De plus, il existe souvent un hypogonadisme précoce chez le garçon avec micropénis et ectopie testiculaire fréquente. Chez les filles, l'âge de la ménarche est souvent retardé. Ce syndrome est lié à une anomalie du chromosome 15 avec dans 70% des cas une délétion 15q11-q13 d'origine paternelle, dans 25% des cas une disomie uniparentale maternelle et dans les cas restant une translocation ou une altération de la structure du chromosome 15.

✓ Syndrome CHARGE

Le syndrome CHARGE est un acronyme défini par l'association d'un colobome (C) de l'iris et de la rétine, d'anomalies cardiaques (H=Heart), d'une atrésie (A) des choanes, d'un retard (R) de croissance, d'anomalies génitales (G) (verge coudée, hypospadias, ectopie testiculaire), et d'anomalies des oreilles (E=Ear).

Récemment des anomalies des lobes olfactifs ont été documentées par IRM.

Des mutations du gène CHD7 localisé dans la région 8q12 ont pu être identifiées chez certains patients.

Du point de vue endocrinien, le retard de croissance peut s'associer à un déficit somatotrope. De plus un hypogonadisme hypogonadotrope est décrit [46].

✓ Le syndrome de Bardet-Biedl et le syndrome de Laurence-Moon

Ils associent un hypogonadisme hypogonadotrope à une rétinite pigmentaire. La transmission est autosomique récessive. Le syndrome de Bardet-Biedl comprend également une obésité, une polydactylie et un retard mental. Le syndrome de Laurence-Moon comprend une paraplégie spastique et un retard mental.

2.2 Retard pubertaire simple

Le retard pubertaire simple est fréquent chez le garçon et est souvent associé à un retard de maturation osseuse. Entre l'âge de 14 et 18 ans se pose le problème très difficile du diagnostic différentiel entre hypogonadisme hypogonadotrope et retard pubertaire simple. Si on élimine les cas fortement suspects d'hypogonadisme avec micropénis et/ou cryptorchidie ainsi que ceux présentant des signes cliniques associés évocateurs de syndrome de Kallmann (anosmie...), le tableau clinique est le même. En pratique si l'âge

osseux est supérieur à 13 ans chez le garçon et à 11 ans chez la fille, cela est plutôt en faveur d'un déficit gonadotrope.

Les antécédents familiaux de développement pubertaire tardif sont fréquents dans le cas des retards pubertaires simples mais n'éliminent pas le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope [47].

Le plus souvent le motif de consultation est le retard statural, qui peut être très mal vécu par les jeunes garçons.

La vitesse de croissance physiologiquement à son plus bas niveau en prépuberté (4.7cm/an) continue à être faible de même que la sécrétion en hormone de croissance. Les critères habituels de déficit somatotrope recouvrent largement la sécrétion somatotrope de sujets normaux en prépuberté, d'où un « pseudo-déficit » en GH chez les sujets avec un simple retard de puberté. L'administration brève d'androgènes ou d'oestrogènes, en augmentant la production de GH et d'IGF-1 confirme le caractère fonctionnel et réversible de ce déficit [48]. La maturation squelettique étant retardée, la densité minérale osseuse des hommes adultes ayant eu un retard pubertaire est par ailleurs inférieure d'une déviation standard à celles des sujets normaux [49]. L'adrénarchie se produit avec retard alors qu'elle se produit à l'âge normal dans les déficits gonadotropes [50].

Du point de vue biologique, les taux de LH et de FSH ont des valeurs prépubères. Le test de stimulation par la LHRH ou le dosage des gonadotrophines urinaire par 24 heures peut être une aide au diagnostic si il est en faveur d'une amorce de sécrétion hypophysaire mais il ne permet pas de distinguer les retards pubertaires simples des hypogonadismes hypogonadotropes partiels. Le taux d'androgènes surrénaliens (DHEAS) est en rapport avec l'âge osseux, il peut donc être bas pour l'âge chronologique alors que dans le déficit gonadotrope il reste en rapport avec l'âge chronologique.

En pratique ce diagnostic est un diagnostic d'élimination et doit être évoqué devant l'absence de signes cliniques en faveur d'un hypogonadisme hypogonadotrope, la présence d'antécédents familiaux de retard pubertaire et en l'absence d'anomalie à l'IRM hypothalamo-hypophysaire.

D. Syndrome de Kallmann et hypogonadisme hypogonadotrope isolé sans anosmie

Le syndrome de Kallmann et le déficit gonadotrope isolé sont deux formes d'hypogonadisme hypogonadotrope dont la majorité des cas se révèle à l'adolescence par un retard pubertaire. Ces deux formes se différencient essentiellement par la présence ou non d'une anosmie et/ou d'anomalies anatomiques du système olfactif.

1. Syndrome de Kallmann

[Voir Annexes 1, 2, 3, 4]

1.1 Définition

Le syndrome de Kallmann-de Morsier est défini par l'association d'un hypogonadisme hypogonadotrope et d'une anosmie ou d'une hyposmie.

L'hypogonadisme est dû à un déficit en GnRH, l'anosmie est secondaire à une atrophie des bulbes et/ou des lobes olfactifs.

1.2 Historique

Le premier cas a été décrit par l'anatomopathologiste Maestre de San Juan en 1856, à propos d'un sujet qui présentait une anosmie associée à une atrophie des organes génitaux externes [51].

Kallmann montra par la suite le caractère familial de cette maladie en 1944 [52] et de Morsier montra en 1954 l'association de ce syndrome à une agénésie des bulbes olfactifs [53]. C'est donc bien l'association d'un hypogonadisme et d'une anosmie par atrophie des bulbes olfactifs qui définit le syndrome de Kallmann-de Morsier.

1.3 Fréquence

Cette maladie touche environ 1 garçon sur 10000 et est 4 fois moins fréquente chez les filles [54].

1.4 Spécificités cliniques et radiologiques

1.4.1 Clinique

Le diagnostic se fait le plus souvent à l'adolescence devant une absence de puberté spontanée associée à un trouble de l'odorat. Cette anosmie est associée à une hypoplasie voire à une aplasie des bulbes et/ou des lobes olfactifs, qui peut être visualisée en IRM.

Parfois, le diagnostic peut-être évoqué dans la petite enfance devant l'association d'une cryptorchidie et d'un micropénis.

Les formes sporadiques sont les plus fréquentes.

Les signes associés au syndrome de Kallmann peuvent être :

✓ Des signes neurologiques :

- Syncinésies controlatérales d'imitation
- Anomalie de l'attention visuelle
- Anomalie de la motricité oculaire
- Ptosis
- Syndrome cérébelleux
- Surdité
- Pieds creux

✓ Des signes non neurologiques :

- Palais creux
- Fente labiale et/ou palatine
- Agénésie dentaire
- Agénésie rénale

1.4.2 Neuroradiologie du syndrome de Kallmann

L'association d'une anosmie à un hypogonadisme hypogonadotrope résulte d'une malformation ou d'une agénésie des sillons, des bulbes et des tracts olfactifs.

Le diagnostic en pré-puberté ou à l'âge normal de la puberté peut être très difficile.

Il a été prouvé que l'IRM peut être utile pour détecter de subtiles anomalies morphologiques permettant de porter le diagnostic de syndrome de Kallmann notamment chez les enfants trop jeunes pour être testés du point de vue de l'olfaction [55/56].

Il a été suggéré que les patients atteints d'un syndrome de Kallmann avec syncinésies, (mouvements en miroir), pouvaient avoir des anomalies du corps calleux [57]. En effet les syncinésies sont bien documentées chez les patients atteints d'une agénésie du corps calleux. Les syncinésies pourraient être secondaires à une activation simultanée du cortex moteur cérébral médiée par une absence de fibres inhibitrices trans-calleuses.

Cependant, Quinton *et al.* n'ont pas retrouvé d'anomalie significative du corps calleux dans leur groupe de patients atteints d'un syndrome de Kallmann s'accompagnant de syncinésies suggérant que les syncinésies seraient secondaires à un autre mécanisme [58]. Leur étude montrait également l'intérêt de l'IRM dans le diagnostic du syndrome de Kallmann mais suggérait un manque de sensibilité de cette technique pour distinguer dans tous les cas les syndromes de Kallmann des hypogonadismes hypogonadotropes isolés sans anosmie.

1.5 Bases embryologiques

La maturation et la maintenance d'une fonction normale de l'axe gonadotrope dépendent notamment de la synthèse pulsatile du GnRH par l'hypothalamus.

Depuis une quinzaine d'années des études embryologiques menées chez l'animal ont montré qu'il existait une relation étroite entre les neurones synthétisant la GnRH et le système olfactif. Ces neurones à GnRH se différencient chez l'embryon au niveau de la placode olfactive, puis une migration se produit vers le noyau arqué de l'hypothalamus, grâce à une voie tracée par les terminaisons nerveuses nées au niveau des bulbes olfactifs [59].

Chez l'homme, la migration des neurones synthétisant la GnRH débute au cours de la 6^{ème} semaine de vie intra-utérine [60]. La synthèse de GnRH survient vers la 9^{ème} semaine et la connection à l'hypophyse devient fonctionnelle vers la 16^{ème} semaine.

1.6 Génétique

La plupart des cas sont sporadiques.

Par ailleurs, 3 modes de transmission génétique de la maladie ont été décrits :

- ✓ Lié au chromosome X (KAL1)
- ✓ Autosomique dominant (KAL2 ou FGFR1)
- ✓ Autosomique récessif (KAL3)

1.6.1 KAL1

1.6.1.1 Identification du gène KAL1

Le gène KAL1 a été localisé au niveau du bras court du chromosome X, près de la région pseudo-autosomique en Xp22.3 [61].

Il échappe partiellement à l'inactivation de l'X chez les femmes. Seuls les garçons sont malades et les femmes sont porteuses saines.

Grâce à l'existence de nombreuses délétions chromosomiques de la région Xp22.3, une cartographie précise du gène KAL1 a été obtenue permettant d'isoler le gène par une démarche de clonage positionnel [62]. Celle-ci a bénéficié de l'existence d'un syndrome des gènes contigus associant le syndrome de Kallmann, un retard de croissance, la chondroplasie ponctuée récessive, un retard mental léger et une ichtyose. L'intervalle contenant le gène KAL1 a pu ensuite être précisé grâce à l'existence de 2 patients présentant une délétion terminale Xp avec un syndrome des gènes contigus dont l'un seulement avait un syndrome de Kallmann, cet intervalle a ensuite été cloné et séquencé [63]. KAL1 est situé à 9 Mb de l'extrémité télomérique Xp, sa taille est de 120 à 200 kb et il comprend 14 exons [64]. Plusieurs mutations différentes de KAL1 peuvent être à l'origine d'un syndrome de Kallmann : mutation non-sens, faux-sens, délétion intra-génique, délétion entière de KAL1 [65].

La protéine codée par ce gène a été nommée anosmine-1 en référence au déficit de l'odorat associé à cette maladie.

D'après une étude menée sur 59 patients atteints d'un syndrome de Kallmann, l'analyse moléculaire du gène KAL1 dans les cas sporadiques de la maladie ne permettrait que très rarement de mettre en évidence une mutation du gène. Les mutations de KAL1 seraient détectées chez environ 14% des patients présentant un syndrome de Kallmann familial (tous modes de transmission confondus) et chez seulement 11 % des cas sporadiques [66]. Cependant, une mutation de KAL1 est fréquemment retrouvée dans les formes liées de syndrome de Kallmann liées à l'X [67].

1.6.1.2 Anatomopathologie

L'examen histopathologique d'un fœtus humain de 19 semaines porteur d'une délétion du gène KAL1, a révélé à la fois une absence de bulbes olfactifs et une localisation anormale des neurones à GnRH, qui avaient bien quitté l'épithélium olfactif mais qui s'étaient accumulés en dehors du cerveau dans la région nasale haute au niveau de la lame criblée

de l'ethmoïde avec également les terminaisons des nerfs olfactifs, voméro-nasal et du nervus terminalis [68]. Cette observation a permis d'éliminer un rôle du gène KAL1 dans la migration initiale des neurones à GnRH et des axones sensoriels olfactifs et suggère un rôle de ce gène dans le trajet final de ces neurones à partir de leur pénétration dans le cerveau.

1.6.1.3 L'anosmine-1

La localisation de l'anosmine-1 a été étudiée au cours de l'embryogenèse, par immunofluorescence sur coupes tissulaires d'embryons humains entre la 5^{ème} et la 10^{ème} semaine de développement [69].

Il s'agit d'un composant de la matrice extra-cellulaire, présent de façon transitoire dans certaines membranes basales et matrices interstitielles épithéliales ou conjonctives. Elle contient des répétitions de type fibronectine souvent retrouvées dans les protéines d'adhésion impliquées dans la migration neuronale. Elle possède également une homologie avec la famille des inhibiteurs des sérines protéases par son domaine riche en cystéine situé dans sa région N-terminale.

Elle est exprimée dès la 5^{ème} semaine de vie intra-utérine dans le territoire des bulbes olfactifs. Son rôle dans la migration des neurones à GnRH semble se faire par l'intermédiaire du rôle qu'elle joue dans la pénétration des axones du nervus terminalis dans le cerveau ou dans leur navigation vers la région hypothalamique. En l'absence de l'anosmine-1, ces axones ne joueraient plus leur rôle de guide pour l'entrée des neurones à GnRH dans le cerveau.

L'anosmine-1 s'exprime également dans les cellules de Purkinje du cervelet, dans les noyaux oculomoteurs et dans le méso- et métanéphros ce qui pourrait expliquer certains signes cliniques associés au syndrome de Kallmann notamment l'agénésie rénale.

1.6.1.4 Expression phénotypique

L'anosmie ou l'hyposmie est un symptôme constant retrouvé dans les anomalies du gène KAL1. A noter cependant qu'il a été décrit des cas de mutation du gène KAL1 avec perte de fonction totale du gène sans anosmie mais ces patients avaient été étudiés par olfactométrie alors qu'ils étaient encore jeunes et n'avaient pas encore développé d'anosmie [70]. Par ailleurs, leurs IRM retrouvaient bien une hypoplasie bilatérale des bulbes olfactifs. Ceci implique une corrélation entre l'âge et le développement des fonctions olfactives.

Les syncinésies seraient présentes chez environ trois-quarts des patients.

L'analyse clinique des patients porteurs d'une mutation de KAL1 a permis également de rattacher l'agénésie rénale à la forme liée à l'X de la maladie, elle serait présente dans un tiers des cas [71].

1.6.1.5 Corrélation génotype-phénotype

A noter qu'une variabilité intra-familiale de l'expression du phénotype a été décrit. En effet des cas familiaux de frères portant la même mutation du gène KAL1 ont montré que certains étaient atteints d'un syndrome de Kallmann et d'autres bien qu'hyposmiques avaient une fonction gonadique normale [67]. Une autre famille de 3 frères présentant une large délétion de KAL1 avec un syndrome de Kallmann montrait non seulement un degré variable d'hyposmie mais aussi une grande variabilité phénotypique, certains présentant une agénésie rénale, d'autres des syncinésies, des anomalies de la poursuite oculaire ou un palais creux [72].

1.6.2 FGFR1

1.6.2.1 Identification du gène FGFR1

L'analyse généalogique des patients atteints de syndrome de Kallmann a mis en évidence l'existence d'une forme de transmission autosomique dominante de la maladie. La découverte en 2003 de 2 délétions interstitielles sur le chromosome 8 chez 2 individus atteints d'un syndrome des gènes contigus incluant le syndrome de Kallmann a permis de définir une région candidate de 590 Kb [73]. Le gène du *Fibroblast Growth Factor Receptor 1* était alors considéré comme le meilleur candidat dans cette région pour cette pathologie. Plusieurs types de mutations entraînant l'apparition d'un codon stop ont été décrites. Les mutations du gène FGFR1 entraînant un syndrome de Kallmann sont des mutations inactivatrices du récepteur. Le gène du récepteur FGFR1 comprend plus de 18 exons et un nombre important d'épissages alternatifs a été décrit chez l'embryon.

1.6.2.2 FGFR1

FGFR1 est une glycoprotéine d'environ 130 kDa et s'exprime dans de multiples tissus et organes embryonnaires : tissu squelettique, oreille interne. Elle joue un rôle nécessaire dans l'évagination initiale du bulbe olfactif.

Dodé *et al.* ont suggéré une implication de l'anosmine-1 dans l'interaction du *Fibroblast Growth Factor* et de son récepteur [73].

1.6.2.3 Fréquence des anomalies

La fréquence des mutations de FGFR1 est faible dans les formes sporadiques (10%) mais élevée dans les cas familiaux avec transmission dominante autosomique [70/73].

1.6.2.4 Corrélation phénotype-génotype

Le phénotype semble similaire à celui observé dans les mutations de KAL1. Il comprend notamment les signes neurologiques (syncinésies) que l'on pensait au départ réservés aux formes liées à l'X mais qui semblent moins fréquents. La fente palatine occasionnellement associée au syndrome de Kallmann est fréquemment décrite dans les mutations de FGFR1 et n'est pas observée dans les cas de mutation de KAL1, l'expression clinique va donc du syndrome de Kallmann avec ou sans syncinésies, fente palatine, agénésie dentaire à un phénotype normal, une anosmie isolée ou une agénésie dentaire isolée [73]. L'aplasie rénale n'a jamais été décrite chez les patients atteints d'une mutation de FGFR1 [67]. La transmission est dominante autosomique mais la pénétrance n'est pas complète pour le déficit gonadotrope [67].

Dans une série de 98 patients atteints d'un syndrome de Kallmann, 14 mutations de KAL1 et 7 mutations de FGFR1 ont été identifiées. Dans cette étude, l'agénésie rénale et les syncinésies controlatérales d'imitation étaient associées exclusivement aux mutations de KAL1 alors que les fentes palatines et agénésies dentaires étaient liées aux anomalies du gène FGFR1 [74].

