



HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES

Référence : ANPGM_125
Page 1/10

Numéro de version : v1

	Nom	Hôpital	Date
Rédacteur(s)	Dr Catherine Dodé	Cochin, Paris	28/09/2015
Vérificateur(s)	Pr Jacques Young Pr Anne Mantel Pr Jean-Claude Carel Pr Nicolas de Roux Pr Michel Pugeat Pr Didier Dewailly	Le Kremlin Bicêtre Le Kremlin Bicêtre Robert Debré, Paris Robert Debré, Paris Hospices civils, Lyon Claude Huriez, Lille	octobre 2015 octobre 2015 octobre 2015 octobre 2015 octobre 201 octobre 2015
Filière	FIRENDO sous groupe reproduction		
14/Approbateur(s)	<u>Pour le CA de l'ANPGM :</u>		
	Benoit ARVEILER	CHU Bordeaux	08/11/2016
	Cécile ACQUAVIVA	CHU Lyon	
	Anne-Sophie LEBRE	CHU Reims	
	Pascale SAUGIER-VEBER	CHU Rouen	

HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES

Référence : ANPGM_125
Page 2/10

Numéro de version : v1

A. PRESENTATION CLINIQUE DES HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES

L'hypogonadisme hypogonadotrope congénital (HHC) également appelé déficit gonadotrope, est défini par des taux plasmatiques bas des stéroïdes sexuels associés à des taux bas des gonadotrophines hypophysaires hormones folliculostimulante (FSH) et lutéinisante (LH). La prévalence exacte est inconnue mais serait d'environ 1/8 000 chez le garçon et inférieure chez la fille. L'HHC peut être évoqué dès la naissance chez le garçon devant un micropénis souvent associé à une cryptorchidie, devant un retard pubertaire ou une absence complète de puberté à l'adolescence et devant une infertilité chez l'adulte. L'HHC est dit isolé (HHI) lorsque le déficit hormonal est restreint à l'axe gonadotrope. L'HHI est associé principalement à des défauts de sécrétion et/ou de signalisation de la GnRH.

Deux sous-types d'HHC sont décrits, une forme non syndromique : l'IHH et des formes syndromiques dont la plus fréquente est le syndrome de Kallmann (KS) qui associe l'HHC et une anosmie/ hyposmie due à un défaut de migration des neurones à GnRH au cours de l'embryogénèse résultant d'une hypoplasie des bulbes olfactifs et/ou des sillons olfactifs. Des signes cliniques associés à KS sont souvent présents associés à des mutations de certains gènes : -l'agénésie rénale (*KALI*) ou malformations rénales (*CHD7*), des fentes labiales et palatines (*FGFR1* et *CHD7*), une surdité (*SOX10* et *CHD7*), un retard de croissance et du développement (*CHD7*). L'hypogonadisme hypogonadotrope est également décrit dans d'autres syndromes neuronaux complexes qui font l'objet d'un autre arbre décisionnel.

Le diagnostic est réalisé en deux temps: un diagnostic clinique d'hypogonadisme avec évaluation du stade de Tanner chez les adolescents et un diagnostic biologique comprenant le dosage de la LH, de la FSH, des hormones stéroïdes, testostérone chez le garçon et estradiol chez la fille. La baisse de ces hormones permettra de retenir le diagnostic de déficit gonadotrope. Le bilan biologique de l'hypogonadisme peut être fait pendant l'enfance et l'adolescence, en prenant en compte la cinétique développementale de l'axe gonadotrope.

Dans un deuxième temps, l'examen clinique doit comporter la recherche d'une anosmie par l'identification d'anomalies des bulbes /ou des sillons olfactifs. Le bilan complémentaire comportera la recherche de signes associés dont une agénésie rénale, une surdité, des fentes labiales et ou palatines, des anomalies de développement des extrémités des membres.

Il existe une grande variabilité génétique et clinique (dans le cas de KS). Les gènes dont les mutations sont responsables d'IHH et KS connus à ce jour sont décrits dans les tableaux ci-dessous. Ces tableaux peuvent évoluer en fonction d'éventuels nouveaux gènes validés dans la littérature.

HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES

Référence : ANPGM_125
Page 3/10

Numéro de version : v1

Tableau 1. Gènes responsables d' hypogonadisme hypogonadotrope non syndromique
AR= autosomique récessif

Gene	<i>GNRHR</i>	<i>KISS1R</i> (récepteur des kisspeptins)	<i>TAC3/TACR3</i> (neurokinin B) (NKB)	<i>GNRH1</i>	<i>KISS1</i>
Mode de transmission	AR	AR	AR	AR	AR
Prévalence	5 à 10 %	1 à 5%	1 à 5%	1 à 5%	< 1%
Références	De Roux NEJM 1997	De Roux PNAS 2003	Topaloglu Nat Genet 2009	Bouligand NEJM 2009	Topaloglu NEJM 2012

HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES

Référence : ANPGM_125
Page 4/10

Numéro de version : v1

Tableau 2. Gènes responsables du syndrome de Kallmann

AR = autosomique récessif

AD= autosomique dominant

KS = Kallmann syndrome

Gene	<i>KAL1</i>	<i>FGFR1</i>	<i>PROKR2</i> <i>PROK2</i>	<i>FGF8</i>	<i>CHD7</i>	<i>WDR11</i>	<i>HS6ST1</i>	<i>SEMA3A</i>	<i>SOX10</i>	<i>FEZF1</i>
Mode de transmission	récessif lié à l'X	AD avec pénétrance incomplète	AR et digénique	?	<i>de novo</i> et AD	?	?	? et digénique	<i>de novo</i> et AD	AR
Phénotype	KS	KS	KS	KS	Obs. clinique syndrome CHARGE	KS	KS ?	KS	Obs. clinique Waardenburg syndrome	KS
OMIM	308700	136250	607002	600483	608892	614858	614880			
Prévalence	8% homme	10%	7% 2%	<1%	9%	<1%	<1%	6%	?	<1%
Référence	Legouis Cell 1991 Franco 1991 Nature	Dodé Nat Genetics 2003	Dodé PLoS genet 2006	Falardeau JCI 2008	Kim AJHG 2008	Kim Am J Hum Genet 2010	Tornberg PNAS 2011	Hanchate PLoS genet 2012 Young, Hum REprod 2012	Pingault AJHG 2013	Kote AMJH 2013

HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES

Référence : ANPGM_125
Page 5/10

Numéro de version : v1

Signes cliniques associés:										
-Mvts en miroir	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-Agénésie rénale	+++	-	-	-	+	-	-	-	-	-
-fente labiale et ou palatine	-	++++	-	++++	++	-	-	-	-	-
-Agénésie dentaire	+	+	-	++	-	-	-	-	-	-
- Surdité	?	-	-	-	++	-	-	-	++++	-
<u>Anomalies des extrémités</u>		++++								

Justification du diagnostic moléculaire par séquençage NGS:

-1- Connaître le génotype de l'ensemble de ces gènes d'un malade souhaitant une aide médicale à la procréation afin d'évaluer l'ensemble des risques à la descendance notamment des signes cliniques associés à KS qui peuvent, pour certains, être sévères.

-2- Il est dans certains cas difficile d'évaluer correctement le déficit olfactif malgré les progrès de l'imagerie et donc de savoir si le choix de la recherche de mutations doit être fait dans les gènes IHH ou KS.

-3-Au sein des formes syndromique (KS) et non syndromique, il existe une forte variabilité génétique (6 gènes responsables d'IHH et 10 de KS)

- 4- Les études génétiques ont montrées que chez certains patients HHI et KS (environ 5%) le mode de transmission des mutations peut-être digénique ou oligogénique notamment avec les gènes *GNRHR*, *TACR3*, *KISS1R*, *PROKR2*, *PROK2*, *SEMA3A*.

-5- Cet oligogénisme peut s'observer entres gènes HHI et KS.

-6- Prise en charge thérapeutique précoce durant la mini-puberté. Surveillance accrue au moment de la puberté chez les enfants mutés car des formes réversibles sont décrites.

En conclusion, une analyse génétique complète chez un patient HHI ou KS doit donc comporter la recherche de mutation dans l'ensemble des gènes connus à ce jour comme étant responsables d'hypogonadisme hypogonadotrope.

Cotations des analyses selon le RIHN

Forfait de séquençage haut débit (NGS) >20kb et < à 100kb (cas index) : **N351**

HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES

Référence : ANPGM_125
Page 6/10

Numéro de version : v1

Annexe 1 : Bibliographie

BOEHM U, BOULOUX P-M, DATTANI M, De ROUX N, DODE C, DUNKEL L, DWYER A, GIACOBINI P, HARDELIN J-P, JUUL A, MAGHNIE M, PITTELOU N, PREVOT V, RAIVIO T, TENA-SEMPERE M, QUINTON R, YOUNG J
European consensus statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment.
Nat Rev Endocrinol. 2015 Sep;**11(9):547-64.** doi: 10.1038/nrendo.2015.112. Epub 2015 Jul 21.

