

Dr Hernan VALDES-SOCIN
Service d'Endocrinologie

CHU de Liège

Université de Liège

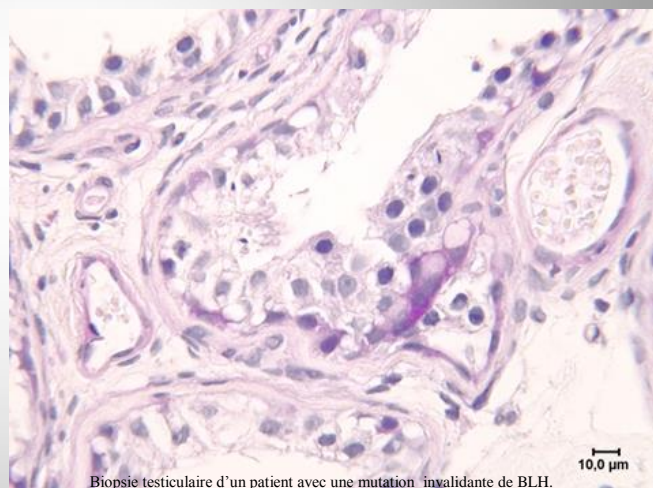
01/07/2014

L'HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE NORMOSMIQUE ISOLE (HHnI)



hvaldessocin

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme pour le
Cycle de formation continue interuniversitaire en
Endocrinologie de la Reproduction (REBIC)



Biopsie testiculaire d'un patient avec une mutation invalidante de BLH.

Résumé :

Le contrôle neuroendocrinien de la reproduction chez les mammifères est régi par un réseau de neurones hypothalamiques d'environ 1500 neurones à GnRH, qui modulent l'activité de l'axe de la reproduction au cours de la vie. L'hypogonadisme hypogonadotrope congénital (HH) est un syndrome clinique qui est caractérisé par une insuffisance pubertaire partielle ou complète. Le HH congénital peut résulter d'une insuffisance hypothalamique de la sécrétion/action du GnRH ou d'une insuffisance de sécrétion/effets des gonadotrophines hypophysaires LH et FSH. Chez l'homme, plusieurs gènes qui participent à l'olfaction et à la migration neuronale de GnRH interagissent pendant l'embryogénèse et le développement fœtal. Un nombre grandissant de mutations de ces gènes est responsable de l' HH congénital. Basé sur la présence ou l'absence de troubles de l'olfaction, le HH est divisé en deux syndromes : HH avec anosmie/hyposmie (le syndrome de Kallmann) et l' hypogonadisme hypogonadotrophique normosmique isolé (HHnI).

Le syndrome de Kallmann (KS) est une maladie hétérogène qui affecte 1 personne sur 5000, avec 3 à 5 fois plus d'hommes que de femmes. Le KS est associé à des mutations de gènes qui sont principalement liées à des défauts de la migration neuronale. Ces défauts reproductifs et olfactifs comprennent un phénotype variable, y compris une surdité neurosensorielle, un colobome, des syncinéties controlatérales bimanuelles, des malformations crâniofaciales et une agénésie rénale.

Fait intéressant, les mutations invalidantes de certains gènes responsables du KS : PROKR2, FGFR1, FGF8, CHD7, DUSP6 et WDR11, sont également associées à un hypogonadisme IHH normosmique, tandis que des mutations KISS1/KISSR, TAC3/TACR3, GNRH1/GNRHR, LEP/LEPR, HESX1, β FSH et β LH ne sont présentes que chez les patients atteints de IHH normosmique. Dans cet article, nous revisitons uniquement les anomalies de la reproduction et les aspects génétiques du HHnI en pathologie humaine.

Mots-clés : reproduction, hypogonadisme hypogonadotrope, olfaction, kisspeptines, génétique LH, FSH, KISS1, GPR54, GnIH, Leptine, TAC3, TACR3, GNRH1, GNRHR, LEP, LEPR, HESX1.

INTRODUCTION

La reproduction chez les mammifères est tributaire de neurones spécifiques situés dans l'hypothalamus qui sécrètent la gonadolibérine (GnRH-1). Cette dernière est un décapeptide qui contrôle l'axe hypophysio-gonadique (figure 1) et qui jusqu'à présent, était considéré la clé de voute du système reproductif. Très récemment, des neurones sécrétant un peptide dit inhibiteur du GnRH (GnIH pour *gonadotropin-inhibitory hormone*) ont été décrits chez l'homme et chez l'animal. Le GnIH est un dodécapeptide avec un motif RF amide caractéristique : il agit sur l'hypophyse et les neurones à GnRH de l'hypothalamus, via un récepteur à protéine G récemment identifié : c'est le GPR147. Le GPR74 est un autre récepteur à protéine G, candidat lui aussi comme récepteur potentiel du GnIH. Le GnIH diminue la synthèse et libération des gonadotrophines LH et FSH. La mélatonine, hormone libérée pendant l'obscurité, stimule la libération de GnIH. Cette boucle intègre les effets inhibiteurs sur la reproduction observés pendant les longues nuits de l'hiver chez les animaux saisonniers. Une autre famille de peptides RF amide, cette fois-ci stimulatrice de l'axe reproducteur, a été caractérisée au cours de ces dix dernières années. Il s'agit des kisspeptines, qui agissent en amont du GnRH, en stimulant sa libération via un récepteur à protéine G aussi, le GPR54. Les kisspeptines sont les plus puissants stimulateurs connus de l'axe gonadique. Nous développerons en conséquence les données actuelles sur le dysfonctionnement du système KISS1-GPR54 plus loin.