Une étude récente portant sur 10 patients porteurs d'une mutation de KAL1 et 10 patients porteurs d'une mutation de KAL2 (ou FGFR1) montrait que parmi les patients étudiés, l'hypogonadisme hypogonadotrope touchait tous les hommes avec mutation de KAL1 mais seulement 8/10 avec anomalie de KAL2 (FGFR1). D'autre part, l'atteinte gonadotrope était plus profonde chez les malades avec mutation de KAL1 (fréquence plus importante de micropénis, de cryptorchidie, plus faible volume testiculaire, inhibine B et LH basale et après LHRH plus faible). Cette différence clinique entre les 2 types de mutations pourrait être en rapport avec l'haplo-insuffisance de l'X chez les hommes mutés pour KAL1 [75]. A noter qu'il existe probablement un biais de recrutement dans cette étude, puisque tous les

patients porteurs d'une mutation de KAL1 présentaient un hypogonadisme, tandis que certains cas publiés ont montrés que d'autres patients ne présentaient qu'une hyposmie [67].

De plus, la plus grande prévalence du syndrome de Kallmann chez l'homme pourrait s'expliquer par l'interaction de l'anosmine et du FGFR1. La concentration d'anosmine-1 jouerait un rôle dans le signalement du FGF et de son récepteur, or KAL1 échappe partiellement à l'inactivation de l'X et le taux d'anosmine-1 pourrait être plus élevé chez les femmes porteuses d'une mutation du FGFR1. Dodé *et al.* ont pu mettre en évidence dans plusieurs familles une mutation de FGFR1 transmise par la mère, qui était asymptomatique [73].

Par ailleurs, certaines mutations de FGFR1 pourraient être en cause dans les retards pubertaires « simples ». En effet, Pitteloud *et al.* ont décrit le cas d'un patient présentant une mutation de FGFR1 (Arg622X) d'origine familiale, traité depuis l'âge de 18 ans par androgénothérapie ayant présenté une puberté tardive à 23 ans à l'arrêt du traitement [76].

2. Hypogonadisme hypogonadotrope sans anosmie

L'hypogonadisme hypogonadotrope isolé sans anosmie est également connu sous le nom d'hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique. Dans la dernière décennie, des mutations avec perte de fonction du récepteur du GnRH ont été découvertes ainsi que des mutations du gène du GPR54 chez les patients atteints.

2.1 Mutations inactivatrices du récepteur du GnRH

2.1.1 Le gène et sa protéine

Devant l'absence d'anomalie du gène du GnRH jusqu'ici démontrée, il était logique de penser qu'une anomalie du gène du récepteur du GnRH pouvait être impliquée dans l'hypogonadisme hypogonadotrope isolé.

Le gène du récepteur du GnRH est situé sur le chromosome 4. La séquence codante est constituée de 3 exons séparés par des introns de grandes tailles. Il code pour un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé à des protéines G. Il est constitué de 328 acides aminés et présente la particularité de ne pas avoir de queue intra-cytoplasmique à son

extrémité C-terminale. L'activation de ce récepteur entraîne principalement la production de seconds messagers : inositol-triphosphate et diacyl-glycérol par la voie des inositides [77].

2.1.2 Physiopathologie

La liaison du GnRH fait intervenir les domaines extracellulaires mais aussi transmembranaires du récepteur. La stimulation du récepteur du GnRH doit être brève ou à faible dose, l'utilisation d'agonistes à fortes doses entraînant une chute de la sécrétion de gonadotrophines par phénomène de désensibilisation. Ceci est utilisé en pathologie pour bloquer la sécrétion de gonadotrophines (puberté précoce, cancer hormono-dépendant, induction d'ovulation).

Le nombre de récepteurs exprimés à la surface des cellules gonadotropes est variable et dépend de la quantité de GnRH sécrétée ainsi que des stéroïdes sexuels. Une stimulation répétée entraîne une augmentation du nombre de récepteurs.

La perte de fonction du récepteur avec hormono-résistance peut être variable en fonction du type de mutation. Il existe donc des pertes de fonction totales ou partielles et dans ce dernier cas une sécrétion de LH et de FSH pourrait être induite même à faible niveau.

Le déficit se transmet selon le mode autosomique récessif : il faut donc que les 2 allèles parentaux soient lésés pour que le déficit apparaisse. Si ces 2 lésions sont différentes pour chacun des 2 allèles, le sujet est alors hétérozygote composite. La situation où le patient est homozygote pour la même délétion est la plus fréquemment retrouvée en cas de consanguinité. Les mutations géniques se retrouvent sur l'ensemble du récepteur, elles sont cependant préférentiellement localisées dans les domaines transmembranaires et il existe 2 points particulièrement touchés en position 106 et 262 [78].

2.1.3 Fréquence des anomalies

La fréquence globale de la mutation retrouvée par l'équipe de M-L Kottler est d'environ 10% chez les patients atteints d'hypogonadisme sans anosmie [78]. Elle est basse (6%) dans les cas sporadiques et est plus élevée dans les cas familiaux à transmission récessive autosomique. Elle expliquerait 50% des hypogonadismes hypogonadotropes familiaux sans anosmie.

2.1.4 Corrélation phénotype-génotype

Bien que le nombre de cas décrits dans la littérature soit faible, on peut dire qu'il existe une grande variabilité phénotypique.

La pénétrance de la maladie est complète et les individus hétérozygotes pour cette mutation ont un phénotype normal.

En cas de perte de fonction complète du récepteur, le sujet présente un hypogonadisme hypogonadotrope avec absence de réponse au GnRH.

En cas de forme partielle, il existe un hypogonadisme de sévérité variable. Le test au LHRH peut être positif car l'administration de doses pharmacologiques de GnRH peut entraîner une sécrétion de gonadotrophines.

Il n'existe pas de signes cliniques spécifiques de cette mutation hormis une fréquence plus importante de gynécomastie par rapport aux patients porteurs d'un syndrome de Kallmann [79].

On note une grande variabilité intrafamiliale de l'expression phénotypique chez des sujets porteurs de la même mutation notamment entre filles et garçons. D'après l'hypothèse émise par C. Dodé, les garçons seraient plus touchés que les filles car le GnRH contrôle plus particulièrement la sécrétion de LH que celle de FSH. Hors, chez l'homme la stéroïdogénèse est contrôlé par la LH alors que chez la femme la croissance folliculaire et la sécrétion d'œstrogènes sont surtout contrôlées par FSH.

2.2 GPR54

2.2.1 Le gène, sa protéine

Le gène GPR54 a été mis en évidence dans l'hypogonadisme hypogonadotrope par l'équipe de Nicolas de Roux en 2003 [80].

A partir de l'étude d'une famille comprenant 5 frères et sœurs atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope sans anosmie, dans laquelle la responsabilité du gène du récepteur du GnRH avait été définitivement rejetée, une région candidate a pu être identifiée à l'extrémité télomérique du bras court du chromosome 19.

Le gène GPR54 était un gène candidat à la pathologie au sein de cette région. En effet le GPR54 était connu comme étant un récepteur couplé aux protéines G s'exprimant dans de nombreux tissus tels que le placenta, l'hypophyse et l'hypothalamus donc possiblement impliqué dans le fonctionnement de l'axe gonadotrope. L'amplification par PCR des 5

exons de ce gène a permis de trouver une délétion de 152 nucléotides à cheval sur l'intron 4 et 5 du gène à l'état homozygote chez les sujets atteints et hétérozygote chez les parents. Cette délétion entraînait la synthèse d'un récepteur tronqué de ses 2 derniers domaines transmembranaires et non fonctionnel. Ce travail montrait le lien entre la perte de fonction de GPR54 et le déficit gonadotrope dans cette famille. En parallèle, d'autres travaux ont confirmé l'importance de GPR54 dans la régulation de l'axe gonadotrope : une équipe américaine a découvert une mutation ponctuelle homozygote entraînant une perte de fonction de GPR54 au sein d'une famille originaire des Emirats Arabes Unis; de plus, l'invalidation de GPR54 chez la souris entraîne la survenue d'un déficit gonadotrope isolé [81].

Le ligand de GPR54 est un peptide de 54 acides aminés dérivant de la protéine Kiss-1. Kiss-1 a été caractérisé au cours d'un projet de recherche centré sur les gènes régulant le pouvoir métastatique des cellules tumorales [82]. Sa fonction d'inhibiteur de métastase a été montrée dans un deuxième temps. Le peptide de 54 acides aminés est appelé kiss54. Le déficit gonadotrope semble être d'origine hypothalamique via la sécrétion de GnRH, en effet, GPR54 et son ligand Kiss-1 sont exprimés dans l'hypothalamus et l'administration de Kiss-1 entraîne un pic de GnRH confirmé par une augmentation des sécrétions de LH, par ailleurs aboli en cas d'administration préalable d'antagonistes du récepteur de la GnRH [83].

2.2.2 Fréquence des anomalies

D'autres mutations de GPR54 ont été retrouvées dans des formes familiales d'hypogonadisme hypogonadotrope sans anosmie. Les formes sporadiques ne sont pas expliquées par ces mutations. Il est encore trop tôt pour dire si la combinaison des mutations du récepteur du GnRH et de GPR54 suffit à expliquer l'ensemble des formes familiales idiopathiques de transmission autosomiques récessives.

2.2.3 Corrélation phénotype-génotype

La plupart des patients ont un déficit gonadotrope partiel avec une réponse normale ou faible au test au LHRH, ceci suggérant une plus grande sensibilité au LHRH chez ces patients comparativement aux autres causes d'hypogonadisme [80].

2.3 Mutation des gènes des gonadotrophines LH et FSH

Les glycoprotéines hypophysaires LH et FSH sont composées d'une sous-unité commune α et d'une sous unité spécifique β . Chaque sous-unité étant codée par un seul gène.

Un cas de mutation de la sous-unité β de la LH a été trouvé chez un homme de 17 ans présentant un retard pubertaire avec un taux de LH élevé, FSH normale et testostérone basse. Les testicules étaient petits. Le patient était homozygote pour une mutation entraînant une substitution d'acide aminé (substitution d'une glutamine en arginine) [84].

Trois cas de mutation inactivatrice de la sous-unité β de la FSH ont été décrits :

- ✓ Une patiente présentant une aménorrhée primaire et une absence de développement des caractères sexuels secondaires présentait une délétion homozygote de 2 nucléotides au codon 61 entraînant un décalage du cadre de lecture et la synthèse d'une protéine tronquée [85].
- ✓ Une patiente présentait la même délétion associée à une mutation faux sens sur l'autre allèle [86].
- ✓ Un homme présentant une azoospermie et un retard pubertaire était homozygote pour la même délétion [87].

III. ETUDE

A. Objectifs de l'étude

L'objectif de cette étude est de décrire les caractéristiques à la fois cliniques, biologiques et radiologiques d'une série de patients atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope avec ou sans anosmie, ainsi que de documenter leur statut génétique par l'étude des 4 gènes récemment mis en cause dans cette pathologie.

Nous souhaitons alors pouvoir établir une corrélation phénotype-génotype en fonction des symptômes présentés par ces patients et des anomalies génétiques retrouvées.

B. Patients et méthodes

1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective concernant les cas pédiatriques d'hypogonadisme hypogonadotrope isolé suivis au CHU de Lyon depuis les 20 dernières années environ.

2. Patients et méthode

2.1 Critères d'inclusion/exclusion

✓ Pour faire l'objet d'un recueil de données et d'une analyse de biologie moléculaire, les patients devaient présenter au moins 3 des critères suivants:

- Retard pubertaire au-delà de 13 ans chez les filles, de 14 ans chez les garçons et/ou signes cliniques évocateurs d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital avant cet âge (micropénis, ectopie testiculaire...).
- Antécédent familial de cas suspect d'hypogonadisme hypogonadotrope.
- Taux prépubères de testostérone ou d'oestradiol.

- Taux de gonadotrophines (de base et après test à la LHRH ou urinaires) faible ou normal bas.
 - IRM hypophysaire normale.
 - Anosmie ou hyposmie sur le plan personnel ou familial et/ou anomalie du système olfactif à l'IRM.
- ✓ Nos critères d'exclusion étaient les suivants :
- Retard pubertaire simple (antécédents familiaux, suivi clinique avec apparition d'une puberté).
 - Panhypopituitarisme.
 - Retard pubertaire secondaire (processus expansif, chirurgie, radiothérapie...).
 - Pathologie syndromique associée à un hypogonadisme hypogonadotrope en dehors du syndrome de Kallmann (Prader-Willi, syndrome CHARGE...).

2.2 Caractéristiques cliniques

Les éléments cliniques ci-dessous ont été relevés dans les dossiers des patients :

- ✓ Identité, date de naissance.
- ✓ Antécédents familiaux (consanguinité, retard pubertaire, hypogonadisme, anosmie).
- ✓ Antécédents personnels de micropénis ou de cryptorchidie.
- ✓ Examen des organes génitaux externes en période néonatale et à l'adolescence avant tout début de traitement.
- ✓ Existence d'une puberté spontanée et si oui, âge de début de la puberté.
- ✓ Recherche des signes cliniques suivants :
 - Anosmie ou hyposmie à l'interrogatoire.
 - Syncinésies.
 - Autres : fente palatine et/ou labiale, palais ogival, agénésie dentaire, ichtyose, syndrome cérébelleux, pied creux, anomalies oculomotrices, nystagmus, anomalie de l'attention visuelle, ptosis palpébral, baisse de l'acuité auditive, obésité, retard psycho-moteur ...

2.3 Caractéristiques biologiques

Les données biologiques relevées correspondaient aux bilans réalisés avant introduction d'un traitement ou après interruption de celui-ci pendant 3 à 6 mois :

- ✓ Estradiol.
- ✓ Testostérone totale.
- ✓ LH et FSH urinaires.
- ✓ LH et FSH plasmatiques.
- ✓ Pic de LH et FSH après test au LHRH.
- ✓ Testostérone avant et 48h après un test hCG (protocole long : 7x1500 UI pendant 14 jours).
- ✓ AMH.
- ✓ Inhibine B.

2.4 Caractéristiques radiologiques

- ✓ Echographie rénale à la recherche d'une agénésie rénale.
- ✓ IRM cérébrale réalisée dans le service du Pr J.P. Pracros en coupes sagittales, coronales et axiales T1-T2 centrées sur l'hypophyse, sur l'ensemble du crâne et sur la région du système olfactif. Les images ont toutes été relues dans le cadre de l'étude avec les médecins du service d'imagerie médicale du Pr Pracros.
- ✓ Examen absorptiométrique du corps entier et du rachis lombaire quand il était réalisé avec mesure de la densité minérale osseuse volumétrique au niveau vertébral lombaire (Dr P.Brailon).

2.5 Caractéristiques génétiques

Les données génétiques suivantes étaient relevées :

- ✓ Caryotype.
- ✓ Elimination d'un syndrome de Prader-Willi par étude du profil de méthylation de la région 11p15 dans les cas douteux

2.6 Analyse génétique

Les analyses génétiques ont été envisagées selon la procédure suivante :

- ✓ Syndrome de Kallmann-de Morsier :
 - Etude tout d'abord du gène KAL1 en cas de transmission liée à l'X ou d'hypogonadisme sporadique chez le garçon.
 - Etude tout d'abord du gène FGFR1 en cas de transmission autosomique dominante ou de cas sporadique chez la fille.

- ✓ Hypogonadisme hypogonadotrope isolé sans anosmie :
 - Etude du gène du récepteur du GnRH.
 - Etude du gène GPR54.

L'ADN à notre disposition a été envoyé au laboratoire de génétique moléculaire du CHU de Bicêtre à Paris (Dr de Roux) accompagné d'une fiche détaillée et du consentement éclairé signé par les parents ou par le patient lui-même lorsque celui-ci était majeur. Une analyse moléculaire par technique de séquençage des exons et des séquences introniques adjacentes après amplification par PCR était alors effectuée.

C. Résultats

1.1 Caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques des patients (tableaux 1 à 3, figures 1 à 4)

23 patients nés entre 1977 et 1997 ont été inclus dans notre étude, dont 15 cas sporadiques et 8 cas familiaux d'hypogonadisme hypogonadotrope. Parmi ces 23 cas, il y avait 22 cas de sexe masculin (caryotype XY) et seulement un cas de sexe féminin (caryotype XX).

1.1.1 Groupe de patients avec un syndrome de Kallmann-de Morsier (CC 1 à 16)

16 cas de syndrome de Kallmann ont été diagnostiqués devant un hypogonadisme hypogonadotrope associé à une anosmie ou à une hyposmie, ou à une IRM des bulbes olfactifs pathologique.

Parmi ces patients, on note :

- ✓ 4 cas familiaux : Le cas clinique 3 (CC3) est fils unique et a un oncle maternel âgé de 40 ans atteint d'un syndrome de Kallmann (hypogonadisme hypogonadotrope et anosmie totale). Le CC12 pourrait être un cas familial d'hypogonadisme hypogonadotrope puisque sa mère présente une hyposmie. Le CC 14 est suspect d'être un cas familial d'hypogonadisme hypogonadotrope puisqu'il y a 4 cas de retard pubertaire parmi ses cousins germains du côté paternel. Le CC 15 avait un oncle maternel ayant un hypogonadisme hypogonadotrope et une anosmie ainsi qu'un grand-père maternel hyposmique.

- ✓ L'âge au diagnostic est :
 - < 3 ans pour 7 patients (bilan de cryptorchidie ou de micropénis).
 - entre 3 et 13 ans pour 2 patients (orienté par l'anosmie associée).
 - > 13 ans pour 7 patients (consultation pour retard pubertaire).

- ✓ 12/16 présentent des troubles de l'odorat :
 - 9/16 sont anosmiques.
 - 3/16 sont hyposmiques.
 - 4/16 ne présentent pas de trouble de l'olfaction à l'interrogatoire mais ont une IRM pathologique (2 présentent un retard mental).

- ✓ 14/16 ont une IRM des bulbes olfactifs pathologique (2/16 n'ont pas eu d'IRM).

- ✓ L'IRM hypophysaire est normale dans tous les cas.