KOTAN LD, HUTCHINS BI, OZKAN Y, DEMIREL F, STONER H, CHENG PJ, ESEN I, GURBUZ F, BICAKCI YK, MENGEN E, YUKSEL B, WRAY S, TOPALOGLU AK.
Mutations in FEZF1 cause Kallmann syndrome.
Am J Hum Genet. 2014 Sep 4;**95(3):326-31.** doi: 10.1016/j.ajhg.2014.08.006.

PINGAULT V, BODEREAU V, BARAL V, MARCOS S, WATANABE Y, CHAOUI A, FOUVEAUT C, LEROY C, VÉRIER-MINE O, FRANCANNET C, DUPIN-DEGUINE D, ARCHAMBEAUD F, KURTZ FJ, YOUNG J, BERTHERAT J, MARLIN S, GOOSSENS M, HARDELIN JP, DODÉ C, BONDURAND N
Loss-of-Function Mutations in SOX10 Cause Kallmann Syndrome with Deafness.
Am J Hum Genet. 2013 May 2;**92(5):707-24.** doi: 10.1016/j.ajhg.2013.03.024.

HANCHATE N.K., GIACOBINI P, LHUILLIER P, PARKASH J, ESPY C, FOUVEAUT C, LEROY C, BARON S, CAMPAGNE C, COLLIER F, CRUAUDC, MEYER V, GARCÍA-PIÑEROA, DEWAILLY D, CORTET-RUDELLI C, GERSAK K, METZ C, CHABRIER G, PUGEAT M, YOUNG J, HARDELIN J-P, PREVOT V, DODÉ C
SEMA3A, a gene involved in axonal pathfinding, is mutated in some patients with Kallmann Syndrome.
PLoS Genet. 2012 Aug;**8(8):e1002896**

BOUVATTIER C, MAIONE L, BOULIGAND J, DODÉ C, GUIOCHON-MANTEL A, YOUNG J.
Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism.
Nat Rev Endocrinol. 2011 8: 172-182.

TORNBERG J, SYKIOTIS GP, KEEFE K, PLUMMER L, HOANG X, HALL JE, QUINTON R, SEMINARA SB, HUGHES V, VAN VLIET G, VAN UUM S, CROWLEY WF, HABUCHI H, KIMATA K, PITTELOU N, BÜLOW HE.
Heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 1, a gene involved in extracellular sugar modifications, is mutated in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism
Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Jul 12;**108(28):11524-9.** doi: 10.1073/pnas.1102284108. Epub 2011 Jun 23.

KIM HG, AHN JW, KURTH I, ULLMANN R, KIM HT, KULHARYA A, HA KS, ITOKAWA Y, MELICIANI I, WENZEL W, LEE D, ROSENBERGER G, OZATA M, BICK DP, SHERINS RJ, NAGASE T, TEKIN M, KIM SH, KIM CH, ROPERS HH, GUSELLA JF, KALSCHUEER V, CHOI CY, LAYMAN LC.
WDR11, a WD protein that interacts with transcription factor EMX1, is mutated in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome.
Am J Hum Genet. 2010 Oct 8;**87(4):465-79.** doi: 10.1016/j.ajhg.2010.08.018.

TOPALOGLU AK, REIMANN F, GUCLU M, YALIN AS, KOTAN LD, PORTER KM, SERIN A, MUNGAN NO, COOK JR, OZBEK MN, IMAMOGLU S, AKALIN NS, YUKSEL B, O'RAHILLY S, SEMPLE RK.
TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction.
Nat Genet. 2009 Mar;**41(3):354-8.** doi: 10.1038/ng.306. Epub 2008 Dec 11.

BOULIGAND J, GHERVAN C, TELLO JA, BRAILLY-TABARD S, SALENAVE S, CHANSON P, LOMBÈS M, MILLAR RP, GUIOCHON-MANTEL A, YOUNG J.
Isolated familial hypogonadotropic hypogonadism and a GNRH1 mutation.
N Engl J Med. 2009 Jun 25;**360(26):2742-8.** doi: 10.1056/NEJMoa0900136. Epub 2009 Jun 17.

HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES

Référence : ANPGM_125
Page 7/10

Numéro de version : v1

KIM HG, KURTH I, LAN F, MELICIANI I, WENZEL W, EOM SH, KANG GB, ROSENBERGER G, TEKIN M, OZATA M, BICK DP, SHERINS RJ, WALKER SL, SHI Y, GUSELLA JF, LAYMAN LC.

Mutations in CHD7, encoding a chromatin-remodeling protein, cause idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome.

Am J Hum Genet. 2008 Oct;83(4):511-9. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.09.005. Epub 2008

FALARDEAU J, CHUNG WC, BEENKEN A, RAIVIO T, PLUMMER L, SIDIS Y, JACOBSON-DICKMAN EE, ELISEENKOVA AV, MA J, DWYER A, QUINTON R, NA S, HALL JE, HUOT C, ALOIS N, PEARCE SH, COLE LW, HUGHES V, MOHAMMADI M, TSAI P, PITTELOUD N.

Decreased FGF8 signaling causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone in humans and mice.

J Clin Invest. 2008 Aug;118(8):2822-31. doi: 10.1172/JCI34538.

DODÉ C, TEIXEIRA L, LEVILLIERS J, FOUVEAUT C, BOUCHARD P, KOTTLER ML, LESPINASSE J, LIENHARDT-ROUSSIE A, MATHIEU M, MOERMAN A, MORGAN G, MURAT A, TOUBLANC JE, WOLCZYNSKI S, DELPECH M, PETIT C, YOUNG J, HARDELIN JP.

Kallmann syndrome: mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2.

PLoS Genet. 2006 Oct 20;2(10):e175.

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.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Sep 16;100(19):10972-6. Epub 2003 Aug 27.

DODE C., LEVILLIERS J., DUPONT J-M., De PAEPE A., LE DU N., SOUSSI-YANICOSTAS N., COIMBRA R.S., DELMAGHANI S., COMPAIN-NOUAILLE S., BAVEREL F., PECHEUX C., LE TESSIER D., CRUAUD C., DELPECH M., SPELEMAN F., AMALFITANO A., BACHELOT Y., BOUCHARD P., CABROL S., CAREL J-C., DELEMARRE-van de WAAL H., GOULET-SALMON B., KOTTLER M-L., RICHARD O., SANCHEZ-FRANCO F., SAURA R., YOUNG J., PETIT C., HARDELIN J-P.

Loss-of-function mutations in *FGFR1* cause autosomal dominant Kallmann syndrome.

Nat. Genet. 2003 33:463-465

DE ROUX N, YOUNG J, MISRAHI M, GENET R, CHANSON P, SCHAISON G, MILGROM E.

A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor.

N Engl J Med. 1997 Nov 27;337(22):1597-602. No abstract available.

LEGOUIS R, HARDELIN JP, LEVILLIERS J, CLAVERIE JM, COMPAIN S, WUNDERLE V, MILLASSEAU P, LE PASLIER D, COHEN D, CATERINA D, BOURGUELERET L, DELEMARE VAN DE WAAL, H, LUTFALLA G, WEISSENBACH J, PETIT C

The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules.

Cell. 1991 Oct 18;67(2):423-35.

FRANCO B, GUIOLI S, PRAGLIOLA A, INCERTI B, BARDONI B, TONLORENZI R, CARROZZO R, MAESTRINI E, PIERETTI M, TAILLON-MILLER P, BROWN CJ, WILLARD HF, LAWRENCE C, GRAZIELLA PERSICO M, CAMERINO G, BALLABIO A.

A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules.

Nature. 1991 Oct 10;353(6344):529-36.

HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES

Référence : ANPGM_125
Page 8/10

Numéro de version : v1

Annexe 2: Fiche clinique (exemple de fiche ci-dessous)

Identité du sujet prélevé (étiquette)	Nom du médecin prescripteur : <i>écrire lisiblement</i>	Hôpital :	Préleveur :
Nom :	Service :
Prénom :	Téléphone :	Adresse :	Tél :
Nom de naissance :	Signature (obligatoire) :	Ville :	Date :/...../.....
Date de naissance :/...../.....		Date d'envoi :/...../.....	Heure :
Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F			

Feuille de prescription : Recherche de mutation responsable d'hypogonadisme hypogonadotrope

