

# HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPHIQUE CONGÉNITAL CHEZ LA FEMME : UN DIAGNOSTIC SOUS-ESTIMÉ

par **Julie SARFATI, Hélène BRY-GAULLARD, Florence LEDOUX,**  
**Sylvie SALENAVE** et **Jacques YOUNG** (Paris)

■ Les hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux (HHC) sont une cause de défaillance du développement pubertaire chez la femme. Chez la grande majorité des patientes, le tableau clinique résulte de la sécrétion insuffisante et concomitante des deux gonadotrophines hypophysaires LH et FSH qui empêchent un fonctionnement normal ovarien cyclique endocrine et exocrine après l'âge d'activation pubertaire de l'axe gonadotrope. Dans des cas exceptionnels mais intéressants, elles peuvent découler d'un déficit électif d'une des gonadotrophines FSH ou LH par anomalie génétique de leur sous-unité  $\beta$  spécifique. La prévalence du HHC, évaluée de 1/4 000 à 1/8 000 chez l'homme est considéré, à partir de séries hospitalières comme deux à cinq fois moins importante chez les femmes. Cette fréquence est sous-estimée du fait d'un diagnostic insuffisant par les médecins généralistes, endocrinologues et gynécologues des formes avec développement pubertaire partiel. Les formes isolées ou apparemment isolées de ces maladies sont découvertes le plus souvent pendant l'adolescence ou à l'âge adulte devant un développement pubertaire absent, incomplet ou apparemment normal mais avec quasi constamment une aménorrhée primaire. La principale difficulté diagnostique s'explique par l'incapacité habituelle des praticiens à évoquer le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrophique congénital devant une femme avec aménorrhée ou une oligoménorrhée primaires avec un développement des seins et de la pilosité pubienne normaux. Cette difficulté est majoré par le profil de ces femmes qui ont un estradiol et des gonadotrophines un peu bas ou « dans la norme » mais en fait acycliques. L'objectif de cette revue est d'insister sur la description de ces phénotypes partiels très souvent non diagnostiqués.

**Mots-clé :** hypogonadisme hypogonadotrophique, femmes, aménorrhée, gonadotrophines, GnRH, Kallmann, cycle menstruel.

## INTRODUCTION

Les hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux (HHC) sont une cause de défaillance du développement pubertaire chez la femme (1). Chez la grande majorité des patientes, le tableau clinique résulte de la sécrétion insuffisante et concomitante des deux gonadotrophines hypophysaires LH et FSH qui empêchent un fonctionnement normal ovarien cyclique endocrine et exocrine après l'âge d'activation pubertaire de l'axe gonadotrope (2). Dans des cas exceptionnels mais intéressants, ils peuvent découler d'un déficit électif d'une des gonadotrophines FSH ou LH par anomalie génétique de leur sous-unité  $\beta$  spécifique (3, 4). La prévalence de l'HHC, évaluée de 1/4 000 à 1/8 000 chez l'homme, est considérée, à partir de séries hospitalières (figure 1) comme deux à cinq fois moins importante chez les femmes (1, 2, 5, 6). Cette fréquence est sous-estimée du fait d'un diagnostic

insuffisant des formes avec développement pubertaire partiel. Les formes isolées ou apparemment isolées (exemple : syndrome de Kallmann avec anosmie ou hyposmie non exprimée spontanément par les patients) de ces maladies sont découvertes le plus souvent pendant l'adolescence ou à l'âge adulte devant un développement pubertaire absent, incomplet ou apparemment complet mais avec quasi constamment une aménorrhée primaire. Des causes génétiques à transmission autosomique ont été retrouvées dans une minorité de cas, surtout dans les formes familiales.

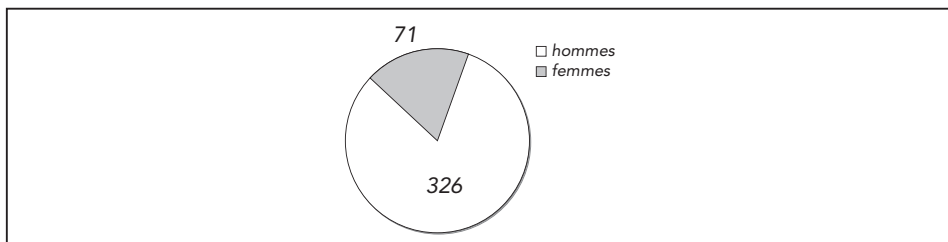


Figure 1. – Nombre de femmes et d'hommes avec hypogonadisme hypogonadotrophique congénital (HHC) suivis au centre hospitalier universitaire de Bicêtre.

## PRÉSENTATION CLINIQUE

Chez la femme, les HHC se révèlent dans plus de 90 % des cas par une aménorrhée primaire (1, 6). Le développement des seins peut être très variable, absent, souvent partiel (figure 2) et parfois presque normal (1, 6-10). De même, la pilosité pubienne peut être absente (figure 2), simplement insuffisante ou même normale du fait de la sécrétion normale des androgènes de la surrénale (1, 6-10). Ces formes partielles, fréquentes chez la femme expliquent probablement en partie la prévalence sous-estimée de cette affection dans le sexe féminin. Dans une forme très atténuée, décrite pour l'instant chez une minorité de femmes, l'HHC peut se manifester par une anovulation chronique isolée mais une sécrétion suffisante d'estradiol pour permettre un développement endométrial pouvant se manifester par un saignement après administration de progestatifs, l'existence de quelques règles spontanées, voire même d'une oligoménorrhée chronique (1, 6-10). Des formes très atténuées ont aussi été décrites chez des femmes ayant eu des grossesses spontanées (11).