- ✓ Une hypoplasie des organes génitaux externes (micropénis, scrotum hypoplasique) est retrouvée chez tous les sujets masculins.
- ✓ Une cryptochidie bilatérale est présente chez tous les cas masculins. Seulement 1 sujet n'a pas eu besoin d'avoir recours à la chirurgie.
- ✓ 6/16 présentent des syncinésies.
- ✓ 2/16 ont des anomalies rénales :
 - 1/16 a une agénésie rénale gauche.
 - 1/16 a une polykystose rénale droite.
- ✓ 3/16 ont des troubles de l'audition :
 - 1 cas de surdité gauche.
 - 1 cas d'agénésie bilatérale de l'oreille externe.
 - 1 cas de baisse de l'acuité auditive.
- ✓ 2/16 ont une dystrophie thoracique.
- ✓ 4/16 ont un retard mental.
- ✓ 4/16 ont une surcharge pondérale.
- ✓ 1/16 a un déficit en hormone de croissance traité.
- ✓ Tous les sujets ont un retard d'âge osseux au diagnostic.
- ✓ Absorptiométrie : seulement 2 patients ont eu une absorptiométrie au moment du diagnostic.
 - Le CC 6 avait une DMO (Densité Minérale Osseuse) à 0,238 g/cm³ au niveau de L1-L4 soit 18,2 % au dessous de la valeur normale pour la taille.
 - Le CC 16 avait une DMO à 0,230 g/cm³ au niveau lombaire soit 15 % au dessous de la valeur normale. Le contrôle réalisé 3 ans plus tard sous

traitement oestro-progestatif montrait une évolution positive avec une DMO située à 12% au-dessus de la valeur normale.

- ✓ Testostéronémie :
 - Aucun sujet n'a eu de dosage de la testostéronémie à J0 de vie.
 - Seulement 2/16 ont un dosage de la testostéronémie (au moment du pic physiologique néonatal de testostérone), à 3 mois de vie environ qui était bas.

- ✓ 14/16 ont eu un test hCG (2 ont eu 2 tests) :
 - 12 ont une réponse faible au test hCG (avec 2 sujets ayant eu un test hCG positif respectivement à 3 et 6 mois de vie).
 - 2 ont un test hCG montrant une bonne réponse à 3 ans.

- ✓ Test LHRH ou dosage des gonadotrophines urinaires : tous les sujets présentent une réponse faible ou normale basse.

- ✓ Taux d'AMH : ils sont toujours dans les valeurs faibles (dosés entre 40 et 193 pmol/L). Les valeurs sont par ailleurs difficilement comparables dans le temps en raison d'une modification de dosage (afin de le rendre plus sensible) et de normes devant être réévaluées (à partir de 2004).

- ✓ Taux d'inhibine B : lorsqu'ils ont été réalisés, ils sont toujours faibles.

1.1.2 Groupe de patients avec un hypogonadisme hypogonadotrope isolé sans anosmie (CC 17 à 23)

7 cas d'hypogonadisme hypogonadotrope sans anosmie ont été identifiés.

Parmi ces patients, on note :

- ✓ 5 cas familiaux : 1 famille de 2 frères (CC 17,18) et une famille de 3 frères (CC 19, CC 20, 21) issus de parents asymptomatiques non consanguins.

- ✓ L'âge au diagnostic est :
 - < 3 ans pour 1 patient (diagnostic orienté par les antécédents familiaux).
 - > 13 ans pour 6 patients (vus pour retard pubertaire).

- ✓ Hypoplasie des OGE : elle est retrouvée dans tous les cas.

- ✓ Cryptorchidie : elle est absente chez tous les sujets.

- ✓ Puberté tardive : un patient a présenté une puberté à 25 ans.

- ✓ Troubles de l'odorat : ils sont absents chez tous les sujets et l'IRM du système olfactif est toujours normale.

- ✓ Retard d'âge osseux : il est présent chez tous les sujets au moment du diagnostic.

- ✓ Absorptiométrie : seulement 2 patients ont eu une absorptiométrie au moment du diagnostic.
 - Le CC 17 avait une DMO rapportée à la taille au niveau lombaire à 0,223 g/cm³ située 25% au dessous de la valeur moyenne normale.
 - Le CC 18, son frère, avait une DMO rapportée à la taille au niveau lombaire à 0,175 g/cm³ située 38% au dessous de la valeur moyenne normale.

- ✓ Testostéronémie :
 - Le dosage de la testostéronémie à J0 n'a été effectué chez aucun sujet.
 - 1 sujet a eu un dosage de la testostéronémie autour du 3^{ème} mois de vie, qui était bas.

- ✓ Test hCG : réalisé chez 6 sujets (1 a eu 2 tests) :
 - 3 ont une réponse faible au test hCG.
 - 3 ont un test hCG positif dont 1 réalisé à 2 mois de vie avec une testostéronémie de base très faible.

- ✓ Test LHRH ou dosage des gonadotrophines urinaires : un taux bas ou normal bas de gonadotrophines est retrouvé chez tous les sujets.
- ✓ Taux d'AMH : ils sont toujours dans les valeurs faibles (dosés entre 44 et 160 pmol/L).
- ✓ Taux d'inhibine B : lorsqu'ils ont été réalisés, ils sont toujours faibles.

CC	DDN	s e x e	micropénis	cryptorchidie	Puberté spontanée	Age du Δic	OGE avant Traitement					Anosmie Hyposmie	Syncinésies	Autres
							Age	Pilosité	Verge LJC (mm)	Testis L/I (mm)				
										D	G			
1	12/06/90	M	oui	oui bilatérale opéré à 5 ans	non	3a	3a 14a	A1P1 A1P2	25/8 35/15	ectopie atrophie	ectopie 15/10	non	non	RPM Obésité Déficit GH 15q11 N
2	26/03/82	M	oui	oui bilatérale opéré à 2 ans (castration G)	non	16a	16a	A1P1	60/20	16/ ?	?	anosmie	non	Agénésie rénale G SurditéG Ambliopie G Agénésie coupole Δique - Cyphose Thorax en carène Asthme
3	07/05/92	M	oui	oui bilatérale opéré à 2 ans	non	3 m	Nce 12a	A1P1 A1P1	20/25 55/60	ectopie 20/10	ectopie 20/10	anosmie	non	
4	31/07/85	M	oui	oui bilatérale opéré à 6 ans	non	3a	3a 13a	A1P1	15/5 45/40	ectopie 10/5	ectopie 10/5	anosmie	non	RCIU
5	4/08/86	M	oui	oui bilatérale	non	15a	15a	A1P1	45/35	ectopie	ectopie	non	discrète	Obésité RPM 15q11 N
6	19/07/82	M	oui	oui bilatérale opéré à 6 ans	non	17a	17a	A4P4	55/50	23/15	23/15	hyposmie	non	RCIU RM
7	30/06/89	M	oui	oui bilatérale opéré à 4 ans	non	6m	4m 10a	A1P1 A1P2	nm 50/60	ectopie 5/5	5/5 5/5	anosmie	non	Surcharge pondérale
8	13/06/84	M	oui	non	non	17a	17a	A4P4	30/35	35/30	30/20	hyposmie	discrète	RM
9	08/09/84	M	oui	oui bilatérale opéré à 8 ans	non	8a	8a 16a	A1P1 A1P3	nle 45/50	18/14 24/15	18/14 24/15	anosmie	non	Surcharge pondérale
10	13/08/83	M	oui	oui bilatérale opéré à 2 ans	non	5m	5m 14a	A1P1 A1P1	20/10 45/55	ectopie 15/10	ectopie 15/10	anosmie	oui	Prostatite chronique Polykystose rénaleD

CC	DDN	s e x e	micropénis	cryptorchidie	Puberté spontanée	Age du Δic	OGE avant traitement					Anosmie hyposmie	syncinésies	Autres
							Age	Pilosité	Verge L/C (mm)	Testis L/I (mm)				
										D	G			
11	13/04/87	M	oui	oui bilatérale opéré à 7 ans	non	<1a	8 m 14a	A1P1 A1P1	10/25 40/60	10/8 5/5	10/8 5/5	non	non	Hypotrophie Fente palatine bilat Incisive sup unique Agénésie oreille ext bilat Hypoplasie mandibule Dt Dysplasie thoracique Retour VCS ds sinus coronaire
12	03/11/89	M	oui	oui bilatérale opéré à G à 1 an puis à D à 10 ans	non	15a	3m 15a	A1P1 A1P2	10/8 45/32	en place 18/14	ectopie 18/14	hyposmie	non	
13	17/01/97	M	oui	oui bilatérale opéré à 21 m	non	8a	6m 8a	A1P1 A1P1	30/30 42/60	15/15 10/5	10/5 15/5	oui	oui	
14	27/03/82	M	oui	oui bilatérale (ttt par HCG)	non	14a	3a 14a	A1P1 A1P1	45/50 50/50	15/10 15/10	15/10 15/10	anosmie	oui	Baisse de l'acuité auditive
15	29/02/84	M	oui	oui bilatérale opéré à 2 ans	non	8m	8m 13a	A1P1	10/10 45/55	ectopie 10/5	ectopie 10/5	anosmie	oui	

CC	DDN	sexe	Puberté spontanée	Age du Δic	Stade Pubertaire au Δic	Anosmie Hyposmie	syncinésies	Autres	Echo pelvienne
16	13/04/87	F	non	15a	S1P3A2	anosmie	Non	Ectasie calicelle dt	Utérus tubulaire (H=35 mm, L=10 mm) Pas de ligne de vacuité Ovaire D=20/8 mm, Ovaire G=21/8 mm Qqs follicules

Tableau 1 : Données cliniques concernant 16 patients atteints d'un syndrome de Kallmann.

CC	DDN	s e x e	micropénis	cryptorchidie	Puberté spontanée	Age Du Δic	OGE avant TTT					Anosmie hyposmie	syncinésies	Autres
							Age	Pilosité	Verge L/C (mm)	Testis L/I (mm)				
										D	G			
17	11/05/84	M	oui	non	non	17a	17a	A1P1	35/40	20/ ?	20/ ?	non	non	
18	10/09/86	M	oui	non	non	16a	16a	A1P1	30/40	15/ ?	15/ ?	non	non	
19	09/06/81	M	oui	non	non	17a	4a 15a	A1P1 A1P1	25/20 50/ ?	10/10 10/10	10/10 10/10	non	non	2 petits reins RD=90mm RG=94mm
20	05/12/85	M	oui	non	non	14a	Nce 14a	A1P1 A1P1	10/153 0/50	5/5 10/10	10/5 10/10	non	non	
21	13/02/98	M	oui	non		Nce	2 m	A1P1	18/5	5/5	5/5	non	non	
22	22/11/85	M	oui	non	non	18a	14a	A1P2	50/40	20/15	20/15	non	non	Hydrocèle G
23	16/11/77	M	oui	non	« oui » tardive à 25 ans		13a	A1P1	35/45	5/5	5/5	non	non	

Tableau 2 : Données cliniques concernant 7 cas d'hypogonadisme hypogonadotrope sans anosmie.

CC	Age	Testo de base nmol /l	Testo après hCG nmol/l	LH de base mUI/ml	LH après LHRH	FSH de base mUI/ml	FSH après LHRH	LH Urinaire UI/24h	FSH Urinaire UI/24 h	AMH pmol/l	Inhibine ng/l
1	3A	0.45	0.69	<0.17	0.96	0.44	5	0.002	0.21	72* 122*	
	11A	0.50		<0.17	0,50	<0,17	1.6	<0,01	0,2		
	13A	0.6		<0.17		<0.17					
2	16A	1,6	4,32	<0,17	1,7	<0,17	7,3	0,007	1,18	38* 102	
	23A	1.24		<0.17		0.53					
3	3M	Pas de pic	16.2	Faible	faible	Faible	Faible			58* 148	10 16
	8A	0.14	2.77	<0.17		0.72					
	12A	0.45		<0.17		0.42					
4	3A	0.35		3.82	3.6*	5.2*	1.7*	5.9*	0.11	0.2	40*
	12A	0.72	<0.17			<0.17		<0.005	0.03		
	14A	0.38	<0,17			<0,17		<0.006	0.05		
5	15A	<0,1	5,64	1,4	17,6	4,6	10,2	1,38	2,42	114*	
6	17A	1,4		0.0	0,2	0,2	0,5	0,011	0,6		
7	6M		5,4	<0,18	0,27	<0,25	1,2	<0,0013	0,03		
	15A	0,2		<0,17		<0,17					
8	17A	0,14	12	0,67	8,1	1,4	4,5	0,35	2,63	91*	
	20A	2,44		1,7		1,8		1,08	1,16	88	
9	8A	0,3	0,73 4,9					0,006	0,44	160*	
	16A	0,31		<0,17	0,65	0,4	2,6	0,017	0,63		
10	5M	0,19	7,9	2,4*	4,9*	<1,6*	2,2*				
	13A	0,16		<0,17		<0,17		<0,01	0,12		
11	2J	0.62	4.6 5.82							56*	<10
	21J	0.45									
	5M	0.2		<0.18	0.4	<0.25	12.1				
	4A	0.49									
15A	<0.1	<0.5	1.7	<0.82	8.7	<0.008	0.33				
12	3M	2,6	26	6.6*	23.2*	4.2*	9.1*			140	
	15A	0.81		<0.17	1.3	0.37	4.2	0.007	0.72		
13	6M	<0.1	19.32 4.1							67* 114* 193	<10 36
	3A	<0.1		<0.17	1.9	0.39	7.2				
	7A	0.12		<0.17		1					
	8A	0.21		0.49	0.64						

CC	Age	Testo de base nmol/l	Testo après hCG nmol/l	LH de base mUI/ml	LH après LHRH	FSH de base mUI/ml	FSH après LHRH	LH Urinaire UI/24h	FSH Urinaire UI/24 h	AMH pmol/l	Inhibine ng/l
14	3A	0.15	16.7	3.2*	5.8*	1.6*	7.6*	0.32*	0.45*		
	14A	0.21		<0.17	3.7	0.59	8.4	0.03	1.76		
	16A	0.15		<0.17	3.4	0.70	7.4	0.07	1.84		
15	8m	0.25	5.83	3.3*	4.2*	<1.6*	4.5*				10
	13A	<0.1		<0.17		<0.17					
16	15A	Estradiol 50pmol/l	Après LHRH=60	0.17	1.7	0.65	4.6	<0.01	0.69		
17	17A	0.27	8.6	0.2	3	2.9	11.5	0.03	5.06	44*	
18	16A	<0.10		<0.10		2.7		0.09	7.1	88*	57
19	4A	0.13	9.75	3.4*	14.4*	3.9*	13.9*				
	15A	0.33		0.26		0.31		0.009	0.30		
	17A	1.55		<0.17	1.6	0.26	2.3	0.01	0.37		
20	6J	<0.1	19.9	2.2*		<1.6*					
	2M1/2	0.33									
	10m	0.14		2.6*	14.3*	3.2*	11.2*				
	14A	<0.1		0.27		1.5		0.18	1.7		
	20A	0.73		0.65	7.4	1.2	5.3	0.18	1.2	122*	26
21	6J	2.19		<0.17		<0.17					
	2M	0.26	15.68	<0.17		<0.17					
22	18A	0,54	3,27	<0 ,17	0,66	0,27	1,5	<0,008	<0,08	160*	<15
23	13A	<0.7	12	1	14	<0.7	12				
	17A	0.8	7.5	0.6	8.2	0.2	2.5	0.73	2.67		

Tableau 3 : Bilans biologiques réalisés dans la petite enfance et à l'adolescence avant traitement ou après interruption de traitement d'une durée de 6 mois chez 23 patients présentant un hypogonadisme hypogonadotrope.

*Résultats obtenus avec les anciens dosages

- AMH avant 2004 : dosage actuel plus sensible dans les valeurs basses, normes non établies.
- LH et FSH avant mai 1989 : Les taux actuels de FSH sont sensiblement les mêmes, les taux de LH sont inférieurs d'un facteur 2 à 3.