Au cours de l'embryogenèse, les neurones à GnRH sont originaires de la placode nasale. Ces neurones migrent dans le prosencéphale, le long des nerfs olfactifs-vomeronasal (1). Une altération dans ce processus migratoire induit une altération du contrôle hypothalamique et de la sécrétion de GnRH-1. Ces perturbations sont susceptibles d'entraîner un hypogonadisme hypogonadotrophique, qui se caractérise par une diminution ou un échec de la reproduction chez l'homme et chez la femme. Une autre conséquence de cette anomalie de la migration neuronale peut être une dysfonction de l'olfaction. En fonction des gènes touchés, d'autres troubles du développement neurologique peuvent se rencontrer (2,3).

Ainsi, l'IHH est une maladie génétique qui peut se produire avec un sens normal de l'olfaction (hypogonadisme IHH, *tableau 1*) ou en association avec une anosmie/hyposmie (syndrome de Kallmann.) L'hypogonadisme hypogonadotrophique peut aussi se décliner associé à d'autres traits distinctifs syndromiques, tel que le Prader Willy, que nous ne traiterons pas ici.

Dans ce mémoire, nous nous concentrerons sur l'hypogonadisme hypogonadique central normosmique, qui d'un point de vue épidémiologique est plus fréquent chez l'homme. Il est nécessaire pour le clinicien, chaque fois que possible, de pouvoir affirmer si l'hypogonadisme est isolé ou syndromique. Il convient également de pouvoir reconnaître les différents phénotypes sporadiques ou familiaux. L'IHH congénital est une maladie clinique et génétiquement hétérogène. Bien que les cas sporadiques soient

prédominants, des familles avec l'IHH congénital ont été rapportées. Les modes de transmission décrits sont souvent lié au chromosome X, des formes autosomiques dominantes (AD) ou enfin des formes autosomiques récessives (AR) (1). Dans certaines familles, une forte variabilité du phénotype reproducteur et non reproducteur suggère des traits génétiques complexes. En particulier, des formes polygéniques (digéniques ou oligogéniques) et des formes variables de transmission se retrouvent dans certains cas précis. En effet, on observe dans certains cas la réversibilité de l'hypogonadisme supposé génétiquement déterminé (4,5).

METHODES :

Les données utilisées pour cette revue de la littérature ont été identifiées par une recherche *Medline* de tous les articles (14453 articles) publiés depuis 1961 sur l'hypogonadisme hypogonadotrope.

La recherche a été précisée avec une combinaison de mots clés cités ci-dessous. Cette deuxième recherche a identifié 95 articles qui ont été retenus pour l'analyse finale. Les références présentes dans ces 95 articles ont été analysées, pour identifier les articles clés publiés en version papier avant 1961 existant dans la bibliothèque de l'Université de Liège. Les articles ont été inclus dans la liste des références s'ils présentaient, de préférence en français, une révision de la littérature ou étaient des articles originaux clés ou princeps pour chacune des sections principales de la revue. Les mots clés principaux utilisés pour la recherche étaient : «hypogonadism», «hypogonadotropic», «normosmic», «genetic ». Un sous-ensemble de critères a été simultanément utilisé et comprenait les mots-clés suivants : «LH», «FSH», «KISS1», «GPR54», «GnIH», «Leptine», «TAC3 » « TACR3 », « GNRH1 » « GNRHR ».

RESULTATS

L'axe de reproduction humaine

La procréation et les caractères sexuels secondaires nécessitent d'un développement normal de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadique (HPG). *La figure 1* illustre ces propos. L'hypogonadisme est défini par une production insuffisante des hormones sexuelles avec ou sans dysfonctionnement de la gamétogenèse. L'hypogonadisme hypogonadotrophique résulte d'un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire interférant avec le contrôle de la sécrétion de gonadotrophines (1,3).

Au cours de la vie, l'activité de l'axe HPG se déroule typiquement en trois phases « on-off-on » (**figure 1**). Une première phase d'activité « on » se produit lors de la 16^{ème} semaine de vie intra-utérine, et la deuxième période d'activité démarre entre la 4^{ème} et de la 10^{ème} semaine de vie postnatale (période dite de "mini-puberté"). La mini-puberté se caractérise par une augmentation des gonadotrophines et de la sécrétion des hormones stéroïdes sexuelles. Les gonadotrophines et les niveaux d'hormones sexuelles augmentent, mais à un degré moindre que dans la vraie puberté. Après la mini-puberté, l'axe HPG est réprimé ("off") jusqu'à la puberté, moment où le système reproducteur est réactivé ("on") (1-2). L'activité de l'axe HPG est maintenue tout au long de la vie adulte chez les hommes alors que chez les femmes, il y a une cessation de leurs capacités de reproduction après la fin de la quarantaine. Ce phénomène est connu comme la ménopause, et elle est associée à une très faible production de stéroïdes sexuels et des taux élevés de gonadotrophines, de forme compensatoire (1,3,6).

La période post-natale immédiate est une fenêtre d'opportunité pour les pédiatres et les néonatalogues qui peuvent alors diagnostiquer un hypogonadisme hypogonadotrope. Le phénotype de déficience congénitale gonadotrophine est variable selon les sexes, d'après l'importance du déficit, et, *in fine*, selon les différentes anomalies génétiques (**Figure 2**). Au moment de la puberté, le diagnostic de HH peut être évoqué par l'absence des caractères sexuels secondaires chez les deux sexes. À l'âge adulte, le déficit gonadotrope sera suspecté chez une femme qui n'a pas eu un développement mammaire ou qui présente une aménorrhée primaire. Chez l'homme adulte, une gynécomastie, des petits testicules (< 14 ml), une hypoplasie du pénis, et/ou une oligo-azoospermie sont en faveur d'un hypogonadisme congénital (1,6).