Figure 2. – Aspect d'une femme de 22 ans atteinte d'HHC ayant consulté pour une aménorrhée primaire.

Cette femme a un aspect classique facilement reconnaissable comme étant pathologique. La difficulté est qu'une grande partie des patientes avec hypogonadisme hypogonadotrophique congénital ont en fait un développement pubertaire apparemment normal (seins et pilosité pubienne). Les femmes atteintes d'HHC se présentent de façon quasi constante avec une aménorrhée primaire.

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Une difficulté diagnostique chez les femmes suspectées d'avoir un HHC sporadique partiel avec olfaction normale et sans mutation identifiée est de différencier ce diagnostic d'une aménorrhée hypothalamique fonctionnelle (AFH) (12-14). En l'absence d'anomalie génétique il ne faut donc considérer le diagnostic d'HHC qu'avec prudence. L'HHC sera évoqué surtout devant une aménorrhée primaire et après avoir exclu avec rigueur un déficit pondéral, des troubles du comportement alimentaire, une activité physique excessive, une maladie chronique sous-jacente. Ces patientes doivent être suivies longitudinalement pour réévaluer le fonctionnement de l'axe gonadotrope et de la mécanique ovulatoire parallèlement à leur composition corporelle. Lorsque le poids ou l'indice de masse corporelle sont à la limite inférieure de la normale il peut être utile de mesurer la composition corporelle de façon à dépister une baisse du tissu adipeux qui peut être à l'origine d'une AHF. Dans ce contexte l'enquête nutritionnelle est nécessaire de façon à dépister une restriction calorique en particulier avec restriction d'apport en matières grasses (12, 13). Cette difficulté diagnostique à différencier l'HHC de l'AHF sera peut être d'autant plus complexe dans l'avenir que des mutations géniques retrouvées dans les HHC ont été récemment décrites dans des cas d'AHF, mais à l'état hétérozygote (14). D'après une publication récente il existerait chez les femmes avec AHF un terrain génétique (mutations délétères de gènes impliqués dans le développement ou la physiologie de l'axe gonadotrope) les rendant plus vulnérables à la carence nutritionnelle.

## ÉVALUATION HORMONALE

La première étape de l'exploration hormonale chez ces patientes et d'écarter les autres causes d'absence de développement pubertaire ou d'aménorrhée primaire. La mesure des gonadotrophines hypophysaires permet sans difficulté d'écarter une insuffisance ovarienne primitive. La mesure de la prolactine sérique permet de dépister une hyperprolactinémie qui est une cause fréquente d'hypogonadisme hypogonadotrope acquis. L'évaluation de l'ensemble des fonctions hypophysaires doit être réalisée systématiquement de façon à mettre en évidence une insuffisance anté-hypophysaire globale ou dissociée.

Le diagnostic d'HHC chez la femme est fait dans la grande majorité des cas par la simple mesure des gonadotrophines de base couplée à la mesure de l'estradiol sérique. Il est conseillé dans ce contexte d'utiliser un dosage d'estradiol suffisamment sensible (en pratique par un dosage radioimmunologique) permettant de détecter des concentrations basses d'estradiol.

Chez les femmes avec HHC les concentrations sériques d'estradiol sont en effet souvent basses (1, 6-11, 15-18). Elles sont corrélées au développement mammaire, c'est-à-dire qu'en l'absence tout développement des seins, les concentrations circulantes d'estradiol sont très basses (6), le plus souvent indétectables. Lorsque le développement des seins, dépasse le stade S2 l'estradiol devient détectable à condition que le dosage utilisé soit suffisamment sensible (1). Une relation entre le développement pubertaire et les concentrations des gonadotrophines existe de la même façon mais là encore si leur dosage est suffisamment sensible : elles sont souvent très basses ou indétectables en l'absence de développement des seins alors qu'elles peuvent atteindre chez les patientes ayant un développement des seins S3 ou S4 des valeurs proches de celles qui sont observées en début de phase folliculaire chez des femmes normalement cyclées (6, 7).

Bien que non nécessaires au diagnostic en pratique courante les dosages des androgènes (androstènedione et testostérone totale) peuvent être bas chez les femmes avec HHC du fait de la baisse de la production ovarienne d'androgènes secondaire au déficit en LH (6).

La mesure des peptides ovariens, inhibine B et hormone antimüllérienne (AMH) ne sont pas non plus nécessaires au diagnostic d’HHC féminin en première intention. Cependant l’étude de leur sécrétion dans cette situation pathologique a permis de mieux comprendre leur régulation par les gonadotrophines hypophysaires. En cas d’HHC complet l’inhibine B est souvent indétectable alors que l’AMH est normale pour l’âge (Bry et Young, en préparation).

Dans certains centres, le test à la GnRH (100 µg/iv), appelé aussi test à la LHRH est utilisé pour l’exploration des femmes avec HHC. Sous stimulation par la GnRH on n’observe aucune réponse ou une réponse très faible des gonadotrophines hypophysaires dans les formes complètes avec absence totale de développement pubertaire. Dans les formes partielles avec un certain développement mammaire une réponse similaire à celle observée chez les femmes normales en début de phase folliculaire peut être mise en évidence. Dans certaines formes très modérées, on peut même observer une réponse exagérée sur la LH (8-10). Cette grande variabilité de la réponse à la GnRH chez les femmes avec HHC explique le peu d’intérêt diagnostique de cette exploration dynamique.