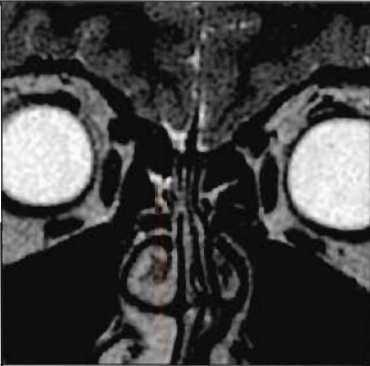
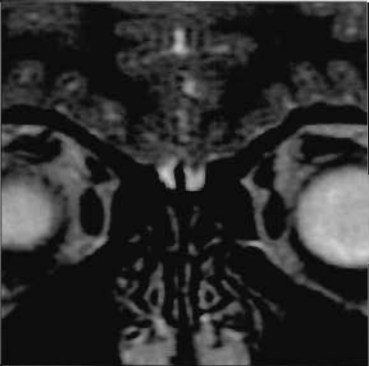



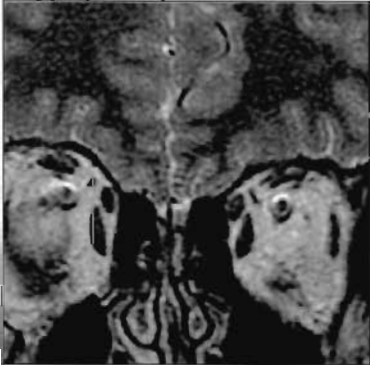
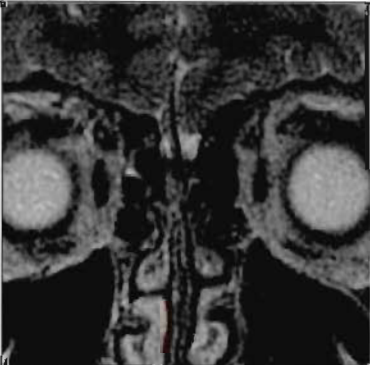
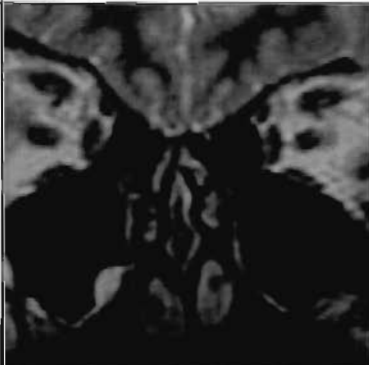
		
CC1. Bulbes et gouttières hypoplasiques Sillons présents	CC2. Bulbe, gouttière et sillon G agénésiques Hypoplasie à D	CC3. Bulbes hypoplasiques Gouttières et sillons présents
		
CC4. Bulbes, sillons agénésiques Gouttières hypoplasiques	CC5. Hypoplasie des bulbes et gouttières >G Sillons présents	CC6. Bulbes atrophiques Gouttières et sillons hypoplasiques
		
CC8. Hypoplasie du bulbe, gouttière, et sillon D	CC10. Bulbes hypoplasiques Sillons agénésiques Gouttière D agénésique	CC11. Bulbes et gouttières hypoplasiques Sillons présents + <i>Hypoplasie vermienne</i>

Figure 1 : IRM du système olfactif en coupes coronales pondérées en T2

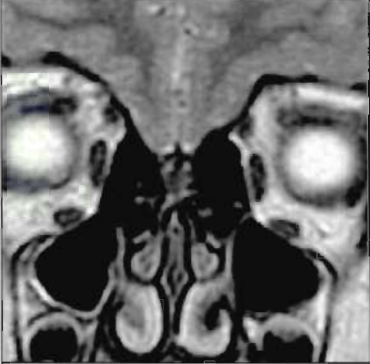
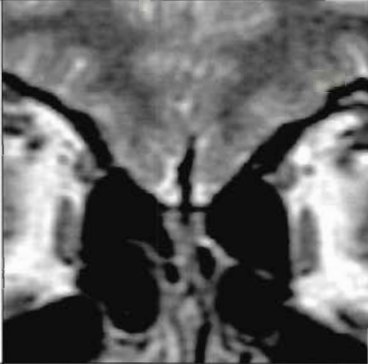
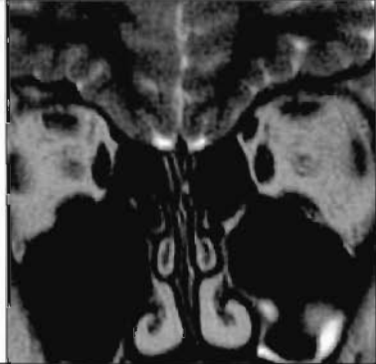

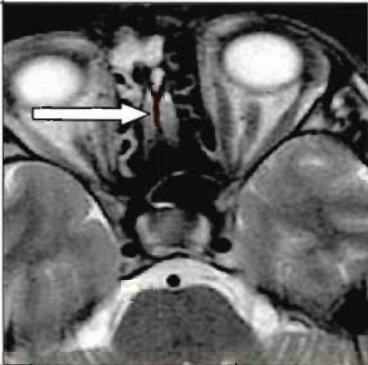
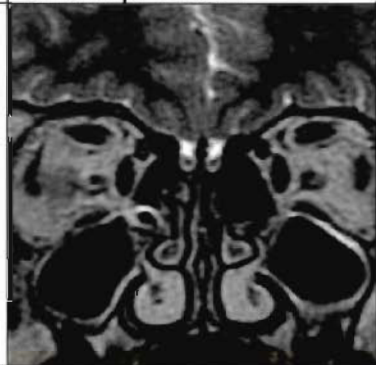
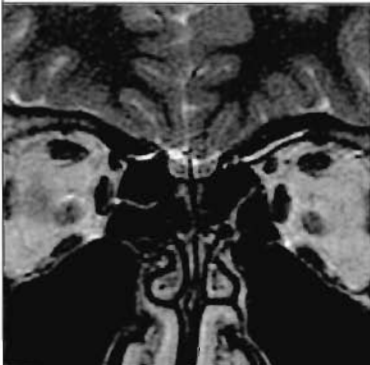
		
CC13.1 Bulbes, gouttières et sillons agénésiques	CC14. Bulbes et gouttières hypoplasiques Sillon G agénésique	CC15. Bulbes agénésiques Gouttières hypoplasiques Sillons présents
		
CC16. Bulbes agénésiques Gouttière G agénésique Sillons présents	CC17. Normal → Bulbes olfactifs	CC18. Normal
	<p>IRM des CC20 et CC22 normales IRM des CC7, 12, 21 et 23 non réalisées.</p> <p>IRM du CC9 : hypoplasie des bulbes et des gouttières D et G, absence de sillon G.</p>	
CC19. Normal		

Figure 2 : IRM du système olfactif en coupes coronales pondérées en T2. IRM du CC15 en coupe axiale T2.

C C	Caryotype	KAL1	FGFR1	GnRH-R	GPR54
Syndrome de Kallmann					
1	46XY	Normal	Normal		
2	46XY	Normal	Normal		
3	46XY	Normal			
4	46XY	Mutation hémizygote Exon 10 Arg457X	Normal		
5	46XY				
6	46XY				
7	46XY	Normal	Normal		
8	46XY	Normal	Normal		
9	46XY	Normal	Normal		
10	46XY	Normal	Normal		
11	46XY		Mutation hémizygote Exon 5 C178S de novo		
12	46XY		Mutation hémizygote IVS14, -2A>G		
13	46XY	Normal	Normal		
14	46XY		Mutation hémizygote Exon 18 P772S		
15	46XY	Mutation hémizygote Exon 9 R424X			
16	46XX		Normal		
Hypogonadisme hypogonadotrope sans anosmie					
17	46XY				
18	46XY			Normal	Normal
19	46XY	Polymorphisme fréquent V534I		Normal	Polymorphisme rare Mutation hémizygote intronique Ala189Thr
20	46XY	Polymorphisme fréquent V534I		Normal	Normal
21	46XY	Polymorphisme fréquent V534I			Polymorphisme rare Mutation hémizygote intronique Ala189Thr
22	46XY			Normal	Normal
23	46XY			Mutation hémizygote composite Q106R (exon1) 639del TT (exon2)	Normal

Tableau 4 : Résultats de l'analyse moléculaire des 4 gènes testés

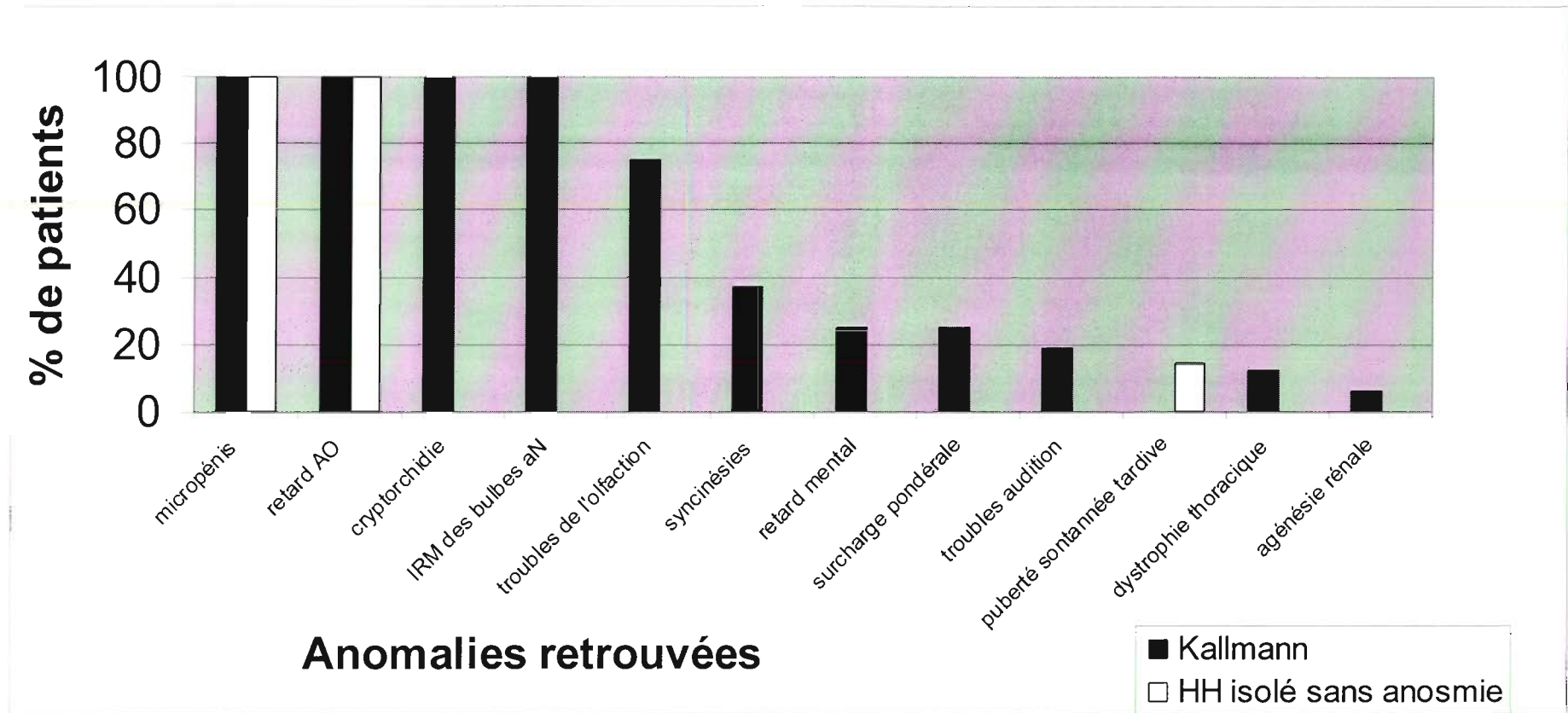


Figure 3 : Anomalies cliniques et radiologiques, pourcentages d'anomalies retrouvées dans la série de 23 patients présentant un hypogonadisme hypogonadotrope isolé avec ou sans anosmie.

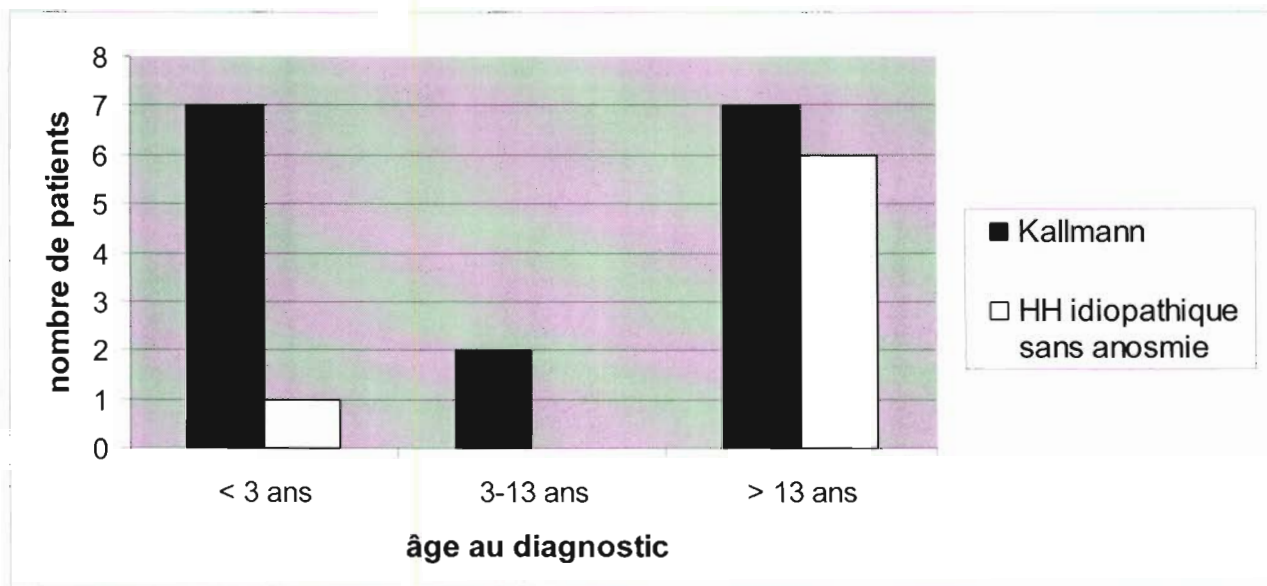


Figure 4 : Répartition des patients en fonction de l'âge au moment du diagnostic.

1.2 Identification des mutations

Après avoir sélectionné notre population de patients selon les critères établis, nous avons utilisé l'ADN extrait à partir des lymphocytes circulants conservés au laboratoire de Biochimie Endocrinienne et Moléculaire du Pr Y.Morel pour certains patients; d'autres patients non prélevés ont été reconvoqués (CC 2,4,13), 2 patients étaient non joignables ou n'ont pas souhaité participer à l'étude (CC 5,6), 1 patient avait déjà été exploré (CC 11 – Dr de Roux, Paris), 1 patient était en cours d'exploration au moment de l'étude (CC 12 – Dr de Roux).

A noter que certains patients, ayant atteint l'âge adulte, et dont le suivi était assuré par le service d'Endocrinologie d'adulte du Pr Pugeat, avaient déjà été explorés (CC23 – Pr Kottler, Caen ; CC 14, 15, 22- Dr Dodé ; Paris).

1.2.1 Groupe de patients avec un syndrome de Kallmann

Parmi les 16 patients atteints d'un syndrome de Kallmann de Morsier, 14 ont pu avoir une analyse génétique : 2 mutations de KAL1 et 3 mutations de FGFR1 ont été retrouvées.

✓ Patients présentant une mutation de KAL1.

- Le CC 15 est un cas de transmission liée à l'X puisque ce patient avait un oncle maternel ayant un hypogonadisme hypogonadotrope associé à une anosmie et un grand-père maternel hyposmique. Sa mère et sa sœur âgée de 26 ans étaient totalement asymptomatiques. L'analyse génétique par séquençage des exons 1 à 14 du gène KAL1 retrouve une mutation R424X dans l'exon 9 du gène entraînant l'apparition d'un codon stop. Ce patient présentait un hypogonadisme hypogonadotrope diagnostiqué à 8 mois de vie associé à une anosmie et à des syncinésies. L'IRM montrait une agénésie des bulbes olfactifs et une hypoplasie des gouttières. Le test HCG était négatif, un test de sensibilité aux androgènes avait été réalisé à l'âge de 9 mois qui était positif. Une chirurgie pour cryptorchidie bilatérale avait été réalisée à l'âge de 2 ans. Un traitement substitutif par énanthate de testostérone a été introduit à partir de 13 ans ½ entraînant une virilisation complète. Sa taille définitive est de 179 cm (Taille cible génétique : 170 cm). Une stimulation par pompe au LHRH a été réalisée en Endocrinologie d'adultes montrant une élévation significative des gonadotrophines. Un traitement par HCG et FSH recombinante a été par la suite introduit afin de relancer la sécrétion de testostérone par le testicule, d'induire un développement testiculaire et de tenter d'obtenir une spermatogénèse.
- Le CC4 présente une mutation Arg457X de KAL1 entraînant la formation d'une protéine tronquée. C'est un cas sporadique de syndrome de Kallmann, qui présentait un micropénis et une cryptorchidie bilatérale opérée à l'âge de 6 ans ainsi qu'une anosmie. L'IRM montre une agénésie des bulbes et des sillons olfactifs ainsi qu'une hypoplasie des gouttières. Un test HCG avait été réalisé à 3 ans qui montrait une réponse très faible (testostéronémie après hCG =3,82 nmol/l). Le test de sensibilité aux androgènes était positif. A l'âge normal de la puberté, le volume testiculaire n'augmente pas, la testostéronémie reste basse ainsi que les taux de gonadotrophines plasmatiques et urinaires qui sont effondrés. Les taux d'AMH et d'inhibine sont également faibles. Un traitement par méthandienone puis par énanthate de testostérone a été introduit à l'âge de 14 ans. Actuellement, à 20 ans, sa

pilosité est cotée A5P5, sa verge reste de petite taille (7cm de longueur), il mesure 163,5 cm soit (taille cible génétique : 170,5 cm).

✓ Patients présentant une mutation de FGFR1

- Le CC 11 présente une mutation ponctuelle faux sens hétérozygote C178S situé dans l'exon 5 (substitution d'une cystéine par une sérine) d'apparition *de novo* ayant déjà fait l'objet d'une communication [88]. L'acide aminé concerné est impliqué dans un pont disulfure du domaine *immunoglobulin like II* extracellulaire de FGFR1. Ce patient présente un phénotype très particulier (voir figures 5 et 6) avec une atteinte de la ligne médiane associant une fente labio-palatine bilatérale, une racine du nez large avec hypertélorisme, une incisive supérieure unique. Il présentait également de façon inhabituelle une aplasie bilatérale des oreilles ayant nécessité une reconstruction ainsi qu'un appareillage, une hypoplasie mandibulaire droite et un 4^{ème} orteil du pied droit court. En période néonatale, ce patient présentait une hypotrophie staturo-pondérale majeure et des difficultés respiratoires secondaires à des fausses routes à répétition ayant nécessité d'une part une alimentation entérale et parentérale prolongée, et d'autre part la mise en place d'une trachéotomie maintenue pendant un an. Ce patient présentait également une hernie inguinale bilatérale et un hypogonadisme avec cryptorchidie bilatérale associé à un hypogonadisme hypogonadotrope. L'exploration de l'axe gonadotrope montrait l'absence de pic post-natal de testostérone, des taux de gonadotrophines plasmatiques et urinaires basses et une faible réponse au test LHRH prédominant sur la LH. Les taux d'inhibine B et d'AMH étaient bas. La réponse aux tests hCG réalisés à 4 et 15 ans était faible. Un test de sensibilité aux androgènes réalisé à 1 an avait montré une bonne réponse. L'exploration des autres stimulines hypophysaires était normale. Ce patient présente une intelligence normale. L'exploration de l'olfaction à l'aide d'échantillons montre curieusement l'absence d'anosmie alors que l'IRM retrouve une hypoplasie des bulbes et des gouttières olfactives. Ce patient a été traité à partir de l'âge de 14 ans 1/2 par androgénothérapie permettant une virilisation et une accélération de la vitesse de croissance. La mutation découverte chez ce patient n'a pas été

retrouvée chez ses parents. L'analyse fonctionnelle du récepteur sur biopsie de peau est en cours. Cette observation suggère que des mutations de FGFR1 peuvent être associées à des malformations faciales sévères en plus de l'hypogonadisme hypogonadotrope.