Sujet prélevé : <input type="radio"/> Atteint <input type="radio"/> Non atteint	Famille/cas index connu ?
Histoire familiale : <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui, dans notre laboratoire
(si oui joindre une copie de l'arbre généalogique)	Nom et prénom du cas index :
Consanguinité : <input type="radio"/> Oui (préciser sur l'arbre) <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Sans objet	<input type="radio"/> Oui, dans un autre laboratoire (joindre une copie du résultat)
	<input type="radio"/> Non

Signes d'hypogonadisme (avant traitement éventuel) :

- Micropénis :
- Cryptorchidie :
- Existence d'une puberté spontanée : A quel âge :
- Existence d'une descendance :
- Autres signes :

Troubles de l'olfaction :

- Anosmie :
 - Hyposmie :
- Préciser le mode d'exploration : interrogatoire : olfactométrie : IRM des bulbes olfactifs :

Dosages hormonaux sanguins

- Dosage {
 - des œstrogènes (♀) (préciser la période du cycle menstruel) :
 - de la testostérone (♂) :
 - Nombre de dosages effectués :
 - Valeur pour chaque :
 - Norme du laboratoire :
- Dosage de la LH de base : Nombre de dosages effectués :
 - Valeur pour chaque :
 - Norme du laboratoire :

HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES

Référence : **ANPGM_125**
Page 9/10

Numéro de version : **v1**

- Dosage de la FSH de base : Nombre de dosages effectués :
 Valeur pour chaque :
 Norme du laboratoire :

Signes associés :

- Ichtyose : Taux de stéroïde sulfatase :
- Agénésie rénale unilatérale (échographie abdominale systématique)
- Autres signes rénaux (préciser) :
- Fente labiale, palatine ou palais ogival (préciser) :
- Agénésie dentaire (compter les dents) : préciser la ou les dents manquantes
- Syncinésies d'imitation des membres supérieurs (= mouvements en miroir) :
- Baisse de l'acuité auditive (audiogramme souhaitable) (préciser) :
- Agénésie des canaux semi-circulaires de l'oreille interne (scanner ou IRM) :
- Syndrome cérébelleux :
- Pied creux :
- Anomalie de l'oculo-motricité (préciser) :
- Ptosis palpébral :
- Colobome :
- Nystagmus (préciser) :
- Anomalies de l'attention visuelle :
- Troubles du sommeil (préciser) :
- Troubles du comportement alimentaire (préciser) :
- Epilepsie :
- Hypopigmentation peau, cheveux, iris ... (préciser) :
- Autre anomalie (préciser) :

ENQUETE FAMILIALE :

- 1) Existe-t-il une consanguinité entre les parents (à dessiner sur l'arbre généalogique) :
- 2) Nombre de frères : Préciser leur âge :
- 3) Nombre de sœurs : Préciser leur âge :
- 4) Le père présente-t-il des signes d'hypogonadisme : hyposmie ou anosmie:
- 5) La mère présente-t-elle des signes d'hypogonadisme : hyposmie ou anosmie :
- 6) Mêmes questions pour les frères, sœurs, oncles, tantes, cousins, cousines du côté paternel ou du côté maternel :
- 7) Préciser l'existence éventuelle d'autres anomalies cliniques (voir liste ci-dessus) chez les autres membres de la famille

IMPORTANT : Rechercher avec un soin particulier la notion de défaut d'odorat car l'anosmie n'est jamais mentionnée spontanément.

Dessinez ci-dessous un arbre généalogique. Indiquer les sujets atteints (en précisant s'ils présentent des signes d'hypogonadisme et/ou un défaut d'odorat



HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES

Référence : **ANPGM_125**
Page 10/10

Numéro de version : **v1**

ANNEXE 3 : LABORATOIRES EFFECTUANT LE DIAGNOSTIC MOLECULAIRE

Dr Catherine DODE
Laboratoire de Biochimie et Génétique Moléculaire
Bâtiment Jean Dausset
Hôpital Cochin
27, rue du faubourg Saint-Jacques
75014 Paris
catherine.dode@aphp.fr

Pr Anne MANTEL, Dr Jérôme BOULIGAND
Laboratoire de Génétique Moléculaire
Secteur Paul Broca
Hôpital Bicêtre
78, rue du Général Leclerc
94275 Le Kremlin Bicêtre
anne.mantel@aphp.fr; jerome.bouligand@aphp.fr

Pr Nicolas de ROUX
Laboratoire de Biochimie
Hôpital Robert Debré
48, boulevard Sérurier
75019 Paris
nicolas.deroux@aphp.fr