Répetons-le, avant de porter le diagnostic de déficit gonadotrope congénital isolé, une exploration de l’ensemble des fonctions anté-hypophysaires est obligatoire de façon à ne pas méconnaître une hyperprolactinémie, une insuffisance antéhypophysaire globale ou une endocrinopathie associée pouvant faire partie d’un HHC syndromique.

Une hémochromatose primitive juvénile peut être responsable d’un hypogonadisme hypogonadotrope empêchant ou altérant le développement pubertaire et mimer un HHC isolé sans anosmie (19). Il est donc utile d’écarter la surcharge en fer compte tenu des implications thérapeutiques de cette maladie. L’hémochromatose peut être confirmée ou écartée par la mesure du fer sérique et du coefficient de saturation de la transferrine (19).

La démarche diagnostique permettant de porter le diagnostic positif d’HHC chez la femme est résumé sur l’arbre décisionnel de la figure 3.

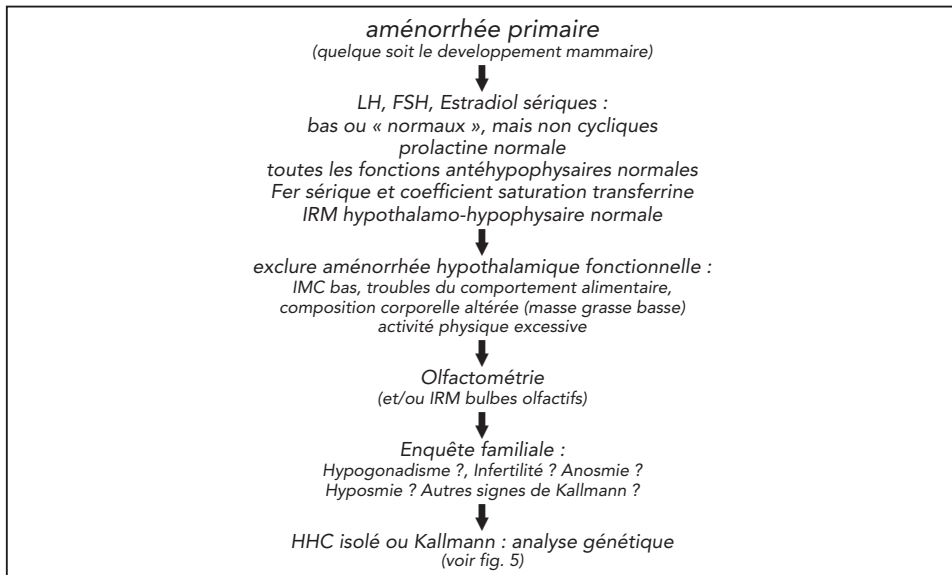


Figure 3. – **Démarche diagnostique devant une aménorrhée primaire permettant d’établir le diagnostic d’HHC.**

## IMAGERIE OVARIENNE ET HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

L'échographie pelvienne chez ces patientes est utile car elle permet d'évaluer le retentissement ovarien et utérin du déficit en gonadotrophines et en stéroïdes sexuels. Dans les formes complètes d'HHC non traité l'utérus est de petite taille (< 2 cm de hauteur, taille prépubère) (20) et avec un endomètre atrophique. Une taille utérine plus importante peut s'observer dans les formes partielles et ceci de façon proportionnelle à la sécrétion d'estradiol. Ainsi l'endomètre peut atteindre une épaisseur normale quand la concentration d'estradiol atteint le niveau observé pendant la phase folliculaire des femmes normalement cyclées (1). Les ovaires sont de petite taille dans les formes complètes d'HHC (6, 7). À l'échographie, surtout si elle est réalisée par voie sus-pubienne ou par des échographistes non expérimentés, on peut ne pas observer de follicules. Lorsque l'échographie sus-pubienne est réalisée chez des femmes minces, avec un échographe de qualité et un échographiste entraîné on peut parfois visualiser quelques follicules antraux de taille inférieure à 5 mm (6, 7). Lorsque l'échographie est faite par voie vaginale quelques follicules antraux inférieurs à 5 mm sont quasiment toujours retrouvés au sein d'ovaires de petite taille.

Dans les formes partielles la surface, le volume et le comptage folliculaire ovariens peuvent atteindre un aspect proche de celui des femmes normales en début de phase folliculaire. Cependant dans la majorité des cas, on n'observe pas de follicule dominant ni de corps jaune probablement du fait de l'absence de pic ovulatoire de LH.

L'IRM de l'encéphale et des bulbes olfactifs est intéressante chez les femmes avec HHC. Bien que cet examen soit quasiment toujours normal chez les HHC isolés, il permet d'écartier un processus expansif, infiltratif ou malformatif de la région hypothalamo-hypophysaire. L'IRM permet aussi d'analyser les bulbes et les sillons olfactifs à la recherche de signes en faveur du syndrome de Kallmann (aplasie ou hypoplasie uni ou bilatérale, effacement des sillons) en complément ou lorsque l'olfactométrie n'est pas disponible (2, 10). L'IRM permet aussi d'analyser d'autres structures anatomiques comme la ligne médiane et le corps calleux et le cervelet qui peuvent être anormaux respectivement dans le syndrome de Kallmann ou bien dans le syndrome de Gordon-Holmes.

La réalisation d'une ostéodensitométrie est utile chez les femmes avec HHC du fait de la carence fréquente en estradiol qui les affecte. Cet examen qui doit être comparé à des normes établies chez des femmes jeunes montre souvent une ostéopénie ou ostéoporose prédominant sur l'os spongieux vertébral alors que l'os cortical est relativement préservé.