Figure 5: Photographie du sujet CC 11 en période néonatale



Figure 6: Photographie du sujet CC 11 à l'adolescence

- Le CC 12 présente une mutation hétérozygote avec une substitution d'une adénine en guanine en position -2 de l'intron 14 correspondant au site accepteur d'épissage AG qui est conservé chez 100% des mammifères. Cette mutation entraîne donc certainement une disparition de l'épissage normal de cet intron et la formation d'une protéine tronquée dans la partie C-terminale du récepteur. La présence d'une anosmie et d'une dysménorrhée ayant nécessité une stimulation de l'ovulation chez la mère suggère une transmission de la mutation par celle-ci. La mère avait cependant eu une puberté spontanée avec des premières règles apparues à 14 ans. Les 2 sœurs de ce patient ne présentent pas de trouble de l'odorat, la sœur aînée a été réglée tardivement à 16 ans^{1/2}. Une étude génétique familiale devrait être réalisée ainsi qu'une étude fonctionnelle du FGFR1 à partir de fibroblastes de la peau de ce patient. Cliniquement, il présentait un micropénis et une cryptorchidie uni- puis bilatérale ayant nécessité un traitement chirurgical. La testostéronémie à 3 mois de vie était à la limite inférieure de la normale, le test HCG était alors normal ainsi que le test à la LHRH. Un traitement par testostérone retard (3 injections) avait été réalisé et était considéré comme positif. Ce patient a consulté à nouveau à l'âge de 15 ans pour retard pubertaire, il présentait un retard d'âge osseux (AO=13 ans 6mois < AC=15ans 11 mois) et un hypogénitalisme ainsi qu'une hyposmie. Les taux de testostérone, LH et FSH plasmatiques de base, LH et FSH urinaires sont prépubères. Le test à la LHRH montre une réponse faible surtout pour la LH. Le taux d'AMH est bas pour un sujet n'ayant pas démarré sa puberté.

- Le CC14 présente une mutation P772S à l'état hétérozygote dans l'exon 18 qui n'a pas été reportée dans la littérature et qui n'est pas retrouvée dans la population normale (100 allèles étudiés). Ce patient avait dans sa famille 4 cousins germains du côté paternel atteints de retard pubertaire, ce qui peut faire évoquer une transmission d'origine familiale. Ce patient présentait une cryptorchidie bilatérale traitée efficacement à l'âge de 22 mois par injections d'hCG. Le taux de testostérone sous hCG s'élevait alors normalement, le taux de gonadotrophines plasmatiques de base et après LHRH était normal.

Il a consulté à nouveau 14 ans pour retard pubertaire, on note un retard d'âge osseux, un hypogénitalisme important (longueur testiculaire < 15mm), le bilan biologique montre des taux de gonadotrophines et un test au LHRH de type prépubère. Une anosmie était décrite mais avait été attribuée à une rhinite allergique. Ce bilan avait fait évoqué un retard simple de puberté et un traitement par testostérone retard à faible dose avait été débuté pendant 6 mois. Devant l'absence d'évolution pubertaire après une fenêtre thérapeutique de 6 mois et la confirmation d'une anosmie persistante, un bilan était à nouveau réalisé montrant toujours des taux faibles de gonadotrophines mais une réponse au test au LHRH non nulle (hypogonadisme hypogonadotrope considéré comme partiel). A noter que ce patient présentait également des syncinésies. L'IRM des bulbes olfactifs retrouvait une hypoplasie des bulbes et de gouttières olfactives ainsi qu'une agénésie du sillon olfactif gauche. Une stimulation par pompe à la LHRH a été réalisée montrant une normalisation des taux de LH et FSH. Par la suite un traitement par hCG et FSH recombinante a été réalisé mais a montré un résultat insuffisant sur le volume testiculaire, ce qui laisse présumer que l'induction de la spermatogenèse sera difficile dans l'avenir. Une étude génétique du père et des cousins serait intéressante ainsi qu'une étude fonctionnelle du gène mais n'a pas pu être réalisée à ce jour.

1.2.2 Groupe de patients avec un hypogonadisme hypogonadotrope isolé sans anosmie

Sur nos 7 patients atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope sans anosmie, aucun cas de mutation de GPR54 n'a été trouvé (hormis une famille avec un polymorphisme rare), et seulement 1 cas de mutation du récepteur du GnRH a été trouvé.

- ✓ Le CC23 présente une mutation hétérozygote composite Q106R sur l'exon 1 et 639 delTT sur l'exon 2 du gène du récepteur du GnRH. A 13 ans, ce patient consulte pour un retard pubertaire, l'examen clinique retrouve un hypogénitalisme important puisque les testicules mesurent 5 mm de longueur. On ne note pas de cryptorchidie dans ses antécédents. Il ne présente ni anosmie, ni syncinésie. Un retard d'âge osseux est constaté. Le taux de testostérone est bas et le test hCG montre une réponse normale

(12 nmol/L à 13 ans, 17 nmol/L à 16 ans). Le taux de gonadotrophines de base est bas mais s'élève bien sous LHRH, le taux de gonadotrophines urinaires à 16 ans est au stade II-III. Le test de sensibilisation aux androgènes est positif. Un traitement par HCG est d'abord introduit à l'âge de 14 ans entraînant une augmentation de la taille testiculaire puis un traitement par énanthate de testostérone est débuté permettant une virilisation et une augmentation de la taille de la verge. A 17 ans $\frac{1}{2}$, la taille testiculaire reste inférieure à 25 mm et le patient est confié aux Endocrinologues d'adultes. La taille définitive du patient sera de 180 cm. Un traitement par HCG seul puis HCG et FSH recombinante permettra d'obtenir une spermatogenèse normale. Le traitement sera interrompu par le patient à l'âge de 25 ans. De façon surprenante, il sera constaté une libido et des érections normales ainsi qu'un taux de testostérone et de gonadotrophines tout à fait normal à l'arrêt du traitement. Seul les testicules restent un peu petits (12 ml à droite, 8 ml à gauche). Il s'agit donc d'un cas de retard pubertaire majeur avec hypogonadisme partiel par mutation hétérozygote composite du récepteur de la GnRH.

IV. DISCUSSION

A. Limites de l'étude

Notre étude est une étude rétrospective menée sur les 2 dernières décennies, ce qui est source de difficultés :

- ✓ Certaines questions ou certaines mesures peuvent ne pas avoir été posées ou réalisées par l'examineur.
- ✓ Des données ne sont pas toujours retrouvées dans certains dossiers déjà anciens.
- ✓ Certains dosages n'ont pas été réalisés chez tous les patients comme ceux d'inhibine B, d'AMH, de gonadotrophines urinaires.
- ✓ Les méthodes de dosage de LH, de FSH et d'AMH ont changé au cours du temps et peuvent être parfois difficiles à interpréter. De plus ces modifications rendent l'exploitation des données moins fiable.
- ✓ Les patients étaient examinés à des âges différents les uns des autres, ceci rendant l'analyse des mesures cliniques et des résultats biologiques plus difficiles à comparer.
- ✓ 3 IRM cérébrales n'ont pas été réalisées (examen en cours de programmation).
- ✓ Seulement 4 patients ont eu une absorptiométrie.
- ✓ Certains ADN n'étaient plus à notre disposition au moment de l'étude et certains patients n'étaient pas joignables ou ont refusé de participer à l'analyse génétique (2/23).

B. Intérêts de l'étude, commentaire sur nos résultats, comparaison aux autres études publiées

1. Analyse clinique, radiologique et biologique

1.1.1 Clinique

Cette étude nous permet de mettre en évidence la différence d'expression clinique entre le syndrome de Kallmann et l'hypogonadisme hypogonadotrope sans anosmie.

En cas de syndrome de Kallmann le déficit gonadotrope semble plus marqué, en effet, il est diagnostiqué plus tôt (7/16 patients ont été diagnostiqués avant l'âge de 3 ans dans le groupe Kallmann contre 1/7 dans le groupe HH sans anosmie), probablement car ces patients présentent tous une cryptorchidie bilatérale ayant pu faire l'objet d'une exploration endocrinienne. De plus, l'anosmie associée permet souvent d'évoquer la maladie plus tôt (2 patients ont été diagnostiqués à l'âge de 8 ans).

En ce qui concerne la taille de la verge, elle ne semble pas plus petite en cas de syndrome de Kallmann, en sachant cependant que tous les patients explorés dans la petite enfance soit la moitié des patients présentant un syndrome de Kallmann et seulement un patient présentant un hypogonadisme hypogonadotrope isolé sans anosmie, avaient bénéficié d'une androgénothérapie qui s'était avérée efficace sur la taille de la verge.

Les syncinésies apparaissent assez fréquentes dans le syndrome de Kallmann car elles concernent 6 cas sur 16. Les anomalies du corps calleux ne sont pas retrouvées dans notre étude comme l'avaient déjà rapporté Quinton *et al.* [58].

Certains caractères peu décrits dans la littérature sont retrouvés dans notre série de syndrome de Kallmann, notamment les troubles de l'audition (3/16), les dystrophies thoraciques (2/16) et l'association fréquente à un retard mental (4/16). D'autres signes ne sont par contre pas retrouvés tels que les anomalies de l'attention visuelle, de la motricité oculaire, le ptôsis, le syndrome cérébelleux, le pied creux...

Un seul patient présentait une atteinte de la ligne médiane avec fente palatine et agénésie dentaire associée à une symptomatologie à type d'hypotrophie sévère en période néonatale. Ce patient présentait une mutation de FGFR1 (CC11).

Un seul patient présentait une agénésie rénale qui était d'ailleurs associée à une agénésie de la coupole diaphragmatique et à une amblyopie. Aucune mutation n'a été retrouvée chez ce patient.

De plus, cette étude permet de constater la faible proportion de cas d'hypogonadisme hypogonadotrope dans le sexe féminin (1/23) comme cela est fréquemment décrit.

1.1.2 Radiologie

Le syndrome de Kallmann ne doit pas être totalement éliminé en l'absence d'anosmie clinique. En effet, quatre de nos patients ne présentaient pas de trouble de l'olfaction à

l'interrogatoire, mais des anomalies des bulbes olfactifs à l'IRM. Il est possible cependant qu'une olfactométrie aurait permis de mettre en évidence des troubles de l'olfaction.

De plus, cette étude confirme les données de la littérature décrivant un retard d'âge osseux au diagnostic et un retard de maturation osseuse avec une densité minérale osseuse faible chez ces patients.

1.1.3 Biologie

Du point de vue biologique, notre étude confirme le rôle indicatif du test hCG qui montre souvent une réponse faible de la testostéronémie (12/14 dans le groupe Kallmann, 3/6 dans le groupe HH sans anosmie). Les taux de LH et FSH plasmatiques après LHRH et les taux de gonadotrophines urinaires sont le plus souvent bas mais une réponse modérée peut être retrouvée en cas d'hypogonadisme partiel.

L'inhibine, lorsqu'elle était dosée, était basse, ce qui confirme les données de la littérature. Ce dosage pourrait permettre, comme le décrivent Lahlou et Roger, de distinguer les déficits gonadotropes des retards simples de puberté [26].

Contrairement à ce que décrivent Young *et al.* [27], qui retrouvaient des taux élevées d'hormone anti-müllérienne (292 +/- 86 pmol/L) correspondant à un taux d'AMH prépubère dans leur population de patients avec un hypogonadisme hypogonadotrope, l'AMH est plutôt basse chez nos patients, avec des taux correspondant à des stades II à V de puberté selon les anciennes normes du laboratoire. Cela pourrait peut-être s'expliquer par une atteinte sertolienne entravant la synthèse d'AMH chez nos patients (volume testiculaire très faible, cryptorchidie bilatérale parfois opérée tardivement, FSH basse...) et surtout par le fait que, dans la série décrite par Young *et al.*, les sujets sont déjà adultes avec des taux bas de testostérone qui ne permettent pas le rétrocontrôle négatif physiologique de cette hormone sur la sécrétion d'AMH.

2. Analyse génétique

Sur notre série de 14 syndromes de Kallmann ayant eu une analyse génétique :

- ✓ 3 cas familiaux sur 4 avaient une mutation avec 1 cas de mutation de Kal-1 de transmission liée à l'X et 2 cas de mutation de FGFR1 (1 cas probable de transmission dominante autosomique d'origine maternelle, 1 cas probable de transmission dominante autosomique d'origine paternelle avec pénétrance incomplète). Ces

données confirment celles de la littérature concernant la fréquence élevée de mutations retrouvées en cas de syndrome de Kallmann d'origine familiale [67]. Le CC 3 ne présentait pas de mutation de KAL1 alors qu'il s'agissait d'un syndrome de Kallmann typique de transmission liée à l'X car son oncle maternel présentait la même pathologie. Il pourrait s'agir d'un cas exceptionnel d'analyse négative de KAL1 dans une forme familiale liée au chromosome X, nous pourrions l'affirmer en démontrant que l'oncle partage les mêmes marqueurs de KAL1 que son neveu, il serait intéressant également de rechercher une mutation de FGFR1 transmise par la mère asymptomatique comme cela a déjà été décrit [73].

- ✓ Parmi, les 8 cas sporadiques étudiés, seulement une mutation de KAL1 et une mutation de FGFR1 ont été retrouvées, ce qui confirme la faible fréquence d'anomalies retrouvées pour les cas sporadiques de syndrome de Kallmann. Le CC11 nous apparaît particulièrement intéressant car il suggère qu'il pourrait être utile de rechercher en premier lieu une anomalie de FGFR1 en cas de malformations faciales majeures associées à l'hypogonadisme.

Du point de vue clinique, il ne semble pas y avoir de différence d'atteinte gonadotrope dans les cas de mutation de FGFR1 et de KAL1 puisque tous ces patients présentent un hypogonadisme associé à une cryptorchidie bilatérale. Du point de vue biologique, il n'apparaît pas non plus de différence. De plus, cette étude confirme le fait que des syncinésies peuvent être présentes en cas de mutation de KAL1 mais aussi de FGFR1.

Parmi nos patients ayant un hypogonadisme hypogonadotrope sans anosmie, seulement un cas de mutation du récepteur de la GnRH a été retrouvé, ce patient a par ailleurs présenté une puberté très tardive, il s'agit donc d'un cas avec perte de fonction partielle et réversible du récepteur. Pitteloud *et al.* avaient déjà décrit un cas de mutation du récepteur GnRH (mutation Gln106Arg homozygote) ayant présenté une puberté tardive après seulement 4 mois de traitement par hCG [76]. Le traitement par hCG peut avoir entraîné une maturation et une multiplication des cellules de Leydig nécessaire au déclenchement pubertaire. Ceci illustre également le fait qu'il pourrait exister une continuité entre retard pubertaire « simple » et hypogonadisme hypogonadotrope et que certaines pubertés

tardives « familiales » pourraient être en rapport avec des anomalies génétiques non explorées jusqu'à maintenant.

Il est par contre étonnant de n'avoir pas retrouvé de mutation expliquant l'hypogonadisme dans nos deux familles explorées. La combinaison des mutations du GnRH-R et du GPR54 ne suffit donc pas à expliquer l'ensemble des cas de transmission autosomique récessive.

C.Retard Pubertaire et suspicion d'hypogonadisme hypogonadotrope : proposition d'un arbre décisionnel

Afin d'orienter le diagnostic étiologique devant un retard pubertaire, nous proposons un arbre décisionnel qui intègre différents éléments cliniques, radiologiques et biologiques (Figure 7).

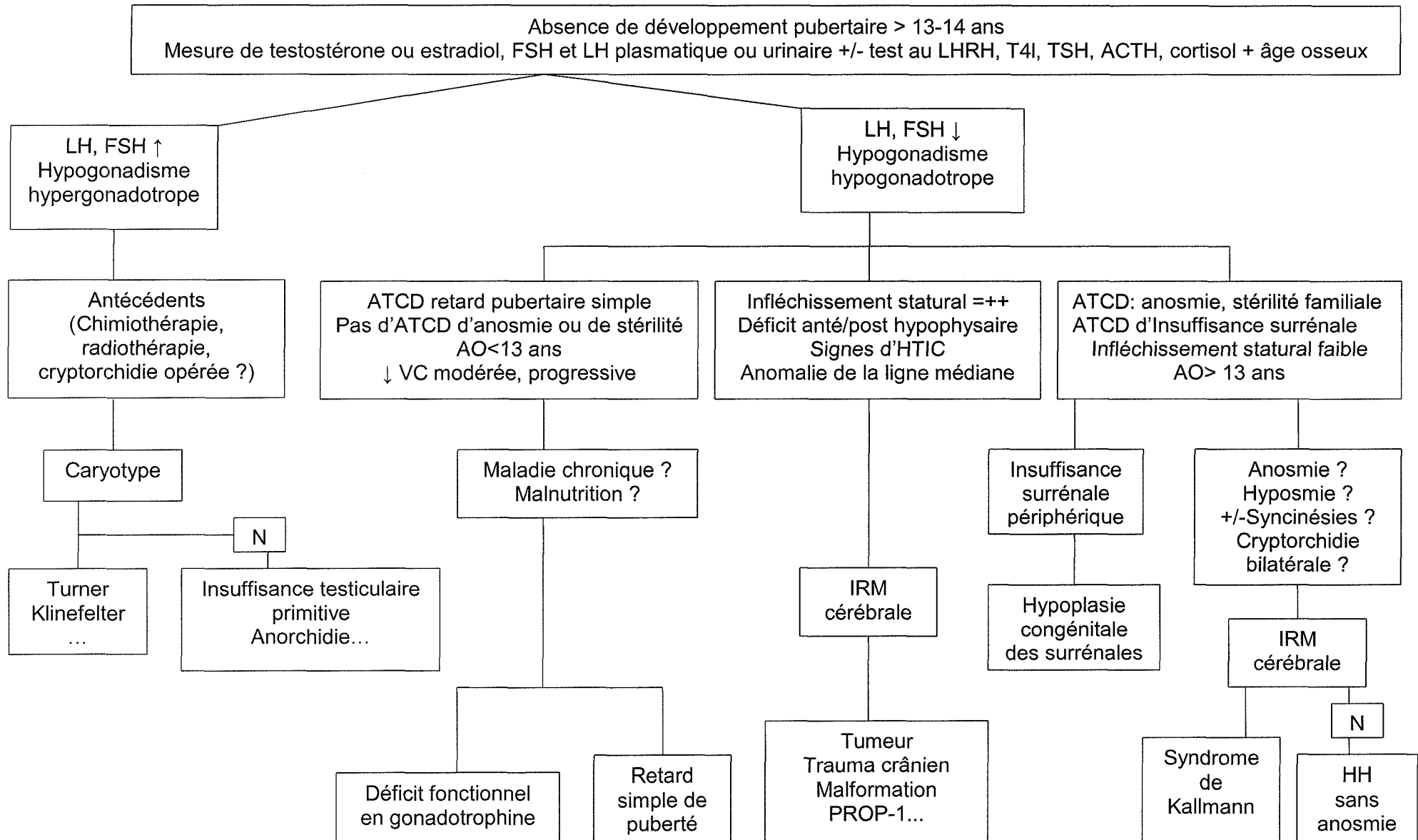


Figure 7 : Orientation diagnostique devant un retard pubertaire, proposition d'un arbre décisionnel.

