

Mise au point

Hypogonadisme hypogonadotrope congénital[☆]

Congenital hypogonadotropic hypogonadism

C. Roze^a, P. Touraine^{b,e}, J. Leger^{c,e}, N. de Roux^{a,*,d,e}

^a Groupe avenir « génétique et physiologie de l'initiation de la puberté » Inserm U690, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

^b Service d'endocrinologie et médecine de la reproduction, hôpital Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

^c Service d'endocrinologie pédiatrique, hôpital Robert-Debré, 75019 Paris, France

^d Laboratoire de biochimie-hormonologie, hôpital Robert-Debré, 75019 Paris, France

^e Centre de référence maladies endocriniennes rares de la croissance, hôpital Robert-Debré, 75019 Paris, France

Disponible sur Internet le 5 février 2009

Abstract

Congenital hypogonadotropic hypogonadism is defined by reduced steroid hormone synthesis and secretion due to low LH and FSH secretion. It is a rare disease with an unknown prevalence (about 1/5000). It results from a fetal defect in GnRH neuron migration, a defect of pituitary development or from a functional defect of the hypothalamopituitary axis between GnRH neurons and gonadotropic cells. The diagnosis should be considered at birth in males with micropenis, during adolescence in case of delayed puberty or absent puberty, and during adulthood in case of infertility. It may be restricted to the gonadotropic axis, combined with other endocrine system defects or be part of a complex syndrome. Several gene defects have now been described. Molecular studies should be performed to confirm the diagnosis and to help provide appropriate genetic counseling. Treatment to induce puberty should be provided at adolescence, followed by hormonal substitution treatment during adulthood. Specific infertility treatment may also be proposed but patients with the dominant form of gonadotropic deficiency should be informed of the risk of transmission.

© 2008 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé

L'hypogonadisme hypothalamohypophysaire congénital est un déficit gonadotrope défini par une synthèse insuffisante des hormones sexuelles due à diminution de la sécrétion des gonadotrophines LH et FSH. C'est une maladie rare dont la prévalence est mal connue (aux environs de 1/5000) qui est due soit à une anomalie de la migration des neurones à GnRH, soit à une anomalie du développement antéhypophysaire, soit à des anomalies fonctionnelles de la commande hypothalamohypophysaire. Le déficit gonadotrope doit être évoqué devant un micropénis souvent associé à une cryptorchidie à la naissance chez le garçon, devant un retard pubertaire ou une absence complète de puberté à l'adolescence et devant une infertilité chez l'adulte. Le déficit fait parfois partie d'un tableau clinique syndromique plus ou moins complexe comprenant des anomalies du développement. De nombreuses anomalies génétiques sont maintenant décrites et doivent être recherchées pour aider au conseil génétique. Le traitement comprend une induction pubertaire à l'adolescence, et un traitement substitutif de l'hypogonadisme chez l'adulte. Un traitement spécifique de l'infertilité sera instauré selon la demande des patients tout en précisant le risque de transmission du déficit gonadotrope dans les formes dominantes.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Keywords: Hypogonadotropic hypogonadism; *GNRHR*; *GPR54*; *KALI*; *FGFR1*; *ProKR2*; *Prok2*

Mots clés : Hypogonadisme hypogonadotrope ; *GNRHR* ; *GPR54* ; *KALI* ; *FGFR1* ; *ProKR2* ; *Prok2*

1. Abréviations

LH	<i>luteinizing hormone</i>
FSH	<i>follicle-stimulating hormone</i>
GH	<i>growth hormone</i>
ACTH	<i>adrenocorticotrophic hormone</i>
TSH	<i>thyreostimulating hormone</i>

[☆] Cet article est publié en partenariat avec Orphanet et disponible sur le site www.orpha.net ; ©2008 Orphanet. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nicolas.deroux@inserm.fr (N. de Roux).

2. Définition

L'hypogonadisme hypothalamohypophysaire, ou hypogonadisme hypogonadotrope est défini par une synthèse insuffisante des hormones sexuelles due à une diminution de la sécrétion des gonadotrophines LH et FSH. Le déficit est dit isolé lorsqu'il est restreint à l'axe gonadotrope. Il s'agit d'un déficit combiné lorsque le déficit est observé dans au moins un des autres axes endocriniens, somatotrope, thyroïdote ou corticotrope. Un déficit isolé ou combiné est dit syndromique lorsqu'il est associé à des signes cliniques qui ne sont pas endocriniens.