## CAUSES GÉNÉTIQUES

Les principales causes génétiques des HHC chez la femme sont résumées dans le tableau 1. Elles sont surtout fréquentes dans les formes familiales d'HCC mais peuvent aussi exister dans les formes sporadiques. Rappelons à ce propos qu'on ne peut parler de forme sporadique de cette maladie qu'après avoir effectué une enquête familiale exhaustive à la recherche d'autres cas d'HHC chez les autres membres de la famille nucléaire ou chez les apparentés moins proches ce qui n'est pas souvent réalisé en pratique.

## LES HCC NON SYNDROMIQUES ET NORMOSMIQUES

Ils comprennent un groupe de causes génétiques où l'ensemble des manifestations cliniques peuvent être expliquées par le déficit en gonadotrophines et en stéroïdes sexuels ovariens. Dans ces formes l'olfaction, évaluée par olfactométrie, est normale et on ne retrouve pas les signes cliniques observés dans les formes syndromiques. Au plan génétique,

ces formes ont une transmission très majoritairement autosomique récessive ce qui est rassurant au plan du conseil génétique car le risque de transmission de la maladie à la descendance est très faible s'il n'y a pas de consanguinité.

Tableau 1. – **Principales causes génétiques d'hypogonadisme hypogonadotrophique congénital (HHC) identifiées chez la femme.**

<p><b>HHC isolé avec olfaction normale</b>  Récepteur de la GnRH  GPR54/KISS1R  TAC3  TACR3  GNRH1</p>
<p><b>Syndrome de Kallmann (HHC avec anosmie ou hyposmie)</b>  FGFR1  FGF8  PROK2/PROKR2  CHD7  WDR11  SEMA3A</p>
<p><b>Causes syndromiques complexes</b>  Syndrome de CHARGE (CHD7)  Syndrome de Gordon Holmes (syndrome cérébelleux)  Mutations de la leptine et de son récepteur (obésité morbide)  Mutation de PROP1 (insuffisance ante hypophysaire)  Syndrome de Prader-Willi</p>

## LES MUTATIONS DU RÉCEPTEUR DE LA GNRH

C'est la première cause génétique d' HHC normosmique et non syndromique à avoir été découverte, chez des femmes avec un déficit combiné des deux gonadotrophines (2, 8, 9, 21). La découverte de cette cause génétique à permis de comprendre que le phénotype de l'HHC féminin ne se réduisait pas à la forme complète avec absence développement pubertaire. En effet, et de façon intéressante, dans la publication princeps (8) décrivant cette forme génétique, le diagnostic avait été fait tardivement chez une femme 35 ans alors qu'il existait des antécédents d'aménorrhée primo-secondaire. Le phénotype de cette patiente présentant un développement pubertaire apparemment normal résume les difficultés diagnostiques rencontrées dans les formes partielles d'HHC. L'exploration hormonale initiale montrait en effet des taux d'estradiol et de gonadotrophines circulantes plasmatiques dans l'intervalle des valeurs observées chez les femmes normalement cyclées en début de phase folliculaire. Seule l'échographie ovarienne évoquait un déficit en gonadotrophines en montrant des ovaires de petite taille (8). Mais il faut bien admettre que le diagnostic d'HHC partiel n'a été porté chez cette femme que parce que le diagnostic avait d'abord été fait chez son frère atteint lui aussi de d'HHC partiel. Depuis 1997 de nombreux cas d'HCC associés à des mutations de ce récepteur ont été rapportés chez des femmes avec HCC complet ou partiel (2). Des formes mineures avec oligoménorrhée ou avec des ovulations et des grossesses spontanées ont aussi été décrites. Au plan hormonal ces patientes répondent ou non au test à la GnRH en fonction de la sévérité du déficit en gonadotrophines comme cela a été discuté précédemment ce qui souligne l'absence de valeur de ce test que ce soit pour le diagnostic positif d'HHC ou bien pour déterminer si un déficit gonadotrope est d'origine hypophysaire ou hypothalamique. La figure 4 résume les mutations portées chez ces patientes qui ont été décrites dans la littérature avec la sévérité du déficit gonadotrope qui leur est associé. La grande majorité de ces mutations ont été analysées in vitro avec des degrés variables d'altération de la liaison de la GnRH

au récepteur muté et/ou des diminutions plus ou moins importantes de transduction du signal (2). En fait, la perte de fonction de ces récepteurs mutés résulte dans un grand nombre de cas d'anomalies de repliement de la protéine (« misfolding » des auteurs anglophones) (2).