D. Génétique moléculaire des déficits gonadotropes isolés, quels gènes étudier ?

Quatre principaux gènes sont maintenant décrits : KAL1, FGFR1 (KAL2), GNRH-R, GPR54.

Le phénotype et l'analyse des antécédents familiaux, notamment en ce qui concerne l'anosmie, permettent d'orienter l'analyse moléculaire.

En cas d'anosmie associée au déficit gonadotrope, il faudra analyser KAL1 ou FGFR1 en priorité. A noter cependant que le niveau d'anosmie peut être très variable au sein d'une même famille voire être exceptionnellement absent si le sujet est jeune. En cas de transmission liée à l'X ou dans les formes sporadiques du garçon, on commencera par le gène KAL1. Dans les formes dominantes ou sporadiques de la femme, on commencera par le gène FGFR1.

Dans les formes idiopathiques sans anosmie, il faudra analyser le récepteur du GnRH et GPR54 en priorité. Les modes de transmission étant identiques (récessif autosomique) et les phénotypes comparables, il n'y a pas d'argument a priori pour commencer par un gène plutôt que l'autre.

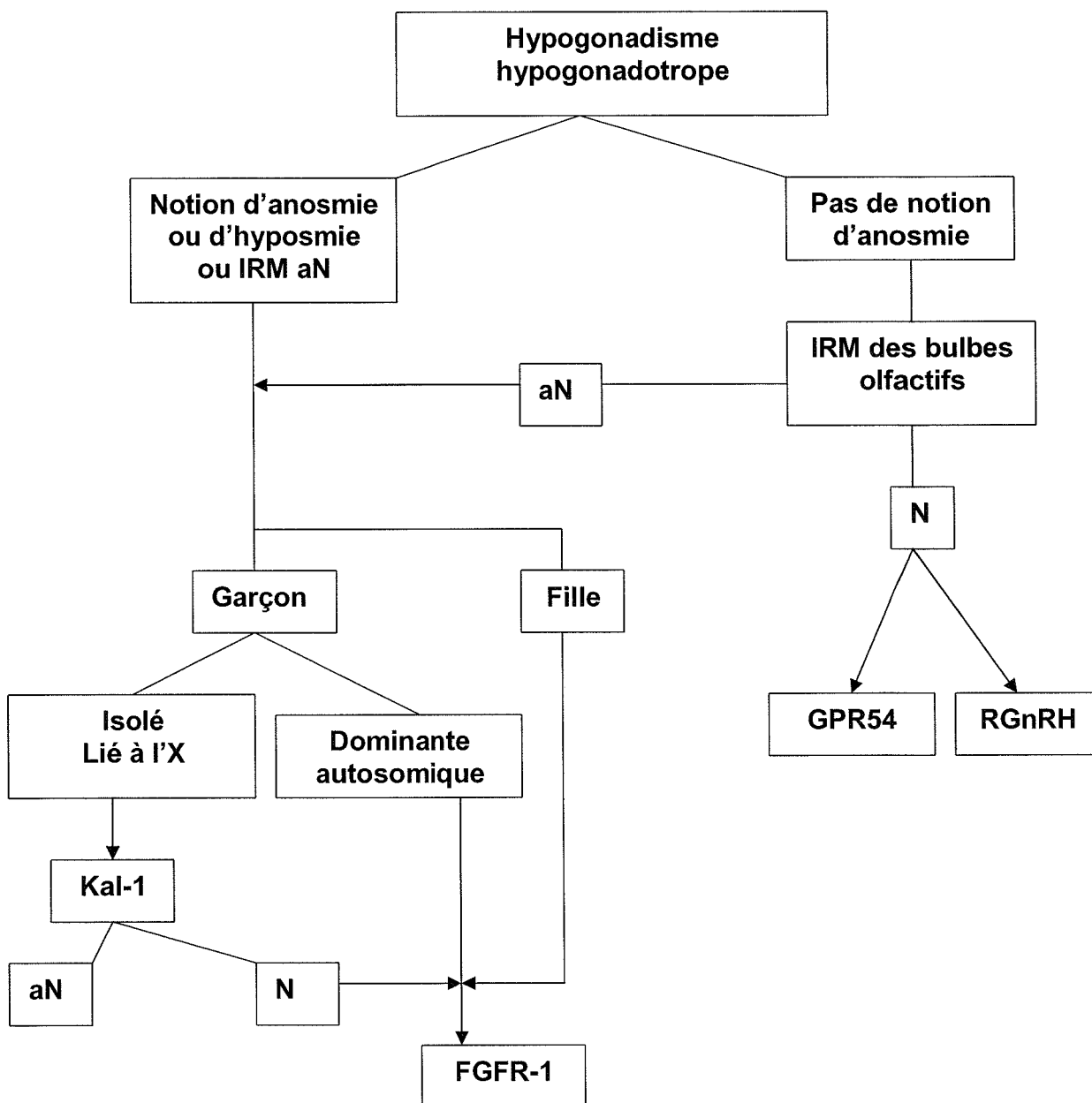


Figure 8 : Proposition d'un schéma d'orientation d'analyse moléculaire des hypogonadismes hypogonadotropes isolés.

V. CONCLUSION

L'hypogonadisme hypogonadotrope et le syndrome de Kallmann-de Morsier sont des pathologies rares, auxquelles il faut savoir penser devant l'association d'un micropénis et d'une cryptorchidie bilatérale chez le nourrisson, ou plus tardivement, devant une anosmie, ou un retard pubertaire isolé avec des antécédents familiaux d'hypogonadisme. Une analyse détaillée de la situation ainsi que la réalisation d'examens complémentaires doit faire éliminer toute autre étiologie avant de poser le diagnostic.

La description de ces 23 patients permet de mettre en évidence un certain nombre de caractères cliniques, biologiques et radiologiques pouvant orienter vers une étiologie génétique plus précise. Cependant, la faible proportion d'anomalies moléculaires retrouvées amène à se poser la question de la « rentabilité » de tels tests surtout dans les cas sporadiques de ces atteintes. De plus, l'extrême variabilité clinique illustrée dans cette étude en fonction des différentes mutations retrouvées, qui est décrite également dans la littérature au sein d'une même famille pour une même mutation rend le conseil génétique difficile en ce qui concerne notamment le pronostic de fertilité.

Enfin, la physiopathologie du déclenchement pubertaire et de l'hypogonadisme hypogonadotrope reste un phénomène complexe encore non élucidé dans sa globalité. D'autres gènes impliqués ne tarderont probablement pas à être découverts dans les années à venir, comme le démontre la mise en évidence récente de mutation des gènes PROK2 et PROKR2 (prokineticin-2 et son récepteur) dans le syndrome de Kallmann [89, annexe 10].

VI. BIBLIOGRAPHIE

- 1- Forest MG. La puberté normale et le retard pubertaire. *Reproduction Humaine et Hormones*. 2000 ; 13 (2) : 109-118.
- 2- Theinz G. Le développement pubertaire normal. In : *La santé des adolescents*. Lausanne : Doins Ed., 1997.
- 3- Kelch R.B, Beitins I.Z. Adolescent sexual development. In : Kappy M.S, Blizzard R.M, Migeon C.J. Wilkins, *The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence, fourth edition*. Springfield : Thomas Pub., 193-234.
- 4- Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969 ; 44 (235) : 291-303.
- 5- Limal J.M., Coutant R. Avances pubertaires. In : Bougnères Coord. *Puberté et croissance*. Paris : Doins Ed., 1999, 9-31.
- 6- Forest M.G, Bertrand J. Puberté féminine. In : Mauvais-Jarvis P., Schaison G., Touraine P. Coord. *Médecine de la reproduction. Gynécologie Endocrinienne*. Paris : Flammarion. 1997, 156-194.
- 7- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970 ; 45 (239) : 13-23.
- 8- Brauner R. Les étapes de la puberté et de la croissance. In : Bougnères Coord. *Puberté et croissance*. Paris : Doins Ed., 1999, 1-8.
- 9- Bouvatier C. Déficits hypophysaires congénitaux : physiologie, aspects cliniques et thérapeutiques. In : Limal JM. Coord. *Endocrinologie périnatale*. Rueil-Malmaison : Doins Ed., 2005, 93-9.

10- Forest MG, Cathiard AM. Pattern of plasma testosterone and delta4-androstenedione in normal newborns: Evidence for testicular activity at birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975 ; 41 (5) : 977-80.

11- 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 ; 85 (12) : 4905-7.

12- Burger HG, Yamada Y, Bangah ML, McCloud PI, Warne GL. Serum gonadotropin, sex steroid, and immunoreactive inhibin levels in the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 ; 72 (3) : 682-6.

13- Main KM, Schmidt IM, Toppari J, Skakkebaek NE. Early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with recombinant human FSH and LH. *Eur J Endocrinol.* 2002 ; 146 (1) : 75-9.

14- Hadziselimovic F, Herzog B. Importance of early postnatal germ cell maturation for fertility of cryptorchid males. *Horm Res.* 2001 ; 55 (1) : 6-10.

15- Ojeda S. The mystery of mammalian puberty : how much more do we do ? *Horm Res.* 2005 ; 64 (suppl 1) : 1.

16- Frisch R.E., Revelle R. The height and weight of girls and boys at the time of initiation of the adolescent growth spurt in height and weight and the relationship to menarche. *Hum Biol,* 1971 ; 43 : 140-159.

17- Bouvattier C. Les retards pubertaires. In : Bougnères Coord. P. Puberté et croissance. Paris : Doins Ed., 1999, 33-8.

18- Coutant R. Diagnostic d'un retard pubertaire du garçon. *MT endocrinol.* 2000 ; .2, (1) : 32-40.

19- Forest MG, Morel Y, David M, Diagnostic et traitement de l'insuffisance gonadotrope chez l'adolescent. In : Annales d'Endocrinologie. Paris : Masson, 1985, 46, 269-70.

20- Young J. Hypogonadismes hypogonadotrophiques chez l'homme. Encycl Méd Chir, Endocrinologie et nutrition. Paris : Elsevier, 2000, 10-027-D-10, 12p.

21- Perelman R. Maladies du testicule, du tractus génital et des glandes mammaires du garçon. In : Perelman R., Perelman S. Maladies des glandes endocrines. Pédiatrie pratique III. Luçon : Maloine Ed, 1995, 575-709.

22- Rappaport R, Brauner R, Czernichow P, Thibaud E, Renier D, Zucker JM, Lemerle J. Effect of hypothalamic and pituitary irradiation on pubertal development in children with cranial tumors. J Clin Endocrinol Metab. 1982 ; 54 (6) :1164-8.

23- Honour J.W., Savage M.O. Testicular endocrine function. In : Ranke M.B. Diagnostics of endocrine function in children and adolescents. Mannheim, Germany : J and J Ed., 1996, 319-20.

24- Dunkel L, Perheentupa J, Virtanen M, Maenpaa J. GnRH and HCG tests are both necessary in differential diagnosis of male delayed puberty. Am J Dis Child. 1985 ; 139 (5):494-8.

25- Morel Y, La Serve H, Chatelain P, Perez J, Varenne JP, De Peretti E, Forest MG, David M, Bertrand J. Intérêt du dosage des gonadotrophines urinaires en endocrinologie pédiatrique. Arch Fr Pediatr 1985 ; 42 : 579-85.

26- Lahlou N, Roger M, L'inhibine B en pédiatrie un nouveau marqueur de l'activité gonadique. In : Pathologie gonadique de l'enfant. Vol.2. Journée d'actualité en endocrinologie pédiatrique. Paris. Cahors : Publi-fusion éditeur, 2001,13-29.

27- Young J, Rey R, Couzinet B, Chanson P, Josso N, Schaison G. Antimullerian hormone in patients with hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84 (8) : 2696-9.

28- De Roux N. La génétique des déficits gonadotropes. In : La puberté et ses anomalies. Journées d'actualité en endocrinologie pédiatrique. Paris. Cahors : Publi-fusion éditeur, 2002, 99-111.

29- Zanaria E, Muscatelli F, Bardoni B, Strom TM, Guioli S, Guo W, Lalli E, Moser C, Walker AP, McCabe ER, et al. An unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenita. *Nature*. 1994 ; 372 (6507) : 635-41.

30- Tabarin A, Achermann JC, Recan D, Bex V, Bertagna X, Christin-Maitre S, Ito M, Jameson JL, Bouchard P. A novel mutation in DAX1 causes delayed-onset adrenal insufficiency and incomplete hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest*. 2000 ; 105 (3) : 321-8.

31- Morel Y., Mallet D., Calemard-Michel L. Différenciation sexuelle du fœtus. In : Limal J.M. Coord. Endocrinologie périnatale. Rueil-Malmaison : Doin Ed. 2005. p. 205-7.

32- Reutens AT, Achermann JC, Ito M, Ito M, Gu WX, Habiby RL, Donohoue PA, Pang S, Hindmarsh PC, Jameson JL. Clinical and functional effects of mutations in the DAX-1 gene in patients with adrenal hypoplasia congenita. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 ; 84 (2) 504-11.

33- Achermann JC, Ito M, Ito M, Hindmarsh PC, Jameson JL. A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. *Nat Genet*. 1999 ; 22 (2) : 125-6.

34- Ikeda Y, Luo X, Abbud R, Nilson JH, Parker KL. The nuclear receptor steroidogenic factor 1 is essential for the formation of the ventromedial hypothalamic nucleus. *Mol Endocrinol*. 1995 ; 9 (4) : 478-86.

35- Zhao L, Bakke M, Parker KL. Pituitary-specific knockout of steroidogenic factor 1. *Mol Cell Endocrinol*. 2001 ;185(1-2) : 27-32.

36- Mallet D, Bretones P, Michel-Calemard L, Dijoud F, David M, Morel Y. Gonadal dysgenesis without adrenal insufficiency in a 46, XY patient heterozygous for the nonsense C16X mutation: a case of SF1 haploinsufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 ; 89 (10) : 4829-32.

37- Bray GA, York DA. Clinical review 90: Leptin and clinical medicine: a new piece in the puzzle of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 ; 82 (9) : 2771-6.

38- Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature.* 1997 ; 387 (6636) : 903-8.

39- Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet.* 1998 ; 18 (3) : 213-5.

40- Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougneres P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature.* 1998 ; 392 (6674) : 398-401.

41- Nanduri VR, Stanhope R. Why is the retention of gonadotrophin secretion common in children with panhypopituitarism due to septo-optic dysplasia? *Eur J Endocrinol.* 1999 ; 140 (1) : 48-50.

42- Duquesnoy P, Roy A, Dastot F, Ghali I, Teinturier C, Netchine I, Cacheux V, Hafez M, Salah N, Chaussain JL, Goossens M, Bougneres P, Amselem S. Human Prop-1: cloning, mapping, genomic structure. Mutations in familial combined pituitary hormone deficiency. *FEBS Lett.* 1998 ; 437 (3) : 216-20.

43- Sornson MW, Wu W, Dasen JS, Flynn SE, Norman DJ, O'Connell SM, Gukovsky I, Carriere C, Ryan AK, Miller AP, Zuo L, Gleiberman AS, Andersen B, Beamer WG, Rosenfeld MG. Pituitary lineage determination by the Prophet of Pit-1 homeodomain factor defective in Ames dwarfism. *Nature*. 1996 ; 384 (6607) : 327-33.

44- Netchine I, Embryologie de l'hypophyse et pathologie moléculaire des déficits en hormone de croissance. In : Limal JM. Coord. Endocrinologie périnatale. Rueil-Malmaison : Doins Ed., 2005, 93-99.

45- Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 ; 87 (4) : 1581-5.

46- Wheeler PG, Quigley CA, Sadeghi-Nejad A, Weaver DD. Hypogonadism and CHARGE association. *Am J Med Genet*. ; 94 (3) : 228-31.

47- Toublanc JE, Roger M, Chaussain JL. Etiologies of late puberty. *Horm Res*. 1991; 36 (3-4) : 136-40.

48- Marin G, Domene HM, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla FG, Cutler GB Jr. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79 (2) : 537-41.

49- Finkelstein JS, Neer RM, Biller BM, Crawford JD, Klibanski A. Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *N Engl J Med*. 1992 ; 326 (9) : 600.

50- Cohen HN, Wallace AM, Beastall GH, Fogelman I, Thomson JA. Clinical value of adrenal androgen measurement in the diagnosis of delayed puberty. *Lancet*. 1981; 1 (8222) : 689-92.