I- L'hypogonadisme hypogonadotrophique idiopathique avec troubles de l'olfaction ou syndrome de Kallmann de Morsier (KS)

Un homme avec retard pubertaire et l'absence des bulbes olfactifs a été signalé il y a plus de 150 ans par le médecin espagnol Aureliano Maestre de San Juan (1828-1890). L'allemand Franz Kallmann (1897-1965) décrit dans les années 1940 deux familles avec hypogonadisme et anosmie, établissant ainsi les bases génétiques de la transmission. Puis le Suisse Georges de Morsier (1894-1982) achève la description neuropathologique du syndrome. Le KS a une prévalence de 1/5000, avec une nette prédominance masculine (1). Plusieurs mécanismes de transmission génétique avec les mutations moléculaires ont été décrits : ils dépassent les objectifs de ce mémoire et ils font l'objet de révisions récentes (1-3).

II- L'hypogonadisme hypogonadotrophique idiopathique normosmique (HHnI)

La plupart des anomalies génétiques qui font l'objet de ce mémoire sont moins fréquentes que le KS, mais pour certaines leur description est également plus récente. Contrairement au syndrome de Kallman, les patients atteints de HHnI n'ont pas de troubles olfactifs (voir le tableau 1 pour un résumé). D'un point de vue biologique, la gamétogenèse et la sécrétion de stéroïdes sexuels sont compromises, mais à des degrés divers. Comme prévu, le phénotype engendré par les différentes altérations moléculaires décrites vis-à-vis de la reproduction, est plus prononcé chez les sujets chez qui le récepteur est invalidé, par rapport à ceux qui ont le message invalidé.

Les mutations du GNRH1 et du GNRH-R

Le gène GNRH1 est localisé en 8p 21-11,2 : il code le GnRH (hormone gonadotrophine releasing hormone). La physiologie du GnRH est schématisée dans la figure 1. Les mutations du récepteur du GNRH1, ou GNRH-R, sont plutôt rares et elles ont été décrites dans seulement deux familles jusqu'à présent.

Une mutation (7,8) homozygote (c.18-19insA) affectant le précurseur du peptide GnRH a été décrite chez une famille roumaine (10). La mutation donnait lieu à un peptide tronqué et biologiquement inactif, chez un homme et sa sœur. Les patients souffrent d'un retard pubertaire et ont un odorat conservé. Le fonctionnement de l'axe reproductif a été rétabli par l'administration pulsatile de GnRH. Une autre mutation homozygote de GNRH1 a été identifiée chez un garçon pré-pubère d'Arménie, avec une cryptorchidie et un microphallus.

Le gène *GNRHR* (locus 4q13.2-3) encode pour le récepteur de la GnRH. Il y a une certaine variabilité dans l'expression clinique des mutations du *GnRHR*, qui est causée par une perte partielle de la fonction. Les mutations de *GNRHR* ont été décrites chez 40 à 50 % des cas familiaux de HHnI autosomique récessifs et chez environ 17 % des nIHH sporadiques. Les mutations du *GNRH1* peuvent également se manifester comme une forme de IHH autosomique dominant (9,10).

Les mutations de KISS1 et de GPR54

Le gène *KISS1* a été décrit initialement comme un gène suppresseur de métastases, mais c'est aussi un gène clé dans la reproduction. Il est localisé en 1q32, codant pour une protéine appelée Kisspeptine, qui est scindée en quatre peptides Kp10, Kp13, Kp14 et Kp54. Toutes ces variantes de kisspeptines peuvent stimuler la sécrétion des neurones à GnRH, déclenchant de la sorte une libération de LH et de FSH (fig.1). Le gène de son récepteur *KISS1R* (locus 19p.13.3) est également connu sous le nom de *GPR54*. *GPR54* est un récepteur couplé à une protéine G membranaire. Les mutations décrites de *GPR54* sont hétérozygotes ou homozygotes. Elles peuvent produire une perte de la fonction de *KISS1* et *GPR54* et se traduisent par un hypogonadisme hypogonadotrophique chez des souris et des hommes respectivement (11). En outre, en utilisant un dosage EIA, des niveaux sériques plus élevés de kisspeptines se retrouvent chez les hommes obèses hyponadiques et les hommes avec un hypogonadisme central par rapport aux hommes contrôles (12,13). Chez les patients présentant des mutations de *GPR54*, le déficit de GnRH peut être partiel ou complet, permanent ou réversible et peut survenir de forme congénitale ou à l'âge adulte (11). Les Kisspeptines sont surexprimées dans le placenta pendant la grossesse : nous avons eu l'occasion de décrire par immunohistochimie et par une recherche de ARNm, différents modes d'expression spatio-temporelle de *KISS1* et de *GPR54* dans les placentas normaux et pathologiques (14). Ces données suggèrent un rôle important des kisspeptines dans la placentation. Ces données et des travaux récents soulèvent également que les kisspeptines pourraient être utilisées comme marqueurs dans la préclampsie, nécessitant une confirmation par des études plus approfondies. Six mutations inactivantes homozygotes ont été décrites chez les 19 personnes atteintes nIHH. La sécrétion de LH et de FSH a été affaiblie, mais la sécrétion normale a été rétablie après stimulation exogène de GnRH (1,3).