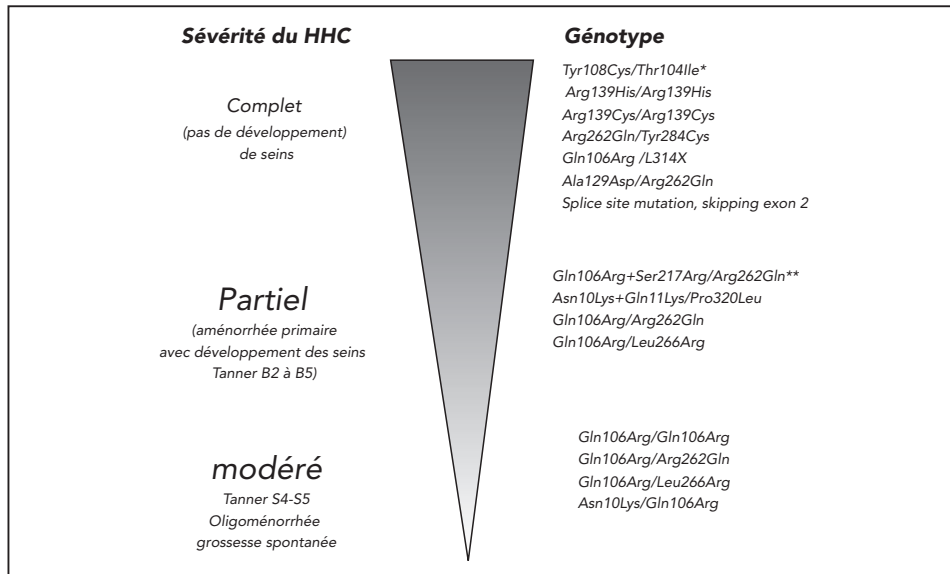


Figure 4. – Relations entre le génotype et le phénotype des femmes atteintes d'HHC dues à des mutations du récepteur de la GnRH (adapté de la référence 2).

## LES AUTRES CAUSES GÉNÉTIQUES D'HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPHIQUE CONGÉNITAL ISOLÉ

Il s'agit d'anomalies des gènes codant pour le récepteur KISS1R (anciennement appelé GPR54) et des mutations des gènes TAC3 et TACR3 codant respectivement pour la neurokinine B et son récepteur NK3R (22-28). Ces anomalies génétiques empêchent la sécrétion hypothalamique normale de GnRH. Elles semblent pour l'instant plus rares que les mutations du récepteur de la GnRH (2). Au plan clinique, il n'y a pas de différence avec celles-ci et des formes partielles ou complètes de déficit gonadotrope sont également possibles. Au plan hormonal, la principale différence tient à la réponse hypophysaire à l'administration pulsatile de GnRH exogène. Les femmes avec HHC sévère par mutation biallélique du récepteur de la GnRH sont résistantes à l'administration pulsatile de GnRH alors que celles avec mutations, de la GNRH1, de KISS1R ou de TAC3/TACR3 répondent à ce type de traitement qui permet de corriger simplement le déficit gonadotrope (23, 27).

## LE SYNDROME DE KALLMANN

Le syndrome de Kallmann est une maladie du développement neuronal définie par l'association d'un déficit gonadotrope congénital et d'une absence complète ou partielle des capacités olfactives (anosmie ou hyposmie) (29). L'anosmie ou l'hyposmie ne sont pas évoquées spontanément par la patiente et doivent être recherchées par l'interrogatoire devant toute aménorrhée primaire avec gonadotrophines non élevées. L'interrogatoire

permet de découvrir facilement une anosmie mais ne dépiste qu'imparfaitement une hyposmie, raison pour laquelle dans cette éventualité il faut explorer finement l'olfaction par des tests semiquantitatifs (olfactométrie). Le syndrome Kallmann chez la femme a une transmission autosomique, dominante, récessive ou dite oligogénique (11, 29-32). Bien que chez la majorité des femmes avec Kallmann sporadique l'exploration génétique soit négative, il faut rechercher des mutations des gènes *FGFR1*, *FGF8*, *PROK2*, *PROKR2* (11, 29-33). En cas d'absence d'anomalie de ces gènes, on peut envisager d'en étudier d'autres tels *CHD7* (34) ou *WDR11* (35). Cependant, ils sont plus rarement responsables d'HHC, et leur étude n'est pas actuellement faite en routine du fait du coût qui lié à leur grande taille. D'autre part, les anomalies de *CHD7* touchent surtout les patientes atteintes de syndrome de *CHARGE* où à côté des signes du syndrome de Kallmann, existent des anomalies cardiaques, une atrésie des choannes et malformations du pavillon de l'oreille.

Au plan clinique, les femmes avec syndrome de Kallmann peuvent être atteintes d'anomalies neurologiques ou malformatives comme des mouvements en miroir (syncinésies d'imitation), une surdité, un bec de lièvre, une agénésie rénale ou des malformations osseuses qu'il faut systématiquement rechercher car elles peuvent orienter le diagnostic génétique (11, 29-35).

Le déficit en gonadotrophines et en estradiol dans le Kallmann féminin et similaire à celui déjà évoqué dans les HHC normosmiques isolés, il peut être complet avec une absence complète de développement pubertaire ou très partiel avec un développement des seins et de la pilosité conservés mais dans la majorité des cas il y a une anovulation chronique avec aménorrhée (11). L'exploration hormonale n'a pas de particularité par rapport aux formes normosmiques. L'HHC dans le syndrome de Kallmann est provoqué par un déficit hypothalamique de sécrétion de GnRH et peut donc être corrigé par l'administration pulsatile de GnRH à la pompe.

Le dépistage d'un syndrome de Kallmann chez une femme consultant pour aménorrhée primaire est important pour le conseil génétique vu la possibilité fréquente de transmission autosomique dominante avec transmission de la maladie aux enfants de la patiente. Une information doit être donnée avant toute prise en charge dans le cadre d'une procréation médicale assistée. Le risque de transmission à la descendance est surtout lié aux mutations de *FGFR1* mais peuvent se voir aussi dans les mutations des gènes *PROK2*, de *PROKR2* ou de *CHD7* (11, 29-36).

La figure 5 résume la démarche de l'exploration génétique des patientes avec HHC en fonction de l'évaluation de l'olfaction.