51- Maestre de San Juan A, Flata total de los nervios olfactorios con anosmia en un individuo en quien exista una atrifia congenita de los testiculos y miembro viril. *Siglo Med*. 1856 ; 131 : 1140-1145.

52- Kallmann FJ, Schoenfeld WA, Barrera SE. The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Ment Defic.* 1944 ; 48 : 203-6.

53- De Morsier G, Studies in cranio-encephalic dysraphia. I. Agenesis of the olfactory lobe (lateral telencephaloschisis) and of the callous and anterior commissures (median telencephaloschisis); olfacto-genital dysplasia. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 1954 ;74 (1-2) : 309-61.

54- 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 ;19 (5) : 521-39.

55- Klingmuller D, Dewes W, Krahe T, Brecht G, Schweikert HU. Related Magnetic resonance imaging of the brain in patients with anosmia and hypothalamic hypogonadism (Kallmann's syndrome). *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 65 (3) : 581-4.

56- Birnbacher R, Wandl-Vergesslich K, Frisch H. Diagnosis of X-recessive Kallmann syndrome in early infancy. Evidence of hypoplastic rhinencephalon. *Eur J Pediatr.* 1994; 153 (4) : 245-7.

57- Danek A, Heye B, Schroedter R. Cortically evoked motor responses in patients with Xp22.3-linked Kallmann's syndrome and in female gene carriers. *Ann Neurol.* 1992 ; 31 (3) : 299-304.

58- Quinton R, Duke VM, de Zoysa PA, Platts AD, Valentine A, Kendall B, Pickman S, Kirk JM, Besser GM, Jacobs HS, Bouloux PM. The neuroradiology of Kallmann's syndrome: a genotypic and phenotypic analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 ; 81 (8) : 3010-7.

59- Schwanzel-Fukuda M, Pfaff DW. Origin of luteinizing hormone-releasing hormone neurons. *Nature.* 1989 ; 338 (6211) : 161-4.

- 60-** Schwanzel-Fukuda M, Crossin KL, Pfaff DW, Bouloux PM, Hardelin JP, Petit C. Migration of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons in early human embryos. *J Comp Neurol.* 1996 ; 366 (3) : 547-57.
- 61-** Meitinger T, Heye B, Petit C, Levilliers J, Golla A, Moraine C, Dalla Piccola B, Sippell WG, Murken J, Ballabio A. Definitive localization of X-linked Kallman syndrome (hypogonadotropic hypogonadism and anosmia) to Xp22.3 : close linkage to the hypervariable repeat sequence CRI-S232. *Am J Hum Genet.* 1990 ; 47 (4) : 664-9.
- 62-** Ballabio A, Bardoni B, Carozzo R, Andria G, Bick D, Campbell L, Hamel B, Ferguson-Smith MA, Gimelli G, Fraccaro M, et al. Contiguous gene syndromes due to deletions in the distal short arm of the human X chromosome. *Proc Natl Acad Sci U S A.*; 86 (24) : 10001-5.
- 63-** Legouis R, Hardelin JP, Levilliers J, Claverie JM, Compain S, Wunderle V, Millasseau P, Le Paslier D, Cohen D, Caterina D, Petit C. The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell.* 1991 ; 67 (2) : 423-35.
- 64-** Del Castillo I, Cohen-Salmon M, Blanchard S, Lutfalla G, Petit C. Structure of the X-linked Kallmann syndrome gene and its homologous pseudogene on the Y chromosome. *Nat Genet.* 1992 ; 2 (4) : 305-10.
- 65-** Hardelin JP, Levilliers J, del Castillo I, Cohen-Salmon M, Legouis R, Blanchard S, Compain S, Bouloux P, Kirk J, Moraine C, et al. X chromosome-linked Kallmann syndrome: stop mutations validate the candidate gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992 ; 89 (17) : 8190-4.
- 66-** Oliveira LM, Seminara SB, Beranova M, Hayes FJ, Valkenburgh SB, Schipani E, Costa EM, Latronico AC, Crowley WF Jr, Vallejo M. The importance of autosomal genes in Kallmann syndrome: genotype-phenotype correlations and neuroendocrine characteristics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 ; 86 (4) : 1532-8.

67- De Roux N. Isolated gonadotropic deficiency with and without anosmia: a developmental defect or a neuroendocrine regulation abnormality of the gonadotropic axis. *Horm Res.* 2005 ; 64 (Suppl 2) : 48-55.

68- 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 ; 6 (4) : 311-26.

69- Hardelin JP, Julliard AK, Moniot B, Soussi-Yanicostas N, Verney C, Schwanzel-Fukuda M, Ayer-Le Lievre C, Petit C. 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 ; 215 (1) : 26-44.

70- Sato N, Katsumata N, Kagami M, Hasegawa T, Hori N, Kawakita S, Minowada S, Shimotsuka A, Shishiba Y, Yokozawa M, Yasuda T, Nagasaki K, Hasegawa D, Hasegawa Y, Tachibana K, Naiki Y, Horikawa R, Tanaka T, Ogata T. Clinical assessment and mutation analysis of Kallmann syndrome 1 (KAL1) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1, or KAL2) in five families and 18 sporadic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 ; 89 (3) : 1079-88.

71- Hardelin JP, Levilliers J, Blanchard S, Carel JC, Leutenegger M, Pinard-Bertelletto JP, Bouloux P, Petit C. Heterogeneity in the mutations responsible for X chromosome-linked Kallmann syndrome. *Hum Mol Genet.* 1993 ; 2 (4) : 373-7.

72- Massin N, Pecheux C, Eloit C, Bensimon JL, Galey J, Kuttenn F, Hardelin JP, Dode C, Touraine P. X chromosome-linked Kallmann syndrome: clinical heterogeneity in three siblings carrying an intragenic deletion of the KAL-1 gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 ; 88 (5) : 2003-8.

73- Dode C, Levilliers J, Dupont JM, De Paepe A, Le Du N, Soussi-Yanicostas N, Coimbra RS, Delmaghani S, Compain-Nouaille S, Baverel F, Pecheux C, Le Tessier D, Cruaud C, Delpech M, Speleman F, Vermeulen S, Amalfitano A, Bachelot Y, Bouchard P, Cabrol S, Carel JC, Delemarre-van de Waal H, Goulet-Salmon B, Kottler ML, Richard O, Sanchez-Franco F, Saura R, Young J, Petit C, Hardelin JP. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet.* 2003 ; 33 (4) : 463-5.

74- Albuisson J, Pecheux C, Carel JC, Lacombe D, Leheup B, Lapuzina P, Bouchard P, Legius E, Matthijs G, Wasniewska M, Delpech M, Young J, Hardelin JP, Dode C. Kallmann syndrome: 14 novel mutations in KAL1 and FGFR1 (KAL2). *Hum Mutat.* 2005 ; 25 (1) : 98-9.

75- El Ansari N, Chanson P, Hardelin JP, Dodé C, Pugeat M, Young. Syndrome de Kallmann : Comparaison du phénotype gonadotrope chez des hommes avec mutations de Kal 1 et de Kal 2. *SFE*, oct., 2005, Strasbourg, France.

76- 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 ; 90 (3) : 1317-22.

77- Clayton RN, Catt KJ. Gonadotropin-releasing hormone receptors: characterization, physiological regulation, and relationship to reproductive function. *Endocr Rev.* 1981 Spring; 2 (2) : 186-209.

78- Kottler ML. Anomalies de réceptivité à la GnRH. In : La puberté et ses anomalies. Journées d'actualités en endocrinologie pédiatrique. Paris. Cahors : Publi-fusion éditeur, 2002, 99-111.

79- Karges B, Karges W, de Roux N. Clinical and molecular genetics of the human GnRH receptor. *Hum Reprod Update.* 2003 ; 9 (6) : 523-30.

80- De Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 ;100 (19) : 10972-6.

81- Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury JK, Bo-Abbas Y, Kuohung W, Schwinof KM, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Kaiser UB, Slaugenhaupt SA, Gusella JF, O'Rahilly S, Carlton MB, Crowley WF Jr, Aparicio SA, Colledge WH. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med*. 2003 ; 349 (17) : 1614-27.

82- Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, Phillips KK, Trent JM, Weissman BE, Welch DR. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88 (23) : 1731-7.

83- Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 ; 102 (6) : 2129-34.

84- Weiss J, Axelrod L, Whitcomb RW, Harris PE, Crowley WF, Jameson JL. Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the beta subunit of luteinizing hormone. *N Engl J Med*. 1992 ; 326 (3) : 179-83.

85- Matthews CH, Borgato S, Beck-Peccoz P, Adams M, Tone Y, Gambino G, Casagrande S, Tedeschini G, Benedetti A, Chatterjee VK. Primary amenorrhoea and infertility due to a mutation in the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *Nat Genet*. 1993 ; 5 (1) : 83-6.

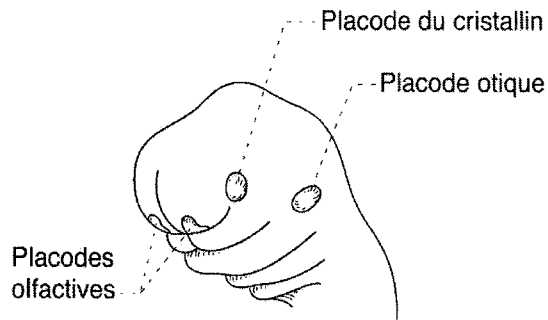
86- Layman LC, Lee EJ, Peak DB, Namnoum AB, Vu KV, van Lingen BL, Gray MR, McDonough PG, Reindollar RH, Jameson JL. Delayed puberty and hypogonadism caused by mutations in the follicle-stimulating hormone beta-subunit gene. *N Engl J Med*. 1997 ;337 (9) : 607-11.

87- Phillip M, Arbelle JE, Segev Y, Parvari R. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *N Engl J Med.* 1998 ; 338 (24) : 1729-32.

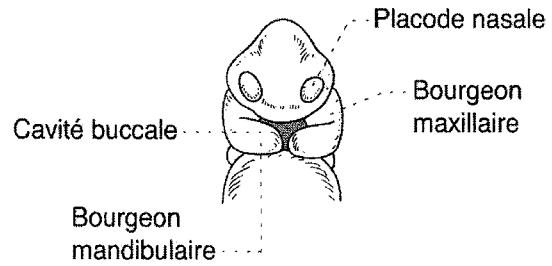
88- Lambe C, Bretones P, David M, De Roux N, Gonadotropic deficiency with severe facial malformations due to a new FGFR1 de novo mutation. *Horm Res.* 2005;64 (Suppl 1) : 196-7.

89- Dodé C, Teixeira L, Levilliers J, Fouveaut C, Bouchard P, et al. Kallmann syndrome : Mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2. 2006. DOI : 10.1371/journal.pgen.0020175.eor.

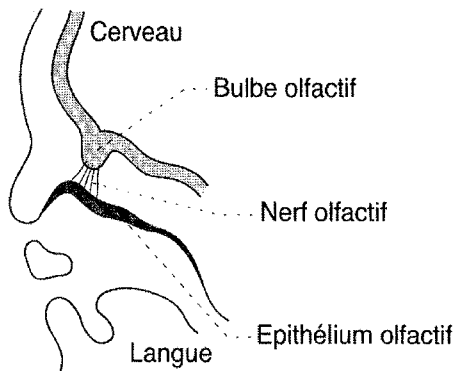
VII. ANNEXES



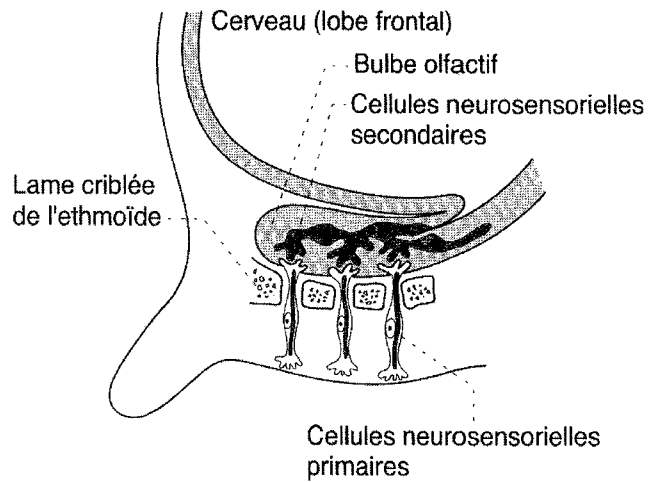
4 semaines



4 semaines



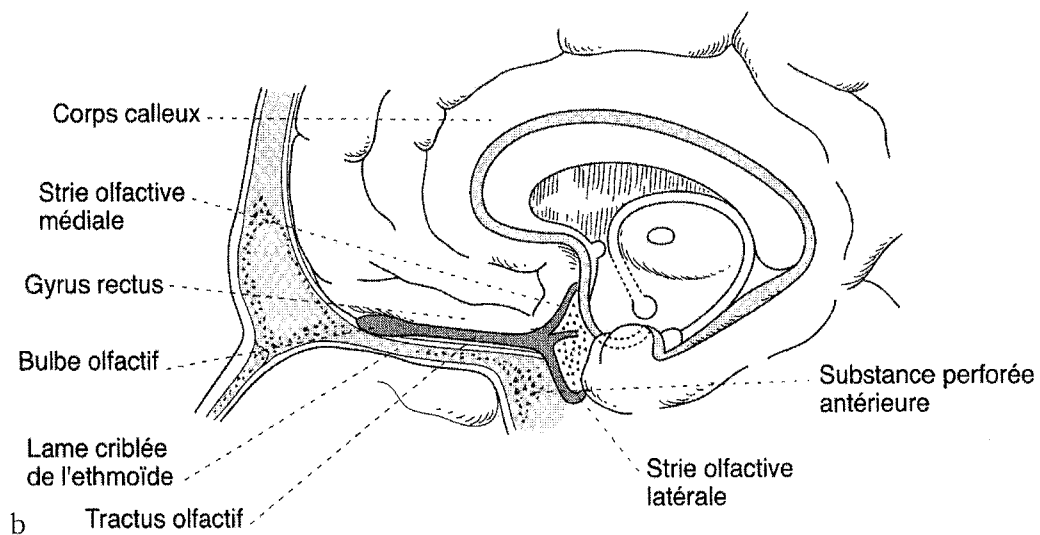
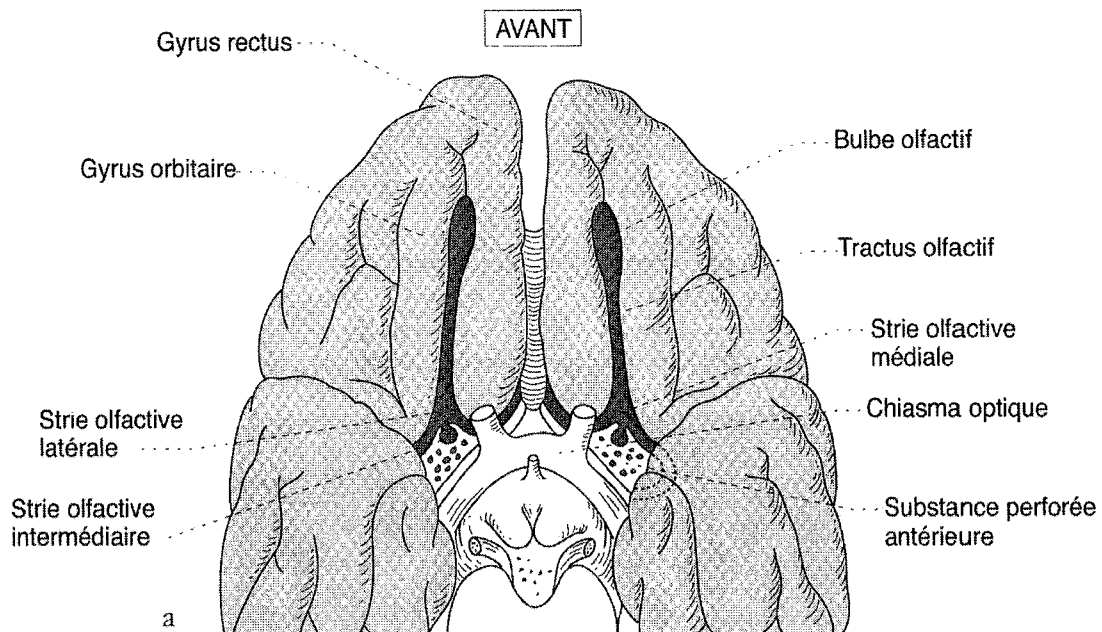
7 semaines



16 semaines

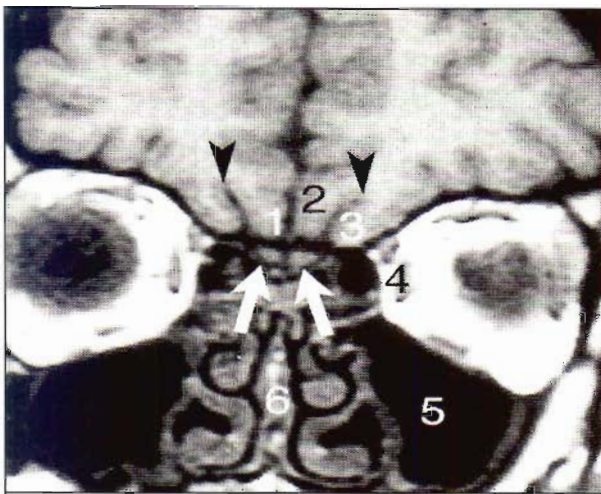
Annexe 1 : Schéma embryologique de la formation du bulbe olfactif au cours des 16 premières semaines.

Tiré de : Marsot-Dupuch K., Doyon D., Francke J-P. Nerfs olfactifs. In : Nerfs crâniens, anatomie, clinique, imagerie. Paris : Masson Ed. 2002.



