

M. Iabbassen<sup>1</sup>, S. Hamici<sup>1</sup>, A. Cheikh<sup>1</sup>, L. Haffaf<sup>1</sup>, M. Bensalah<sup>1</sup>, EM. Haffaf<sup>2</sup>, S. Ould Kablia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service d'endocrinologie, Hôpital Central de l'Armée, Alger

<sup>2</sup> Service de médecine nucléaire, Hôpital Central de l'Armée, Alger

## Introduction

La FSH est une glycoprotéine hétérodimérique qui régule la fonction gonadique aussi bien chez la femme que chez l'homme. Pour cela, son dosage est de pratique courante lors du bilan d'une hypofertilité masculine associée à une azoospermie. Dans quelques cas son taux peut être diminué de manière isolée, cette baisse isolée de FSH a été décrite pour la première fois dans les années 70 chez une femme en aménorrhée primaire, plus tard d'autres cas ont été décrits chez des hommes souffrant d'hypofertilité avec azoospermie, cela a été rapporté à des mutations hétérozygotes et homozygotes de la région codante pour la sous-unité bêta de la FSH. Nous rapportons deux cas cliniques : le premier est celui d'un patient âgé de 33 ans, suivi pour une hypofertilité de trois ans en rapport avec une azoospermie, le second patient est âgé de 22 ans et présente une azoospermie sécrétoire diagnostiquée au cours d'une exploration d'une varicocèle.

## Observations

### 1<sup>er</sup> cas clinique:

Patient âgé de 33 ans, adressé en consultation d'endocrinologie par son urologue pour infertilité de trois ans associée à une azoospermie. Né d'un accouchement sans incidents, de parents non consanguins, sans antécédents familiaux d'hypogonadisme ou d'hypofertilité, le patient a fait sa puberté avec virilisation normale, sans signes d'hypogonadisme et sans hyposmie ou anosmie. L'examen clinique retrouve un patient en bon état général, BMI à 23,6 kg/m<sup>2</sup>, une hypotrophie testiculaire bilatérale (08cc à l'orchidomètre), confirmée par une échographie scrotale retrouvant un testicule droit de 07 cc et gauche de 02 cc avec kyste épидидymaire gauche et une varicocèle gauche de grade II. Les explorations biologiques de routine (biochimie et hématologie) sont sans anomalies et le spermogramme retrouve une oligo-asthénospermie à trois reprises (03 mois entre chaque spermogramme).

### Hormonologie :

	17/01/2015	29/03/2015	06/06/2016	09/11/2015	Valeurs normales
FSH	1,35	1,32	1,66	1,4	2.1-18.6 mIU/mL
LH	2,39	2,16	2,48	4,1	1.7-11.2 mIU/L
Testostérone	8,9	7,21	7,38	27,44	«3-10ng/ml
SPERMOGRAMME	oligo asthénospermie	oligo asthénospermie	oligo asthénospermie	oligo asthénospermie	
Inhibine B				238 ng/ml	
Prolactine	-----	-----	13,54	11,05	4-18
TSH				0,63	0,1-4

Le test à la LHRH n'a malheureusement pas pu être réalisé.

L'IRM hypothalamo-hypophysaire est en faveur d'un micro-adénome hypophysaire de 05X4,8 mm enclous latéralisé à droite.

### 2<sup>ème</sup> cas clinique:

Patient âgé de 22 ans, adressé pour exploration d'une azoospermie sécrétoire découverte en cours d'exploration d'une varicocèle.

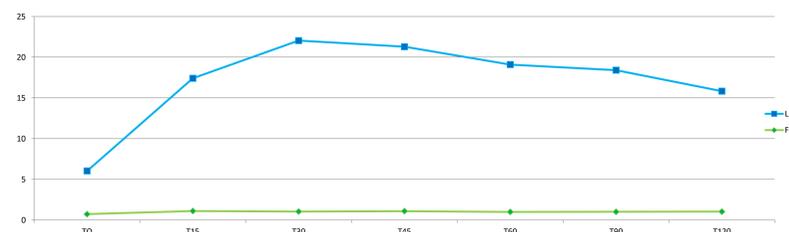
Notre patient est né de parents consanguins (2<sup>ème</sup> degré), a fait sa puberté avec virilisation normale, sans signes d'hypogonadisme et sans hyposmie ou anosmie, il est tabagique à raison de dix paquets année et on ne note pas d'antécédents familiaux d'hypogonadisme ou d'hypofertilité. L'examen clinique retrouve un patient en bon état général, BMI à 24kg/m<sup>2</sup>, une hypotrophie testiculaire bilatérale (10 cc à l'orchidomètre de Prader), confirmée par une échographie scrotale retrouvant un testicule droit de 9CC et gauche de 8,8 cc avec varicocèle grade II non refluyente.