## TRAITEMENT

Une fois le diagnostic d'HHC posé, le traitement repose sur la mise en place d'une substitution hormonale par des estroprogestatifs de façon à permettre une féminisation correcte. Ce traitement hormonal permet le développement mammaire quand celui-ci est absent ou insuffisant. L'administration d'estrogènes assure aussi l'augmentation du volume utérin, de la trophicité vaginale et le développement de l'endomètre. L'administration concomitante d'un progestatif permet l'apparition des hémorragies de privation et assure le renouvellement cyclique de l'endomètre. Les indications et modalités pratiques de la substitution estroprogestative dépendent des contre-indications éventuelles et du terrain métabolique et vasculaire ainsi que des souhaits de la patiente. De nombreuses associations estroprogestatives administrables par voie orale sont disponibles. Elles ont l'avantage de la commodité tout en assurant une imprégnation estrogénique et progestative



adaptée, elles sont donc proposées en première intention. En l'absence d'effet secondaire ou de contre-indication apparue secondairement on conseille la poursuite de ce traitement jusqu'à l'âge de la ménopause.

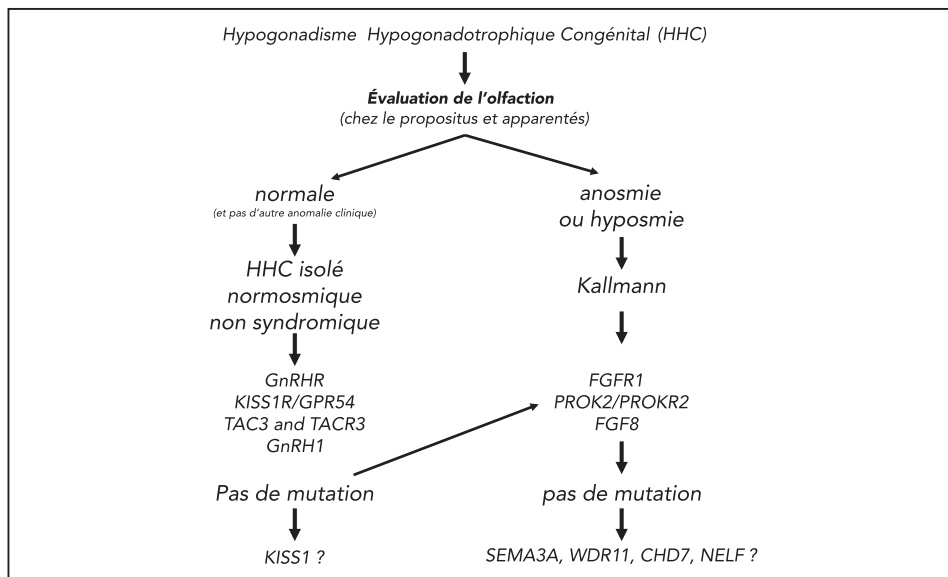


Figure 5. – Explorations génétiques réalisées à l'Hôpital de Bicêtre chez des femmes avec HHC en fonction de la perception olfactive.

Pour le traitement de l'infertilité, deux possibilités existent : l'administration pulsatile de GnRH ou le traitement par les gonadotrophines FSH et hCG. La GnRH ne sera pas utilisée en cas de résistance à cette neurohormone, ce qui est le cas des patientes avec mutations du récepteur de la GnRH (9, 37). Dans les autres causes qui entraînent toutes un déficit en GnRH ces deux modalités thérapeutiques sont possibles. D'après certaines séries anciennes le traitement par la GnRH serait supérieur car il permet des mono-ovulations et éviterait les surstimulations et les grossesses multiples (38). En pratique, avec les protocoles thérapeutiques et le monitoring actuels ces deux traitements semblent globalement équivalents.

En cas de traitement par les gonadotrophines et lorsque le déficit en LH et FSH est profond il a été proposé d'utiliser plutôt des préparations contenant à la fois de la FSH et de la LH ou bien d'associer de la LH recombinante à la FSH recombinante (39). L'avantage serait ici d'assurer une stimulation coordonnée de la stéroïdogénèse des cellules de la thèque et de la granulosa au cours de la croissance folliculaire et donc production optimale ovarienne d'estradiol suffisante permettant un développement endométrial et de la glaire cervicale compatible avec un passage correct des spermatozoïdes et une nidation (15-17, 38-40). Une fois la croissance préovulatoire obtenue, l'ovulation est déclenchée par de l'hCG ou de la LH recombinante. Par la suite, le corps jaune est maintenu par des injections d'hCG itératives, puis par la sécrétion embryonnaire de cette gonadotrophine. L'administration pulsatile de GnRH chez les femmes avec HHC déclenche une sécrétion hypophysaire simultanée des deux gonadotrophines hypophysaires, modulées par les rétrocontrôles négatifs ovariens ce qui assure la croissance folliculaire et une stéroïdogénèse ovarienne harmonieuse et évite les ovulations multiples. Elle permet d'obtenir un

pic endogène de LH et donc une ovulation spontanée grâce au rétrocontrôle positif de l'estradiol au niveau hypophysaire. La GnRH à la pompe doit être poursuivie après l'ovulation pour assurer la production hypophysaire de LH nécessaire au maintien du corps jaune qui assure la sécrétion post ovulatoire de progestérone nécessaire à la nidation et à empêcher l'expulsion de l'embryon. La GnRH sera arrêtée quand l'hCG circulante, produite par le placenta sera détectable. Cette hormone a une activité LH assurant la survie du corps jaune jusqu'à ce que le placenta prenne le relais du corps jaune pour la sécrétion d'estradiol et de progestérone.

Bien entendu, la stimulation ne devra être débutée qu'après avoir vérifié l'intégrité de l'utérus et des trompes et s'être assuré par un spermogramme de l'absence de facteur masculin surajouté d'infertilité.