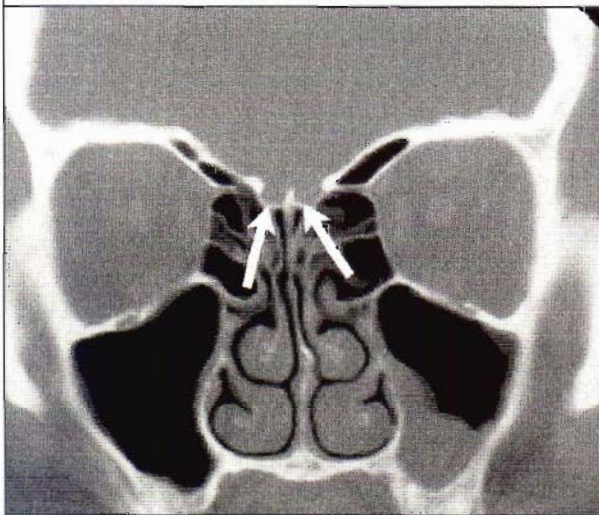
Annexe 2 : lobes et bulbes olfactifs, a : vue inférieure, b : Coupe sagittale.

Tiré de : Marsot-Dupuch K., Doyon D., Francke J-P. Nerfs olfactifs. In : Nerfs crâniens, anatomie, clinique, imagerie. Paris : Masson Ed. 2002.



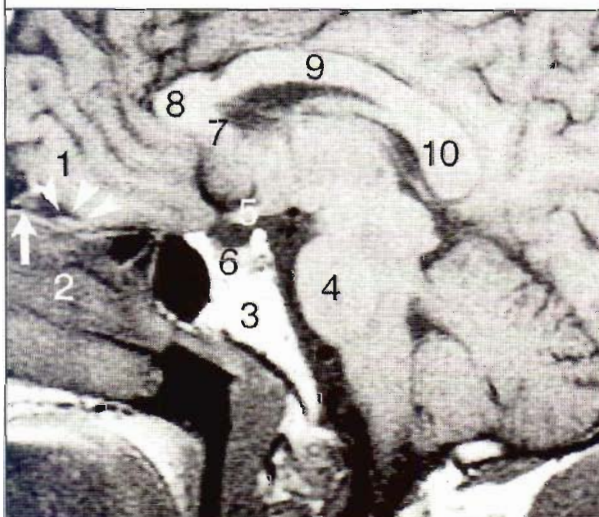
Anatomie normale : Coupe IRM coronale T1

- ⇨ Bulbes olfactifs
- ◄ Sillons olfactifs
- 1 : ligne médiane
- 2 : gyrus rectus
- 3 : gyrus olfactif
- 4 : lame interne de l'orbite
- 5 : sinus maxillaire
- 6 : cloison nasale



Anatomie normale : Coupe TDM frontale

- ⇨ Gouttières olfactives

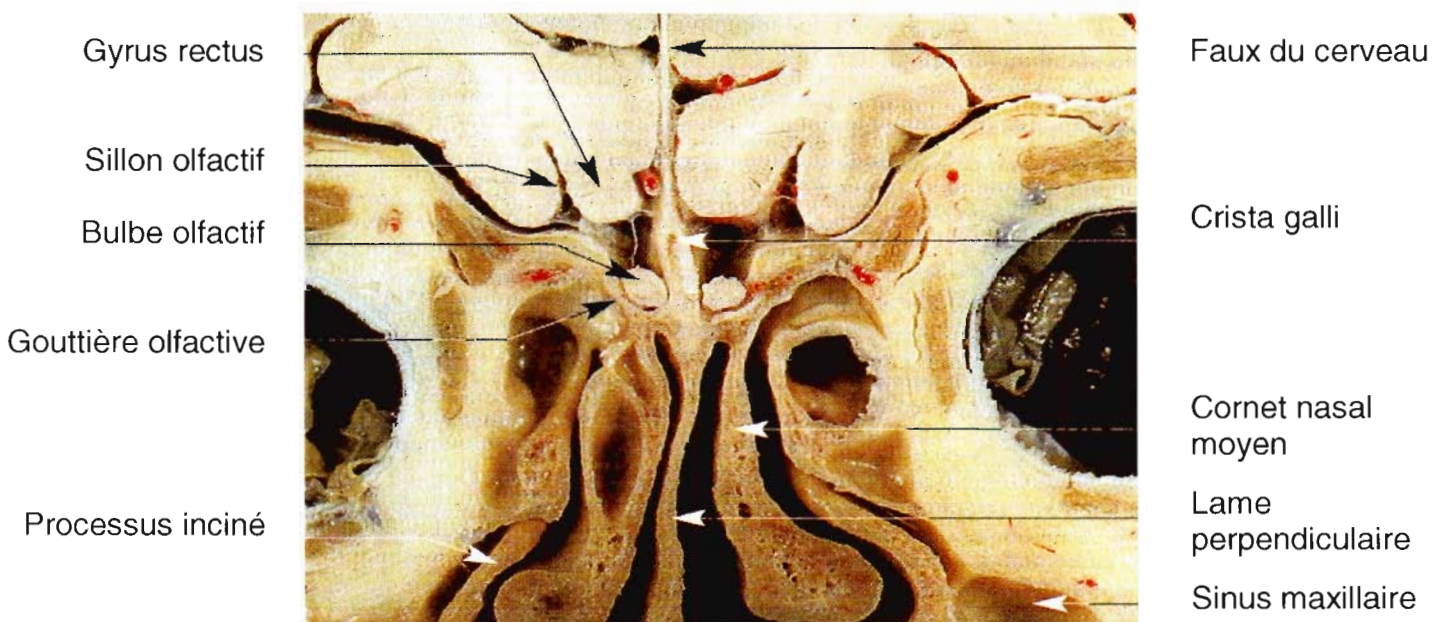
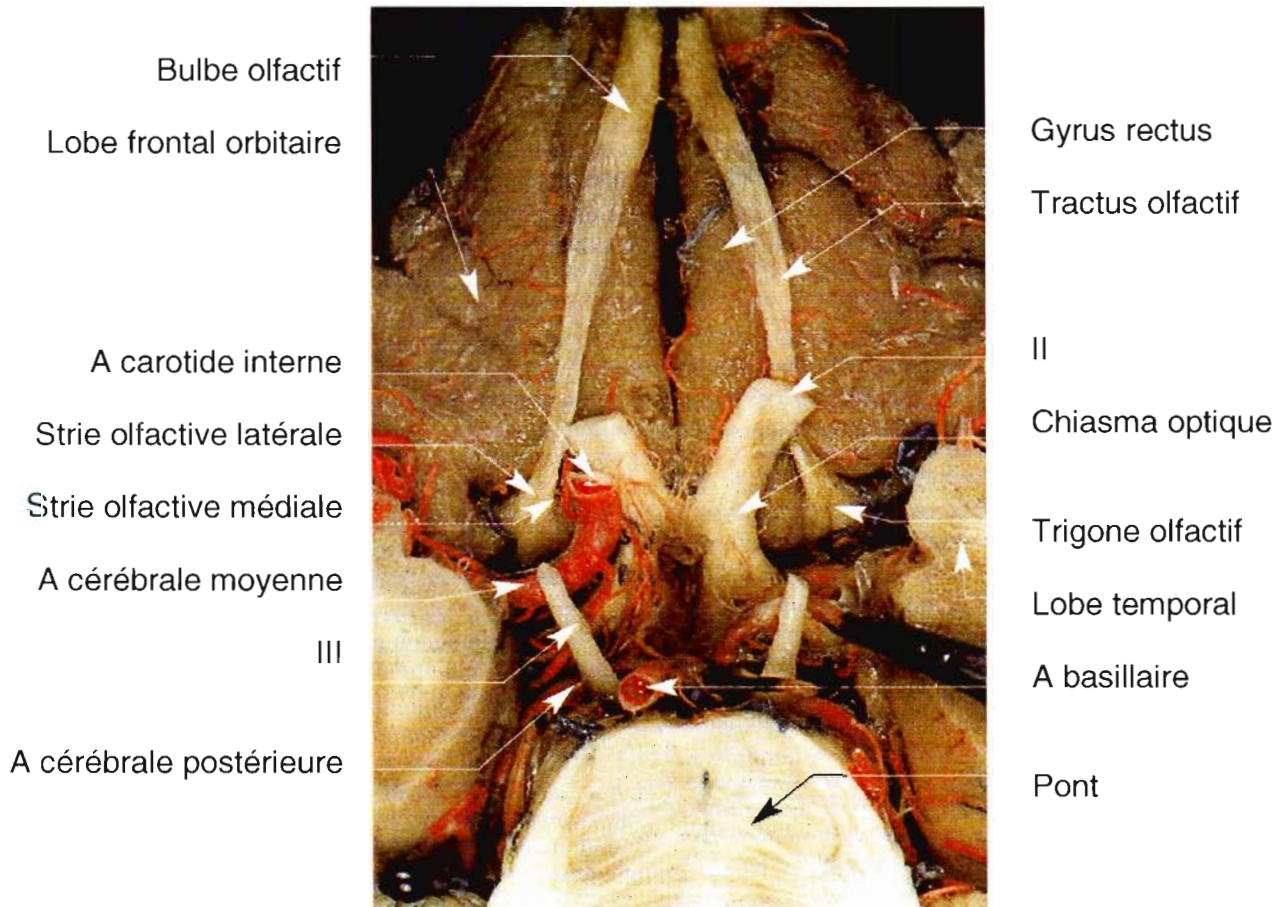


Anatomie normale : Coupe IRM sagittale T1

- ◄ Bulbe au dessus
- ⇨ de la muqueuse nasale
- 1 : lobe frontal
- 2 : cornet moyen
- 3 : clivus
- 4 : pont
- 5 : chiasma optique
- 6 : selle turcique
- 7 : bec du corps calleux

Annexe 3 : Anatomie normale du système olfactif, coupes IRM.

Tiré de : Marsot-Dupuch K., Doyon D., Francke J-P. Nerfs olfactifs. In : Nerfs crâniens, anatomie, clinique, imagerie. Paris : Masson Ed. 2002.



Annexe 4 : Rapport des bulbes et des tractus olfactifs.

Préparation anatomique et coupe frontale de l'étage antérieur de la base du crâne.
 Tiré de : Marsot-Dupuch K., Doyon D., Francke J-P. Nerfs olfactifs. In : Nerfs crâniens, anatomie, clinique, imagerie. Paris : Masson Ed. 2002.

Stade pubertaire garçons	LH		FSH	
	mUI /ml	extrêmes	mUI/ml	extrêmes
I	0,26+/-0,15	<0,17-0,6	1,32+/-0,73	0,24-2,9
II	0,74+/-0,46	<0,17-2,4	3,05+/-1,35	0,24-5,9
III-IV-V	2,12+/-1,36	0,24-5,9	4,78+/-2,32	1,9-11,6

Annexe 5 : LH et FSH plasmatiques, valeurs normales du garçon à partir de mai 1989, Service de Biochimie Endocrinienne, Hôpital Debrousse, Pr Y. Morel

Stade pubertaire filles	LH		FSH	
	mUI/ml	extrêmes	mUI/ml	extrêmes
I (>4 ans)	0,17+/-0,01	<0,17-0,19	1,64+/-0,87	0,44-3,1
II	0,25+ /-0,12	<0,17-0,6	3,73+/-1,80	1,1-8,6
III-IV-V	1,28+/-0,96	0,32-2,7	4,24+/-1,09	3,1-5,6
Phase folliculaire		0,74-5	7,8+/-2,7	
Pic pré-ovulatoire		5-30	16,2+/-7,04	
Phase lutéale		1-5	5,1+/-2,7	

Annexe 6 : LH et FSH plasmatiques, valeurs normales de la fille à partir de mai 1989 Service de Biochimie Endocrinienne, Hôpital Debrousse, Pr Y. Morel

Stade pubertaire garçon	LH		FSH	
	UI/24 h	extrêmes	UI /24h	extrêmes
I (2-9 ans)	<0,01		1,12+/-0,40	0,66-1,73
I (9-13 ans)	0,02+/-0,02	0,001-0,09	1,37+/-0,82	0,54-3,77
I précoce		0,14-1,32		2,9-6,35
II	0,63+/-0,32	0,12-1,15	2,67+ /-1,10	1,52-4,64
III-IV	1,07+/-0,55	0,40-2,63	4,41+/-2,41	1,61-9,11
V-adulte			7,63+/-2,86	2,9-11,89

Annexe 7 : LH et FSH urinaires, valeurs normales du garçon à partir de mai 1989 Service de Biochimie Endocrinienne, Hôpital Debrousse, Pr Y. Morel

Stade pubertaire filles	LH		FSH	
	UI/24 h	extrêmes	UI/24h	extrêmes
I (>4 ans)	0,006+/-0,003	0,002-0,012	1,32+/-0,55	0,35-2,21
II	0,079+/-0,077	0,004-0,31	3,72+/-1,72	2,24-8,59
III	0,80+/-0,57	0,14-1,4	6,26+/-2,69	3,62-9,94
V-phase folliculaire			10,27+/-1,83	8,35-12,69

Annexe 8: LH et FSH urinaires, valeurs normales de la fille à partir de mai 1989

Service de Biochimie Endocrinienne, Hôpital Debrousse, Pr Y. Morel

	AMH pmol/L
Hommes	
0-1 mois	462+/-128
1mois-1 an	648+/-77
1-4 ans	451+/-198
4-9 ans	418+/-228
Stade I	233+/-115
Stade II	159+/-127
Stade III	79+/-80
Stade IV-V	41+/-40
Adulte (15-41 ans)	30+/-18
Femmes	
0-9 ans	25+/-13
Adulte (15-41 ans)	12+/-19

Normes : moyenne+/-1DS (1ng/ml=7,14 pmol/L)

Annexe 9 : AMH, valeurs normales jusque 2004

Service de Biochimie Endocrinienne, Hôpital Debrousse, Pr Y. Morel

ABSTRACT

Kallmann syndrome combines anosmia, related to defective olfactory bulb morphogenesis, and hypogonadism due to gonadotropin-releasing hormone deficiency. Loss-of-function mutations in *KAL1* and *FGFR1* underlie the X chromosome-linked form and an autosomal dominant form of the disease, respectively. Mutations in these genes, however, only account for approximately 20% of all Kallmann syndrome cases. In a cohort of 192 patients we took a candidate gene strategy and identified ten and four different point mutations in the genes encoding the G protein-coupled prokineticin receptor-2 (*PROKR2*) and one of its ligands, prokineticin-2 (*PROK2*), respectively. The mutations in *PROK2* were detected in the heterozygous state, whereas *PROKR2* mutations were found in the heterozygous, homozygous, or compound heterozygous state. In addition, one of the patients heterozygous for a *PROKR2* mutation was also carrying a missense mutation in *KAL1*, thus indicating a possible digenic inheritance of the disease in this individual. These findings reveal that insufficient prokineticin 2-signaling through prokineticin receptor-2 leads to abnormal development of the olfactory system and reproductive axis in man. They also shed new light on the complex genetic transmission of Kallmann syndrome.

Annexe 10 : Mutations de *PROK2* et *PROKR2* dans le syndrome de Kallmann.

VU

NANCY, le **18 septembre 2006**

Le Président de Thèse

Professeur B. LEHEUP

NANCY, le **19 septembre 2006**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **22 septembre 2006**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE

Le diagnostic étiologique d'un retard pubertaire doit permettre de faire la distinction entre retard pubertaire simple, hypogonadisme hyper- et hypogonadotrope.

L'objectif de cette étude rétrospective est de décrire les caractéristiques cliniques, radiologiques, biologiques, et moléculaires des hypogonadismes hypogonadotropes isolés avec ou sans anosmie.

23 cas pédiatriques suivis au CHU de Lyon ont pu être inclus dont 16 syndromes de Kallmann et 7 hypogonadismes hypogonadotropes isolés sans anosmie.

La cryptorchidie bilatérale associée à un micropénis, les syncinésies, les atteintes de la ligne médiane ainsi que les anomalies des bulbes et lobes olfactifs à l'IRM apparaissent comme spécifiques du syndrome de Kallmann.

2 mutations de KAL1 et 3 mutations de FGFR1 ont été trouvées parmi les patients atteints d'un syndrome de Kallmann. 1 cas de mutation du récepteur de la GnRH a été trouvé parmi les patients atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope isolé sans anosmie.

La fréquence des anomalies moléculaires retrouvées est plus importante en cas d'atteinte familiale. L'analyse génétique reste d'indication difficile dans les cas sporadiques. De plus le conseil génétique est délicat en raison de la grande variabilité d'expressivité même intra-familiale des anomalies.

TITRE EN ANGLAIS

Clinical, biological, radiological and molecular characteristics of isolated hypogonadotropic hypogonadisms with or without anosmia. About 23 pediatric cases.

RESUME EN ANGLAIS

Aetiological diagnosis of delayed puberty must distinguish simple ones from hypo- and hypergonadotropic hypogonadisms.

The aim of this retrospective study is to describe clinical, biological, radiological and molecular features of isolated hypogonadotropic hypogonadisms with or without anosmia.

23 pediatric cases followed at Lyon university hospital were included : 16 of these patients had Kallmann syndrom and 7 of them suffered from isolated hypogonadotropic hypogonadism without anosmia.

Bilateral cryptorchidism associated with micropenis, synkinesia, midline craniofacial abnormalities, olfactory bulbs and sulci hypoplasia on MRI scans were specific of Kallmann syndrom.

2 KAL1 and 3 FGR1 mutations had been found among Kallmann syndrom patients. One GnRH receptor mutation had been found among patients with isolated hypogonadotropic hypogonadism without anosmia.

Molecular abnormalities were more frequent in familial cases.

Genetic studies remain difficult when sporadic cases, as well as genetic counseling regarding intra-familial variable expressivity.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE-ANNEE 2006

MOTS CLEFS :

Retard pubertaire, Hypogonadisme hypogonadotrope, Syndrome de Kallmann de Morsier. Cryptorchidie, micropenis, anosmie.

KAL1, FGFR1, GnRH-R, GPR54.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