Les mutations de TAC3 et TACR3

Le gène *TACR3* encode pour le récepteur neurokinine 3 (NK3R), et le gène *TAC3*, encode pour la neurokinine B (NKB), son ligand endogène. Les neurokinines ou tachykinines (dénomination par opposition à l'hormone locale bradykinine) sont une famille de neuromédiateurs comprenant la substance P, la neurokinine A, et la neurokinine B. Elles sont produites principalement par les neurones sensitifs. Les gènes de *TACR3* et *TAC3* sont localisés dans les loci 4 et 12.12 respectivement. Le nIHH dû à des mutations *TAC3R* et *TAC3* est transmis sous une forme autosomique récessive. Comme dans la voie de signalisation *GPR54*/Kisspeptine, le couple *TACR3/TAC3* a un

effet de stimulation sur les neurones à GnRH. Dans les premières études, une mutation de *TAC3* ou *TACR3* a été retrouvée chez 11 patients issus de cinq des dix familles étudiées, mais dans aucun des cas sporadiques 50 (15,16). Francou & coll. ont étudié la sécrétion des gonadotrophines dans le cadre des mutations de *TAC3/TACR3* : il y avait une faible sécrétion en raison d'une faible fréquence pulsatile de GnRH. Cette anomalie se traduisait à une faible sécrétion de la sous-unité alpha et à un rapport élevé de FSH/LH (51). Ils ont suggéré que ce ratio peut être utile pour une sélection préalable des patients nCHH pour les mutations *TAC3/TACR3*. Dans une autre cohorte de patients de l'IHH hypogonadisme, sept des seize hommes et cinq des sept femmes porteurs de mutations *TACR3/TAC3* ont été évalués après l'arrêt du traitement : chez six des sept garçons et quatre des cinq femmes on a pu démontrer la réversibilité de leur hypogonadisme près interruption du traitement de fertilité.

La leptine (Ob) et les mutations du récepteur de la leptine

La leptine est une protéine sécrétée par les adipocytes : le tissu adipeux est ainsi capable de véhiculer une information vers l'axe de la reproduction. En effet, la maigreur et l'obésité extrêmes s'associent à un dysfonctionnement de l'axe reproductif chez les mammifères. Un hypogonadisme hypogonadotrophique et une obésité sévère se retrouvent chez les humains et les souris *ob/ob* avec déficit en leptine. Il y a au moins 12 patients présentant un déficit en leptine et des mutations homozygotes. Dans ces cas, l'administration de leptine recombinante restaure la sécrétion des gonadotrophines et réduit considérablement l'indice de masse corporelle. Les anomalies génétiques du récepteur de la leptine sont plus fréquentes, étant identifiées chez 3 % des patients atteints d'obésité sévère. Fait intéressant, le récepteur de la leptine est exprimé par les neurones à kisspeptine, alors que l'administration de leptine induit l'expression de Kiss-1 chez les souris *ob/ob* (3,17).

Les mutations de β LH

Le gène de la sous-unité β LH est localisé en 19q13.32. Six mutations ont été décrites jusqu'à présent : les données cliniques et moléculaires sont résumées dans le tableau 3. Le syndrome de spermatogenèse conservée avec déficit androgénique associé à une déficience en hormone Lutéinisante, a été décrit pour la première fois par Pasqualini et Bur en 1950 (18). Ils postulèrent chez un patient avec hypoandrogénie et des testicules de volume normal l'existence d'une déficience isolée de LH. Cette hypothèse était confortée par l'absence de cellules de Leydig mûres dans la biopsie testiculaire, alors qu'il existait quelques cellules de Sertoli, des spermatogonies et des spermatozoïdes. Ils avaient, en outre, démontré une amélioration significative de la fonction androgénique après traitement par hCG. Le terme « eunuchoïde fertile » a été employé

quelques années plus tard dans la littérature anglosaxonne pour désigner (incorrectement) ces hommes qui, en pratique, sont infertiles. Même s'il y a une spermatogénèse, le spermogramme de ces patients est pathologique, les rendants infertiles. L'indentification des mécanismes génétiques de ce syndrome a dû attendre plus de quarante ans, avec la démonstration de plusieurs mutations invalidantes du gène de la sous unité β LH chez l'homme et par la suite également chez la femme (19-26).

Chez les hommes touchés par cette déficience, la différenciation sexuelle est normale, mais l'absence ou l'activité biologique réduite de LH, retarde la puberté et la maturation des cellules de Leydig (19-25). Ces hommes ont une spermatogénèse perturbée, allant de l'azoospermie à une oligospermie. La raison de ces anomalies est reliée à l'absence de stimulation de la LH et de la faible sécrétion de testostérone intratesticulaire (19-25). Leurs caractéristiques cliniques et génétiques sont résumées dans le **tableau 3**. En 2004 nous avons décrit, en collaboration avec l'équipe du Dr Pralong en Suisse, un homme avec une mutation homozygote faux-sens (G36D) dans le gène de la β LH-sous-unité. Cette mutation empêche la dimérisation des sous-unités et rend la LH inactive d'un point de vue biologique et immunologique (24). Le traitement de ce patient avec la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) a normalisé, pour la première fois chez ce type de patient, la structure et la fonction testiculaire. Ce traitement a permis en outre, que le patient et son épouse puissent concevoir un enfant par injection intracytoplasmique de spermatozoïdes. Le garçon était hétérozygote pour la mutation et avait des niveaux de testostérone, FSH et LH normaux, à l'âge de 4 semaines (25,26).