3. Épidémiologie

Il s'agit d'une maladie rare dont la fréquence est connue essentiellement pour le syndrome de Kallmann. L'hypogonadisme hypogonadotrope est retrouvé dans 30 % des micropénis observés à la naissance [1] et 12 % des explorations pour retard pubertaire chez les deux sexes [2].

4. Description clinique

Le tableau clinique du déficit gonadotrope congénital est variable suivant le sexe et l'importance de ce déficit. Il sera évoqué devant des signes d'hypogonadisme chez le garçon à la naissance, devant un retard pubertaire à l'adolescence et une infertilité chez l'adulte. Dans tous les cas, il faudra rechercher des signes cliniques associés fortement évocateurs d'une anomalie du développement et du caractère congénital du déficit gonadotrope.

4.1. À la naissance

L'axe gonadotrope est activé à partir de la 16^e semaine de grossesse. La sécrétion de testostérone chez le garçon participe à la croissance du pénis et à la descente des testicules. L'hypogonadisme congénital sera évoqué dès la naissance chez le garçon devant un micropénis (< 2,5 cm chez un nouveau-né à terme, ou < -2,5 S.D.S. pour l'âge gestationnel selon les courbes de Feldman et Smith [3]) associé ou non à une cryptorchidie uni- ou bilatérale [4,5]. En revanche, il passe inaperçu chez un nouveau-né de sexe féminin. Il faudra rechercher des signes cliniques associés dont des anomalies de la ligne médiane telle qu'une fente labiopalatine. Il sera systématiquement recherché devant un déficit somatotrope, thyroïdote ou corticotrope.

4.2. À l'adolescence

La puberté résulte d'une maturation neuroendocrinienne de l'axe gonadotrope dont les mécanismes initiateurs restent méconnus. Un déficit gonadotrope chez la fille ou passé inaperçu à la naissance chez le garçon sera donc évoqué par une absence de développement ou un développement incomplet des caractères sexuels secondaires. La détermination du stade de Tanner sera systématique afin d'établir un élément de référence au cours du temps [6].

4.3. À l'âge adulte

Le déficit gonadotrope est évoqué chez la femme devant une absence de développement mammaire et une aménorrhée primaire, très rarement devant une spanioménorrhée. Chez l'homme, il faudra l'évoquer devant une azoospermie ou oligospermie chez les patients ayant un antécédent de retard pubertaire avec absence de développement pubertaire ou développement pubertaire incomplet avec hypoplasie de la verge et développement insuffisant du volume testiculaire. Le déficit statural n'est pas constant. De nouveau, la présence des signes cliniques associés, difficilement identifiables chez le jeune enfant tels que l'anosmie (à rechercher par olfactométrie), une agénésie dentaire, des signes neurologiques dont les syncinésies d'imitation orientent vers une forme congénitale. Certaines formes syndromiques peuvent être associées à une obésité.

5. Diagnostic

Le diagnostic de l'hypogonadisme hypogonadotrope comprend le diagnostic de l'hypogonadisme et la preuve que celui-ci est dû à un déficit gonadotrope. Cette exploration biologique dépend de l'âge du patient. Elle n'est pas informative durant l'enfance après six mois. Il est généralement admis que l'exploration dynamique de l'axe gonadotrope est interprétable à partir d'un âge osseux supérieur à 13 ans. Il est toujours associé à une IRM de la région des bulbes olfactifs à la recherche d'une hypoplasie des bulbes et/ou des sillons olfactifs ainsi que de la région hypothalamohypophysaire pour préciser les malformations associées et éliminer une cause acquise.

5.1. Diagnostic biologique : exploration de l'axe gonadotrope

5.1.1. En période néonatale

L'hypogonadisme hypogonadotrope isolé passe inaperçu chez la fille à la naissance. Chez le garçon, entre j15 et six mois, il y a une augmentation physiologique de la LH, de la FSH et de la testostérone plasmatique, avec un pic à quatre à dix semaines [5]. Chez la fille, l'augmentation de la LH et la FSH est plus modérée mais visible jusqu'à l'âge de deux à trois ans. La mesure des concentrations sériques des estrogènes n'est généralement pas informative [5].

En cas d'hypogonadisme hypogonadotrope, cette augmentation postnatale des gonadotrophines est absente [5,7]. L'absence de réponse au test au LHRH pendant les six premiers mois de vie est un bon argument pour le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope [5]. De même, chez le garçon, il existe normalement un pic de sécrétion d'inhibine B à l'âge de trois mois : celui-ci reste faible en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope.

Il est important de rechercher d'autres déficits antéhypophysaires potentiellement associés, comme un déficit en GH, en TSH, en ACTH ou un déficit primitivement surrénalien, pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3252931>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3252931>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)