

L'hypogonadisme hypogonadotrope familial: à propos de trois familles

M.Ammar, M.Elleuch, D.Ghorbel, F.Mnif, M.Mnif Feki, M.Abid

Service Endocrinologie et Diabétologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Introduction

L'hypogonadisme hypogonadotrope congénital (HHC) est une affection hétérogène relativement rare, ayant une prévalence estimée à environ 1/10000. La majorité des cas est sporadique mais il existe aussi des formes familiales.

Le but de ce travail était de décrire les particularités cliniques et biologiques de l'hypogonadisme hypogonadotrophique familial, biologiques ainsi que les modalités thérapeutiques.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive de 7 patients appartenant à trois familles différentes et qui étaient suivis au service d'Endocrinologie de Sfax pour hypogonadisme central.

Les données ont été relevées des dossiers médicaux:

Epidémiologiques: âge sexe, ATCD personnels

Cliniques: stade pubertaire, croissance staturale, âge osseux et signes cliniques d'hypogonadisme

Biologiques: résultats des explorations hypophysaires statiques (FSH, LH, Testostérone, œstradiol) et dynamiques dans quelques cas (LHRH/FSH-LH; HCG/Testo)

Résultats :

Tableau1: Résultats des examens cliniques et paracliniques des 3 familles

	Famille 1		Famille 2		Famille 3		
	Cas n°1	Cas n°2	Cas n°1	Cas n°2	Cas n°3	Cas n°1	Cas n°2
Age (ans)	15	17	15	16	23	16	19
Sexe	M	F	M	M	M	F	M
ATCD personnels	-	-	Cryptorchidie bilatérale opérée à l'âge de 10 ans	Cryptorchidie bilatérale opérée à l'âge de 9 ans	Cryptorchidie bilatérale opérée à l'âge de 12 ans	-	cryptorchidie
Age osseux (ans)	11	12	13	13	15	13	13
Stade pubertaire	Impuberisme	S1A3P3M0	Impuberisme	Impuberisme	A3P3G1	Impuberisme	Impuberisme
Taille (cm)	168	154	170	173	173	152	156
Gynécomastie	-	-	-	S2	S2	-	-
Anosmie	-	-	+	-	+	-	-
FSH / LH(mUI/mL)	0,8/0,1	0,35/0,001	0,39/0,33	0,35/0,17	0,78/0,24	1,5/0,16	0,46/<0,001
Testostéronémie(ng/ml)/	0,07		0,22	0,1	0,23		<0,01
Oestradiolémie(pg/ml)		9				16	
Echographie	-	Utérus impubère	Testicule dt ectopique, testicule gch en place de 12 mm	Atrophie testiculaire bilatérale	Testicules en place mais hypotrophiques	Ovaires de taille très réduite Utérus impubère	Atrophie testiculaire
LHRH/FSH-LH	Pas de réponse	Pas de réponse	Pas de réponse	Pas de réponse	Pas de réponse	Non fait	Non fait
HCG/Testostérone	Pas de réponse	-	Pas de réponse	Pas de réponse	Pas de réponse	-	Pas de réponse
Axe hypophysaire	normal	normal	normal	normal	normal	Insuffisance corticotrope	Insuffisance somatotrope
IRM hypophysaire	normale	normale	Hypophyse diminué de volume	Micro adénome hypophysaire latéralisé à droite	Hypophyse diminué de volume	normale	normale
Traitement	Androtardyl	Oestroprogestatif	Androtardyl	Androtardyl	Androtardyl	Oestroprogestatif/ Hydrocortisone	Androtardyl
Evolution	Puberté stade 4	Puberté stade4 hémorragie de privation	Puberté stade 5	Puberté stade 3 gynécomastie S2	Puberté stade 5	Puberté stade 3	Puberté stade3
Recul (ans)	6	8	1	1	2,5	2	2
Etude génétique	Résultats en cours						

Discussion

- Les HHC sont une cause importante d'altération du développement pubertaire, résultant de la sécrétion insuffisante de gonadotrophines hypophysaires. Ces hypogonadismes sont soit d'origine hypothalamique soit d'origine hypophysaire.
- Certain nombre de causes génétiques ont été déjà identifiées, mais plusieurs nouvelles causes ne cessent d'être identifiées. Une étude récente a rapporté une mutation du gène TAC3 (qui code pour la neurokinine B, largement exprimée au niveau des neurones hypothalamiques et responsable de la régulation de la fonction gonadotrope) ou de son récepteur chez quatre patients apparentés. Cette étude a démontré aussi que la neurokinine B est un régulateur primordial de la fonction gonadotrope humaine.
- L'hypogonadisme hypogonadotrophique avec anosmie définit le syndrome de Kallman. La mutation du gène KAL1 est la plus incriminée mais des études plus récentes ont objectivé une nouvelle mutation du gène R191X sur une étude de six cas familiaux. Probablement d'autres gènes ou facteurs épi génétiques sont responsables de phénotypes particuliers de ce syndrome.
- Dans la littérature, plusieurs formes d'HHC décrites étaient associées à une insuffisance antéhypophysaire d'où l'intérêt de pratiquer un hypophysiogramme systématiquement devant tout tableau d'hypogonadisme hypogonadotrope.

Conclusion

Ainsi le diagnostic positif de l' HHC est en général facile alors que le diagnostic étiologique est jusque là un domaine de recherche basé essentiellement sur les études génétiques notamment dans les formes familiales.