Chez les femmes, les mutations β LH conduisent à un développement pubertaire normal, mais elles peuvent avoir des ovaires micro polikystiques et une aménorrhée primaire (20,23).

Les mutations de β FSH

La sous-unité β FSH est localisée en 11p13. Un total de trois hommes et quatre femmes avec une mutation inactivante de FSH ont été signalés. Les hommes ont un développement pubertaire normal, mais ils sont azoospermes. Les femmes n'ont pas un développement pubertaire normal. Chez ces patients, les taux de LH sont élevés alors que la FSH est faible/indéetectable. Les concentrations d'œstrogènes et de progestérone sont faibles (1).

Les mutations des récepteurs aux Gonadotrophines (LHR et FSHR)

Les mutations invalidantes des récepteurs de gonadotrophines empêchent la traduction du signal des gonadotrophines : elles sont invariablement associées à un hypogonadisme hypergonadotrope. Pour cette raison, elles ne seront abordées dans cette revue.

DISCUSSION

L' hypogonadisme hypogonadotrope congénital normosmique n'est pas simplement un modèle de maladies rares. Le nIHH a le potentiel pour permettre d'élucider l'ensemble des processus qui englobent le développement embryonnaire normal, la maturation neuro-endocrinienne et l'aboutissement de la capacité reproductrice des individus. La voie biologique qui mène dès l'enfance au déclenchement de la puberté humaine est encore mal comprise. L'identification de l'ensemble des gènes qui contribuent à expliquer le nIHH n'est qu'à ses débuts, et le mécanisme moléculaire intime reste inconnu dans un grand nombre de cas. Les mutations invalidantes de ces gènes entraînant une faille dans le système sont une preuve supplémentaire de la vulnérabilité du système reproductif humain. Une meilleure compréhension de ces cas nous permettra de pouvoir avancer dans le domaine de la fertilité mais aussi d'innover à partir de nouvelles cibles thérapeutiques dans le cadre de la contraception. L'hypogonadisme hypogonadotrope normosmique est un sujet qui justifie pleinement une recherche intégrée, faisant appel aux cliniciens, aux généticiens et aux chercheurs. C'est cette approche multidisciplinaire qui nous permettra, dans un futur, d'élucider certains des mystères qui planent encore sur les mécanismes intimes de la reproduction humaine.

Remerciements : Au Fonds National de la Recherche Scientifique (FNRS) pour son mandat de Clinicien Chercheur et les crédits FSR accordés pour la recherche sur « les Kisspeptines en Reproduction et en Oncologie ». A mon chef de Service et mentor, le Prof Albert BECKERS, pour son soutien au quotidien.

Références:

- 1) Valdes-Socin S, Debray FG, Parent AS, Lebrethon MC, Bourguignon JP, Bours V, Beckers A. (2010) How to explore...congenital isolated hypogonadotropic hypogonadism? *Rev Med Liège*; **65** (11): 634-41.
- 2) Semple R and Topaloglu KA. (2010) The recent genetics of hypogonadotrophic hypogonadism – novel insights and new questions. *Clin Endocrinol(Oxf)* 72(4) 427-35.
- 3) Nachtigall LB, Boepple PA, Pralong FP, Crowley WF Jr. (1997) Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism – A treatable form of male infertility. *N. Engl. J. Med.*, (336), 410–415.
- 4) Raivio J., Falardeau A., Dwyer R., Quinton F.J., Hayes V.A., Hughes L.W., Cole S.H., Pearce H., Lee P., Boepple PA, Crowley WF Jr., Pitteloud N. (2007) Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N. Engl. J. Med.*, (357), 863–873.
- 5) Pitteloud N, Acierno JS Jr, Meysing AU, Dwyer AA, Hayes FJ, Crowley WF Jr. (2005) 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*, 90, 1317–1322.
- 6) Pitteloud N, Hayes F.J, Boepple P.A., DeCruz S, Seminara S.B., MacLaughlin D.T., Crowley W.F.Jr. (2002) The role of prior pubertal development, biochemical markers of testicular maturation, and genetics in elucidating the phenotypic heterogeneity of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism . *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (87), 152–160.
- 7) Bouligand J, Ghervan C, Tello JA, Brailly-Tabard S, Salenave S, Chanson P, Lombès M, Millar RP, Guiochon-Mantel A, Young J. (2009) Isolated familial hypogonadotropic hypogonadism and a GNRH1 mutation. *N Engl J Med.*; 360: 2742–8.
- 8) Chan YM, de Guillebon A, Lang-Muritano M, Plummer L, Cerrato F, Tsiaras S, Gaspert A, Lavoie HB, Wu CH, Crowley WF, Amory JK, Pitteloud N, Seminara SB. (2009) GNRH1 mutations in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106: 11703–8.
- 9) Tsai PS, Gill JC. (2006) Mechanisms of disease: Insights into X-linked and autosomal-dominant Kallmann syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* ; 2:160–71
- 10) Cariboni A, Maggi R. (2006) Kallmann's syndrome, a neuronal migration defect. *Cell Mol Life Sci*; 63 (21):2512-2526.
- 11) 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. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci.* (100) 10972–10976.
- 12) Valdes-Socin H, Cavalier E, Beckaert A, Carlisi A, Chavez M, Beckers A. High plasma kisspeptins in obese men with acquired hypogonadism and in men with congenital hypogonadism: Pilot study of plasma kisspeptins variations before and after hCG and testosterone administration. (2011) *Ann Endocrinol (Paris)* –Abstract book. Société Française d'Endocrinologie.
- 13) Valdes-Socin H, Cavalier E., Beckaert A. C., Carlisi A., Beckers A. High Kisspeptin-10 levels in obese hypogonadic patients : is kisspeptin-10 a peripheral signal between metabolism and reproduction? 22-25 september (2010) Abstract book. European Neuroendocrine Association.
- 14) Valdes-Socin H, C Munaut C, Chavez M, Chantrain F, Delbecq K , Delvenne P, Foidart JM , Beckers A. Expression and spatio-temporal distribution of KISS1 and its receptor KISSR in human normal and pathological placentae. (2012) *Ann Endocrinol (Paris)*. Abstract Book. Société Française d'Endocrinologie.
- 15) Topaloglu, A.K., Reimann, F., Guclu, M., Yalin AS, Kotan D, Porter KM, Serin A, Mungan NO, Cook JR, Ozbek MN, Imamoglu S, Akalin S, Yuksel B, O'Rahilly S & Robert, K Semple RK et al. (2009) TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. *Nature Genetics*, 41, 354–358.
- 16) Guran T, Tolhurst G, Bereket A, Rocha N, Porter K, Turan S, Gribble FM, Kotan D, Akcay T, Atay Z, Canan H, Serin A, O'Rahilly S, Reimann F, Semple RK, Topaloglu K. A novel missense mutation in the first extracellular loop of the neurokinin B receptor causes hypogonadotropic hypogonadism. (2009) *J Clin Endocrinol Metab* 94, 3633–3639.
- 17) Farooqi, I. S., Wangensteen, T., Collins, S., Kimber, W., Matarese, G., Keogh, J. M., Lank, E., Bottomley, B., Lopez-Fernandez, J., Ferraz-Amaro, I., Dattani, M. T., Ercan, O. (2007) Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med* 356: 237-247.