Les explorations biologiques de routine (biochimie et hématologie) sont sans anomalies.

### Hormonologie:

	17/01/2015	29/03/2015	Valeurs normales
FSH	0,9	1,32	2.1-18.6 mIU/mL
LH	5	4,9	1.7-11.2 mIU/L
Testostérone	19	21	«3-35ng/ml
SPERMOGRAMME	Azoospermie	Azoospermie	
Inhibine B		225	

### Test LHRH:



L'IRM hypothalamo-hypophysaire est sans anomalies.

## Discussion

Nous avons décrit les cas de deux patients avec déficit isolé de la FSH et atteinte importante de la spermatogenèse. Le nombre de patients ayant une baisse isolée de la FSH est limité, en effet aucune prévalence des hommes souffrant d'infertilité avec baisse isolée de la FSH n'a été établie à ce jour, seules quelques cohortes avec un nombre très limité de patients ont été étudiées, surtout pour démontrer l'effet des gonadotrophines comme traitement efficace.

Toute la problématique est d'avoir une confirmation diagnostique, en effet cette baisse isolée de la FSH est causée le plus souvent par une mutation de la sous-unité Bêta de la FSH, dont le gène est localisé sur le bras court du chromosome 11, qui est composé de trois exons, en effet Karina Berger et col (université Sao Paulo, Brésil) a démontré que cette mutation Tyr76X était la plus fréquente et est retrouvée chez les deux sexes. D'autres mutations ont été décrites comme la Cys82Arg.

Koji Murao et col ont également démontré la présence d'une mutation de la région 5' du gène de la FSH lui-même avec absence de mutation de la sous-unité Bêta, ces derniers étaient les seuls à avoir effectué une biopsie testiculaire chez leurs patients et à avoir retrouvé l'absence de cellules germinales, une baisse du nombre de cellules de Sertoli et une hyperplasie des cellules de Leydig. Ces patients ont été traités par de l'HMG (2X150 UI/semaine) avec induction de la spermatogenèse; donc lors de cette baisse isolée de la FSH prouvée cliniquement et biologiquement, sommes-nous en droit de mettre une thérapeutique sans séquençage génétique et sans biopsie testiculaire, tous deux étant des examens coûteux et difficilement accessibles, ou pouvons-nous traiter ces patients sur un faisceaux d'arguments cliniques et biologiques?

## Conclusion

La baisse isolée de la FSH est une entité qui reste très mal étudiée et très peu décrite, de plus amples recherches sur les facteurs spécifiques de la régulation de la FSH doivent être mises en œuvre afin de mieux comprendre et ainsi mieux gérer la prise en charge et le suivi des patients qui en souffrent.

## Bibliographie

- BERGER, Karina, SOUZA, Haroldo, BRITO, Vinicius Nahime, et al. Clinical and hormonal features of selective follicle-stimulating hormone (FSH) deficiency due to FSH beta-subunit gene mutations in both sexes. *Fertility and sterility*, 2005, vol. 83, no 2, p. 466-470.
- Krishnan A, Murdock C, Allard J, et al. Pseudo-isolated FSH deficiency caused by an inhibin B-secreting granulosa cell tumour: case report. *Hum Reprod* 2003;18:502-5.
- MURAO, Koji, IMACHI, Hitomi, MURAOKA, Tomie, et al. Isolated follicle-stimulating hormone (FSH) deficiency without mutation of the FSHβ gene and successful treatment with human menopausal gonadotropin. *Fertility and sterility*, 2008, vol. 90, no 5, p. 2012. e17-2012. e19.
- LOFRANO-PORTO, Adriana, CASULARI, Luiz Augusto, NASCIMENTO, Paula P., et al. Effects of follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin on gonadal steroidogenesis in two siblings with a follicle-stimulating hormone β subunit mutation. *Fertility and sterility*, 2008, vol. 90, no 4, p. 1169-1174.
- SALAMA, Nader et EL-SAWI, Mohamed. Isolated low follicle stimulating hormone (FSH) in infertile males—a preliminary report. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, 2013, vol. 85, no 3, p. 118-124.
- MANTOVANI, Giovanna, BORGATO, Stefano, BECK-PECCOZ, Paolo, et al. Isolated follicle-stimulating hormone (FSH) deficiency in a young man with normal virilization who did not have mutations in the FSHβ gene. *Fertility and sterility*, 2003, vol. 79, no 2, p. 434-436.
- MOZAFFARIAN, G. A., HIGLEY, M., et PAULSEN, C. A. Clinical studies in an adult male patient with "isolated follicle stimulating hormone (FSH) deficiency". *Journal of andrology*, 1983, vol. 4, no 6, p. 393-398.