## CONCLUSION

Les hypogonadismes hypogonadotrophiques chez la femme sont une cause importante d'aménorrhée primaire. La présentation clinique est variable ainsi que le tableau hormonal. Cette variabilité doit être connue pour ne pas sous-estimer une pathologie dont le traitement de l'hypogonadisme et de l'infertilité est relativement aisé. Enfin, il ne faut pas oublier que cette maladie peut être provoquée par des anomalies génétiques susceptibles d'être transmises à la descendance.

**Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction et  
Hôpitaux Universitaires Paris Sud  
Site Bicêtre, Assistance Publique Hôpitaux de Paris.  
Université Paris-Sud et INSERM U 693,  
Faculté de Médecine Paris Sud.**

**Adresse pour la correspondance :** Professeur Jacques Young, Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Hôpitaux Universitaires Paris Sud, Site de Bicêtre, 78, rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre.

**Tel :** 01 45 21 37 05 – **Fax :** 01 45 21 22 12 – **E-mail :** jacques.young@bct.aphp.fr

### CONGENITAL HYPOGONADOTROPHIC HYPOGONADISM IN WOMEN AN UNDERESTIMATED DIAGNOSIS

by **Julie SARFATI, Hélène BRY-GAULLARD, Florence LEDOUX,  
Sylvie SALENAVE and Jacques YOUNG** (Paris, France)

#### ABSTRACT

*Congenital hypogonadotropic hypogonadism (CHH) results from abnormal gonadotropin secretion and is characterized by a complete or partial lack of pubertal development that is caused mainly by defective GnRH production or release by the hypothalamus, or by a primary gonadotropic cell dysfunction in the pituitary. The prevalence of CHH, evaluated from 1/10 000 to 1/4000 in males, is reported in the literature to be between 2 and 5 times less frequent in females. These values mainly established by specialized teams belonging to teaching hospitals are probably underestimated compared to the real frequency of CHH in the general population of women as a consequence of recruitment biases. CHH is revealed in the majority of female teenagers and women by primary amenorrhea. However, before hormone replacement, the great majority have undergone normal pubarche, and the majority have some degree of breast development.*

- The classical hormonal signature of CHH is a low level of circulating sex steroids, together with low or “normal” levels of FSH and LH, however in most of these women circulating estradiol levels can be within the normal range observed in early follicular phase.
- Thus, the phenotypic spectrum of CHH in women is broader than previously appreciated and in light of this phenotypic variability, dismissing the diagnosis of CHH in women with spontaneous pubarche and thelarche is not appropriate.

**Key words :** hypogonadotropic hypogonadism, primary aménorrhée, gonadotropin, GnRH, Kallmann, menstrual cycle.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. **Bry-Gaillard H., S. Trabado, J. Bouligand et al.** : Congenital hypogonadotropic hypogonadism in females : clinical spectrum, evaluation and genetics. *Ann Endocrinol (Paris)* 2010, **71** : 158-162. – 2. **Brioude F., Bouligand, S. Trabado et al.** : Non-syndromic congenital hypogonadotropic hypogonadism : clinical presentation and genotype-phenotype relationships. *Eur J Endocrinol* 2010, **162** : 835-51. – 3. **Lofrano-Porto A., G.B. Barra, L.A. Giacomini et al.** : Luteinizing hormone beta mutation and hypogonadism in men and women. *N Engl J Med* 2007, **357** : 897-904. – 4. **Kottler M.L., Y.Y. Chou, O. Chabre et al.** : A new FSHbeta mutation in a 29-year-old woman with primary amenorrhea and isolated FSH deficiency : functional characterization and ovarian response to human recombinant FSH. *Eur J Endocrinol* 2010, **162** : 633-641. – 5. **Seminara S.B., F.J. Hayes, W.F. Crowley Jr.** : Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome) : pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev* 1998, **19** : 521-539. – 6. **Young J., D. Vincent, A. Bachelot et al.** : Congenital hypogonadotrophic hypogonadism in women : 1) Clinical presentation, hormonal evaluation. 2) Ovarian morphological and genetic studies in a series of 104 patients. A multicenter survey. In XXIII Congrès de la Société Française d'Endocrinologie. Montpellier, 2006. – 7. **Shaw N.D., S.B. Seminara, C.K. Welt et al.** : Expanding the Phenotype and Genotype of Female GnRH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, **96** : 566-576. – 8. **de Roux N., J. Youn, M. Misrahi et al.** : A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N Engl J Med* 1997, **337** : 1597-1602. – 9. **de Roux N., J. Young, S. Brailly-Tabard et al.** : The same molecular defects of the gonadotropin-releasing hormone receptor determine a variable degree of hypogonadism in affected kindred. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84** : 567-572. – 10. **Sarfati J., A. Guiochon-Mantel, P. Rondard et al.** : A comparative phenotypic study of kallmann syndrome patients carrying monoallelic and biallelic mutations in the prokineticin 2 or prokineticin receptor 2 genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, **95** : 659-669. – 11. **Dewailly D., A. Boucher, C. Decanter et al.** : Spontaneous pregnancy in a patient who was homozygous for the Q106R mutation in the gonadotropin-releasing hormone receptor gene. *Fertil Steril* 2002, **77** : 1288-1291. – 12. **Couzinet B., Y. Young, S. Brailly et al.** : Functional hypothalamic amenorrhoea : a partial and reversible gonadotropin deficiency of nutritional origin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999, **50** : 229-235. – 13. **Perkins R.B., J.E. Hall, K.A. Martin** : Aetiology, previous menstrual function and patterns of neuro-endocrine disturbance as prognostic indicators in hypothalamic amenorrhoea. *Hum Reprod* 2001, **16** : 2198-2205. – 14. **Caronia L.M., C. Martin, C.K. Welt et al.** : A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhoea. *N Engl J Med* 2011, **364** : 215-225. – 15. **Couzinet B., N. Lestrat, S. Brailly et al.** : Stimulation of ovarian follicular maturation with pure follicle-stimulating hormone in women with gonadotropin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, **66** : 552-556. – 16. **Schoot D.C., H.J. Coelingh Bennink et al.** : Human recombinant follicle-stimulating hormone induces growth of preovulatory follicles without concomitant increase in androgen and estrogen biosynthesis in a woman with isolated gonadotropin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, **74** : 1471-1473. – 17. **The European Recombinant Human LH Study Group** : Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH-deficient anovulatory women : a dose-finding study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, **83** : 1507-1514. – 18. **Bouligand J., C. Ghervan, J.A. Tello et al.** : Isolated familial hypogonadotropic hypogonadism and a GNRH1 mutation. *N Engl J Med* 2009, **360** : 2742-2748. – 19. **Young J.** : Conséquences endocriniennes de l'hémochromatose. *Presse Med* 2007, **36** : 1319-1325. – 20. **Tsilchorozidou T., G.S. Conway** : Uterus size and ovarian morphology in women with isolated growth hormone deficiency, hypogonadotrophic hypogonadism and hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004, **61** : 567-572. – 21. **Layman L.C., D.P. Cohen, M. Jin et al.** : Mutations in gonadotropin-releasing hormone receptor gene cause hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Genet* 1998, **18** : 14-15. – 22. **de Roux N., E. Genin, J.C. Carel et al.** : Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KISS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003, **100** : 10972-10976. – 23. **Seminara S.B., S. Messenger, E.E. Chatzidakis et al.** : The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003, **349** : 1614-1627. – 24. **Nimri R., Y. Lebenthal, L. Lazar et al.** : A Novel Loss-of-Function Mutation in GPR54/