- 18) Pasqualini RQ, Bur GE. Síndrome hipoandrogénico con gametogénesis conservada: clasificación de la insuficiencia testicular. (1950) *Rev Asoc Med Argent*, 64, 15-30.
- 19) Weiss J, Axelrod L, Whitcomb RW, Harris PE, Crowley WF, Jameson JL. (1992) Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the subunit of luteinizing hormone. *N Engl J Med* 326:179–183.
- 20) Basciani S, Watanabe M, Mariani S, Passeri M, Persichetti A, Fiore D, Scotto d'Abusco A, Caprio M, Lenzi A, Fabbri A, Gnassi L. (2012) Hypogonadism in a Patient with Two Novel Mutations of the Luteinizing Hormone –Subunit Gene Expressed in a Compound Heterozygous Form *J. Clin Endocrinol Metab* 97: 3031–3038.
- 21) Daly AF, Salvi R, Menage J, Thiry A, Pralong F, Gaillard R, Beckers A. June 24–27, 2006 Identification of a family harboring a novel LH –subunit mutation associated with hypogonadism. Program of the 88th Annual Meeting of The Endocrine Society, Boston, (Abstract OR52-5).
- 22) Achard C, Courtillot C, Lahuna O, Me´duri G, Soufir JC, Lie`re P, Bachelot A, Benyounes H, Schumacher M, Kuttann F, Touraine P, Misrahi M. (2009) Normal spermatogenesis in a man with mutant luteinizing hormone. *N Engl J Med* 361:1856–1863.
- 23) Lofrano-Porto A, Barra GB, Giacomini LA, Nascimento PP, Latronico AC, Casulari LA, da Rocha Neves F 2007 Luteinizing hormone mutation and hypogonadism in men and women. *N Engl J Med* 357:897–904.
- 24) Valdes-Socin H, Salvi R, Daly AF, Valdes-Socin H, Salvi R, Daly AF, Gaillard RC, Quatresooz P, Tebeu PM, Pralong FP, Beckers A. (2004) Hypogonadism in a patient with a mutation in the luteinizing hormone-subunit gene. *N Engl J Med* 2004 351:2619–2625.
- 25) Valdes-Socin H, Salvi R, Thiry A, Daly AF, Pralong FP, Gaillard R, Beckers A. (2009) Testicular effects of isolated luteinizing hormone deficiency and reversal by long-term human chorionic gonadotropin treatment *J Clin Endocrinol Metab*.94(1):3-4. doi: 10.1210/jc.2008-1584.
- 26) Daly A, Valdes-Socin H, Beckers A. “A tall man with hypogonadism”. In: Wartofsky L. editor. *Diagnostic Dilemmas: Images in Endocrinology*. Washington DC. The Endocrine Society Press. (2011). p.204-207.

Figure 1 : Développement et maturation testiculaire en rapport avec la sécrétion séquentielle des hormones de l'axe hypophyso-testiculaire

LH (lutheïnizing hormone), FSH (Follicule stimulating hormone), T (Testosterone). Cette figure illustre le pic de LH et testosterone au cours de la vie fœtale, ainsi que pendant la période postnatale immédiate et l'adolescence. A signaler que les taux de testostérone et de LH sont beaucoup plus important pendant la vie adulte.

Avec la permission du Dr Rodolfo Rey, División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Argentine. D'après sa conférence: Mini-Puberty and True Puberty: Differences in testicular physiology and pathology. Journées Klotz, juin 2014. Paris

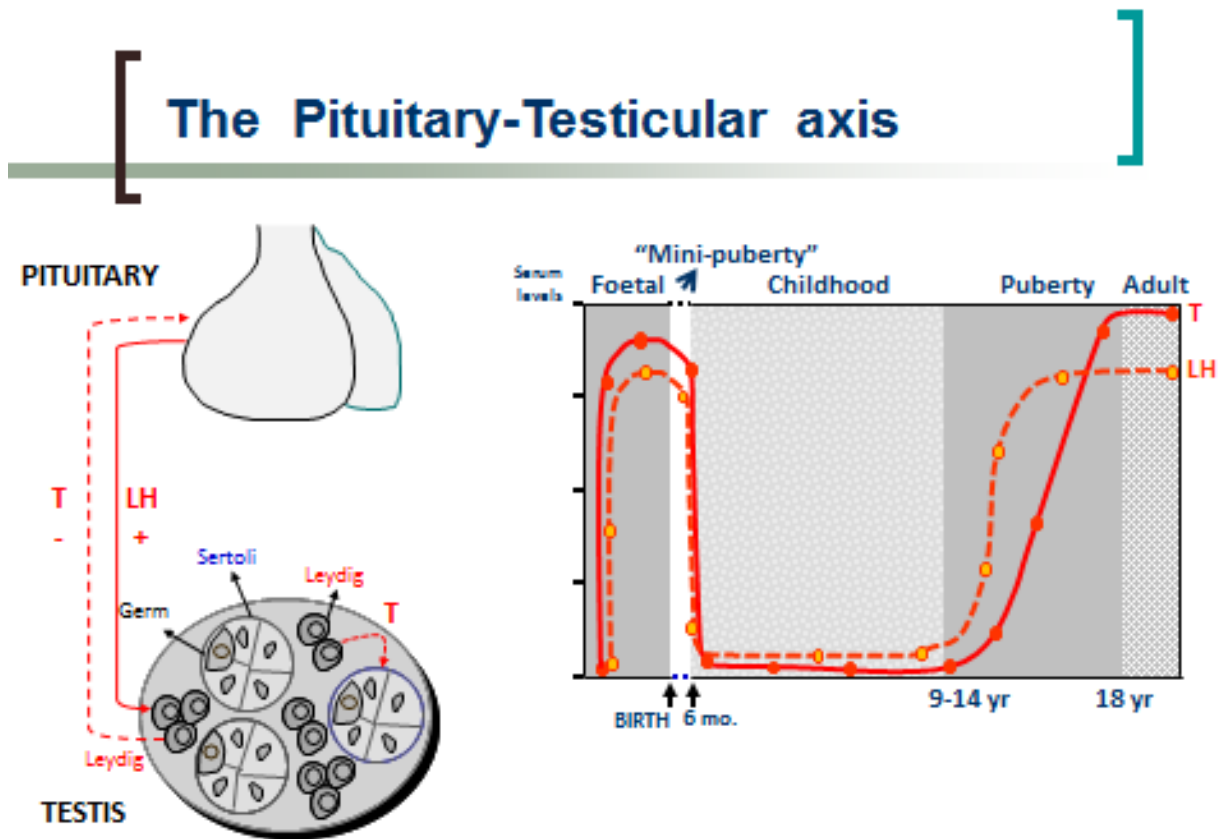


Figure 2: Représentation schématique de l'axe de la reproduction et des différents gènes dont les mutations invalidantes participe au nIHH et au syndrome de Kallman.

Les neurones à GnRH migrent de la placode nasale vers l'hypothalamus dans les premières semaines de vie fœtale. Plusieurs gènes sont représentés dans la colonne de gauche : leurs mutations invalidantes sont responsables du syndrome de Kallmann et de troubles de l'odorat. Les neurones à Kiss1 intègrent différents informations hormonales, métaboliques, rythme circadiens provenant d'autres régions de l'hypothalamus et le cerveau et ainsi modulent avec l'effet inhibiteur du peptide GnIH les neurones à GnRH. Plusieurs gènes sont représentés dans la colonne droite noire, y compris le système KISS1-GPR54, dont les mutations invalidantes conduisent à l'hypogonadisme hypogonadotrophique idiopathique hypogonadisme. La sécrétion de GnRH déclenche la libération des gonadotrophines FSH et LH hypophysaires. LH et FSH contrôlent la gamétogénèse et la sécrétion de stéroïdes sexuels. (adapté de Valdes Socin & al. 2009 (1))