KISS1R Leads to Hypogonadotropic Hypogonadism in a Highly Consanguineous Family. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, **96** : 536-545. – **25. Topaloglu A.K., F. Reimann, M. Guclu et al.** : TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. *Nat Genet* 2009, **41** : 354-358. – **26. Guran T., G. Tolhurst, A. Bereket et al.** : Hypogonadotropic hypogonadism due to a novel missense mutation in the first extracellular loop of the neurokinin B receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, **94** : 3633-3639. – **27. Young J, J. Bouligand, B. Francou et al.** : TAC3 and TACR3 defects cause hypothalamic congenital hypogonadotropic hypogonadism in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, **95** : 2287-2295. – **28 Topaloglu A.K.** : Neurokinin B signaling in puberty : human and animal studies. *Mol Cell Endocrinol* 2010, **324** : 64-69. – **29. Dodé C., J.P. Hardelin** : Kallmann syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009, **17** : 139-146. – **30. Dodé C., J. Leveilliers, J.M. Dupont et al.** : Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet* 2003, **33** : 463-465. – **31. Dodé C., L. Teixeira, J. Leveilliers et al.** : Kallmann syndrome : mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2. *PLoS Genet* 2006, **2** : e175. – **32. Falardeau J., W.C. Chung, A. Beenken et al.** : Decreased FGF8 signaling causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone in humans and mice. *J Clin Invest* 2008, **118** : 2822-2831. – **33. Trarbach EB, Abreu AP, Silveira LF et al.** : Nonsense mutations in FGF8 gene causing different degrees of human gonadotropin-releasing deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, **95** : 3491-3496. – **34. Jongmans M.C., C.M. van Ravenswaaij-Arts, N. Pitteloud et al.** : CHD7 mutations in patients initially diagnosed with Kallmann syndrome--the clinical overlap with CHARGE syndrome. *Clin Genet* 2009, **75** : 65-71. – **35. Kim H.G., J.W. Ahn, I. Kurth et al.** : WDR11, a WD protein that interacts with transcription factor EMX1, is mutated in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Am J Hum Genet* 2010, **87** : 465-479. – **36. Salenave S., P. Chanson, H. Bry et al.** : Kallmann's syndrome : a comparison of the reproductive phenotypes in men carrying KAL1 and FGFR1/KAL2 mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93** : 758-763. – **37. Meysing A.U., H. Kanasaki, G.Y. Bedecarrats et al.** : GNRHR mutations in a woman with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism highlight the differential sensitivity of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone to gonadotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89** : 3189-3198. – **38. K.A. Martin, J.E. Hall, J.M. Adams, W.F. Crowley Jr** : Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, **77** : 125-129. – **39. Agrawal R., C. West, G.S. Conway et al.** : Pregnancy after treatment with three recombinant gonadotropins. *Lancet* 1997, **349** (9044) : 29-30. – **40. Burgués S. and the Spanish Collaborative Group on Female Hypogonadotrophic Hypogonadism** : The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation : evidence from a multicentre study in Spain. *Hum Reprod* 2001, **16** : 2525-2532.

*TRENTE-DEUXIÈMES*  
*JOURNÉES NICOLAS GUÉRITÉE D'ENDOCRINOLOGIE*  
*ET MALADIES MÉTABOLIQUES*

SE TIENDRONT LES

**VENDREDI 23 ET SAMEDI 24 NOVEMBRE 2012**

au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères  
à Paris