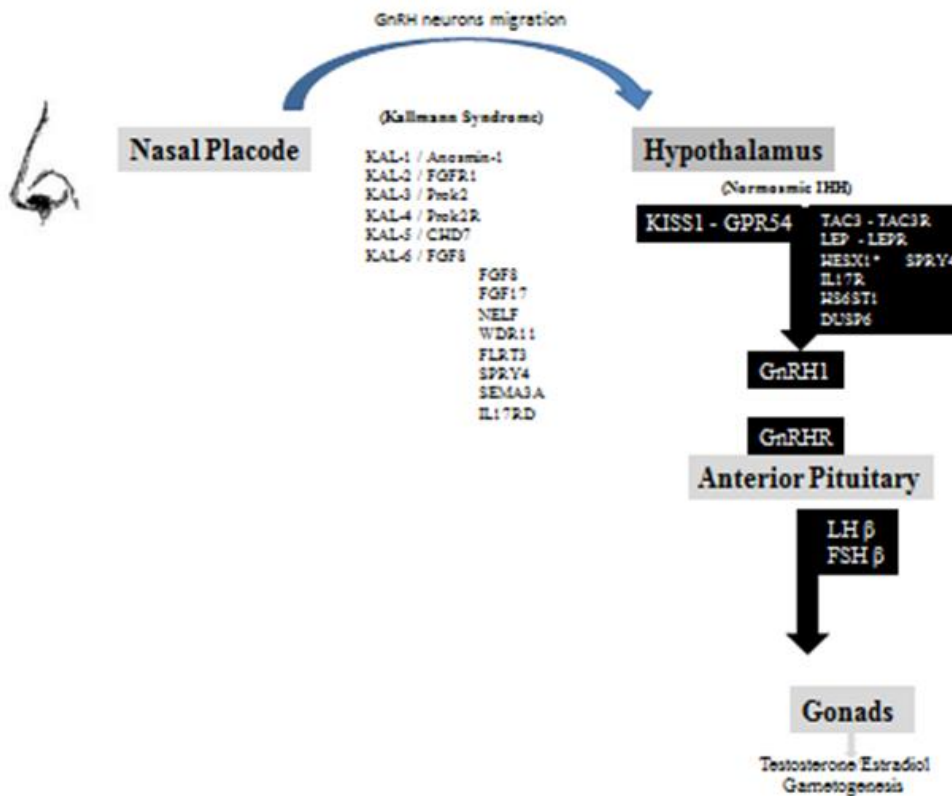


Table 1: Mutations des gènes et leur phénotype, associé au HH normosmique isolé.

GENES	LOCUS	HEREDITE	PHENOTYPE	COMMENTAIRE
<i>GNRH1</i>	8p21-11.2	Autosomal récessive	Normosmic IHH	Cryptorchidie
<i>GNRH-R</i>	4q13.2-3			-
<i>KISS1</i>	1q32	Autosomal récessive	Normosmic IHH	-
<i>KISS1R</i>	19p13.3			-
<i>LEP</i>	7q31.3	Autosomal récessive	Normosmic IHH	obésité sévère
<i>LEPR</i>	1p31			
<i>TAC3</i>	12q13-12	Autosomal récessive	Normosmic IHH	-
<i>TACR3</i>	4q25			-
<i>CHD7</i>	8q12.1-q12.2	Autosomal dominante	Normosmic IHH	Hearing loss, coloboma, cleft palate
<i>DUSP6</i>	12q21.33	Traits Complexes	Normosmic IHH	-
<i>βLH</i>	19q13.32	Polymorphisme et mutations (homozygous et heterozygous)	Normosmic IHH	-retard de puberté -degrés variables d'infertilité
<i>βFSH</i>	11p13	Polymorphism et mutations	Normosmic IHH	-infertilité

Table 2: Études cliniques, biologiques, pathologiques et génétiques chez les patients présentant un déficit en LH. Tous, sauf un seul patient (Basciani & al) sont homozygotes pour une mutation invalidante de β LH.

	Weis et al 1992 ⁽²⁰⁾	Valdes-Socin et al 2004 ⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾	Daly et al 2006 ⁽²²⁾	Lofrano-Porto 2007 ⁽²⁴⁾	Achard et al 2009 ⁽²³⁾	Basciani & al 2012 ⁽²¹⁾
Mutation βLH	Glut54Arg Homozygote	Glyc36Asp Homozygote	delLys20 Homozygote	IVS+1G>C Homozygote	Del10HisProLeu Homozygote	IVS+1G>C 12-bp deletion Exon 2 Heterozygote
Exon Localisation	Exon 2	Exon 2	Exon 2	Intron 2	Exon 2	Exon 2
Études de fonctionnalité de LH	-Bioactivité de LH réduite	-Knot cystein - pas de dimerisation LH	-pas de sécrétion de LH	-Structure tertiaire anormale - pas de dimerisation LH	-Reduced LH bioactivity	-No LH secretion
LH plasmatique	LH=64	LH undetectable	LH=0.4	LH undetectable	No detectable LH	LH undetectable
Femmes	no	no	no	1, amenorrhée	1, amenorrhée	1, oligomenorrhée
Hommes	1 homme, impubérisme. FSH=113	1 homme, impubérisme. Hypoandrogenisme FSH=23 α SU= 0.8 inhB=N	1 homme, impubérisme. Hypoandrogenisme FSH= 19.6 SU α = 1.6 inhB=N	2 hommes, High FSH et SU α	1 homme, impubérisme FSH =20.7 SU α =1.28 inhB =N high AMH	1 homme FSH= 8.7 inhB=N
biopsie testiculaire	Leydig =0 SPG interrompue	Leydig + SPG diminuée	Leydig + SPG diminuée	Leydig =0 SPG interrompue	Leydig+/- SPG +	(après hCG) Leydig+ SPG+
Fertilité	-	azoospermie	Oligospermie intracytoplasmic sperm injection	azoospermie	Normospermie mais forms anormales.	Oligospermie
traitement	T2 puis hCG	T2 puis hCG	T2, hCG puis LHRH	T2	T2 puis hCG	T2 puis hCG

Abbreviations : SU α (alpha subunit), inhB (inhibin B), AMH (antimullerian hormone) , SPG (spermatogénèse), T2 (testostérone), N : normal, Anorm : abnormal. Dim :dimerization

Normal values: FSH (2-14 UI/L), LH (2-10 UI/L), alpha subunit (<1.2 mUI/L)