

Hypogonadisme

HYPOGONADISME MASCULIN :

I. Définition :

Un syndrome clinique résultant de l'incapacité des testicules à produire des taux physiologiques de testostérone (insuffisance androgénique) et, dans certains cas, de spermatozoïdes (infertilité) en raison d'une perturbation survenue à un ou plusieurs niveaux de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire.

L'insuffisance androgénique peut être de type :

- **Primaire** (atteinte des testicules) : hypogonadisme hypergonadotrophique.
- **Secondaire** (atteinte de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique) : hypogonadisme hypogonadotrophique
- Associer les deux types.

II. Physiologie testiculaire :

Le testicule a une double fonction :

- Endocrine : responsable de la synthèse de la testostérone
- Exocrine : responsable de la spermatogénèse

Ces deux fonctions sont assurées par des compartiments distincts :

- Cellules de Leydig : synthèse de testostérone
- Tubes séminifères : spermatogénèse

Rôle de la testostérone :

♦ Pendant la vie fœtale :

La testostérone est responsable du développement des canaux de Wolff et de la différenciation des OGE

♦ Pendant la puberté :

- Développement des OGE : augmentation de la taille du pénis ; le scrotum devient pigmenté et plissé
- Les glandes sexuelles accessoires : prostate et vésicules séminales deviennent matures et débutent leurs sécrétion
- Développement du système pileux : apparition de la pilosité pubienne axillaire et faciale
- En synergie avec la GH, la testostérone est responsable de la poussé de croissance pubertaire
- En modulant les fonctions sertolienne, elle stimule la FSH elle initie la spermatogénèse
- Une action anabolique avec le développement de la force musculaire.

Fonction testiculaire exocrine : spermatogénèse

C'est un processus comprenant schématiquement 3 phases :

- a. Le renouvellement des cellules souches (spermatogonies A)
- b. La prolifération et la différenciation des cellules germinales (spermatogonies A)
- c. La spermatogénèse différenciation des spermatides immatures en spermatozoïdes

La fonction testiculaire nécessite l'intégrité de la fonction hypothalamo-testiculaire, Le GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) d'origine hypothalamique est sécrétée de manière Pulsatile toutes les 90 minutes. Il induit la libération de la LH et de la FSH. La LH se lie à son récepteur situé sur la membrane des cellules de Leydig et stimule la sécrétion de testostérone. La FSH se lie à son récepteur situé sur la membrane des cellules de Sertoli.

III. Puberté normale chez le garçon :

La puberté correspond à la maturation rapide de la fonction hypothalamo-hypophyso-gonadique, aboutissant au développement complet des caractères sexuels, à l'acquisition de la taille définitive, de la fonction de reproduction, et de la fertilité.

La maturation pubertaire est contrôlée par des facteurs neuroendocriniens et endocriniens.

Le déclenchement de la puberté est caractérisé par la réactivation de la fonction gonadotrope après la période de quiescence de cette fonction en post-natal et tout au long de l'enfance : la sécrétion pulsatile de LH-RH va entraîner une sécrétion accrue et pulsatile de LH et FSH, aboutissant à une augmentation de la production de stéroïdes gonadiques : testostérone chez le garçon.

La puberté est cotée selon les stades de Tanner, du stade 1 (impubère), au stade 5 (puberté achevée).

Sont cotés la taille des testicules (L x l, ou volume), la taille de la verge (L x l), la pilosité pubienne (P1 à P5) et axillaire (A1 à A5).

- Le 1er signe de puberté est l'augmentation de volume testiculaire. Il se produit en moyenne vers l'âge de 12-13 ans (limites physiologiques 9 ans à 14 ans, incluant 95% des garçons). Le volume testiculaire devient ≥ 4 ml ou si on mesure la plus grande longueur $\geq 2,5$ cm. Le début de la puberté se situe pour un âge osseux de 13 ans (12 - 14 ans), correspondant grossièrement à l'apparition du sésamoïde du pouce.
- La pilosité pubienne apparaît 6 mois plus tard, elle évolue en 2-3 ans.
- Les autres changements pubertaires sont l'augmentation de taille de la verge, l'apparition d'une pilosité faciale et corporelle, la mue de la voix. Une gynécomastie discrète, physiologique, est présente chez 1/3 des garçons.
- Le développement pubertaire s'associe à un pic de croissance statural amenant les garçons à une taille moyenne de 175 cm.

<p>P1 : Absence de pilosité.</p> <p>P2 : Quelques poils longs sur le pubis.</p> <p>P3 : Pilosité pubienne au-dessus de la symphyse.</p> <p>P4 : Pilosité pubienne fournie.</p> <p>P5 : La pilosité s'étend à la racine de la cuisse et s'allonge vers l'ombilic chez le garçon.</p>	
<p>G1 : Testicules et verge de taille infantile.</p> <p>G2 : Augmentation du volume testiculaire de 4 à 6 ml (L 25 à 30 mm)</p> <p>G3 : Continuation de l'accroissement testiculaire de 6 à 12 ml (L 30–40 mm) Accroissement de la verge.</p> <p>G4 : Accroissement testiculaire de 12 à 16 ml (L 40–50 mm) et de la verge</p> <p>G5 : Morphologie adulte.</p>	

IV. Etiologies :

H. Hypergonadotrophique congénital	H. Hypergonadotrophique acquis
<ul style="list-style-type: none"> – Dysgénésie gonadique, avec anomalie chromosomique : Sd de Klinefelter 47 – Autres déficits gonadiques primaires 	<ul style="list-style-type: none"> – Castration traumatique ou chirurgicale – Post infectieux (oreillons, rare) – Chimiothérapie – radiothérapie
H. Hypogonadotrophique congénital	H. Hypogonadotrophique acquis
<ul style="list-style-type: none"> – Insuffisance gonadotrope isolée (familial ou sporadique) : <ul style="list-style-type: none"> ▫ avec anosmie (syndrome de Kallmann) ▫ sans anosmie – Dans le cadre d'un syndrome malformatif ou génétique : Sd Prader-Willi... – Dans le cadre d'une atteinte hypophysaire plus étendue (autres déficits associés) : Interruption de tige pituitaire, dysplasie septo-optique 	<ul style="list-style-type: none"> – Tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire (craniopharyngiome) – Post traumatique cérébral (y compris neuro-chirurgical) – Post-radiothérapie encéphalique

- **Hypogonadisme Hypogonadotrope fonctionnel :**
 - Maladie chronique (atteinte cardiorespiratoire, néphropathie...)
 - Anorexie, malnutrition ou malabsorption (maladie coéliquaue...)
 - Athlétisme et danse (> 15 heures /semaine)
 - Maladies endocriniennes (hypothyroïdie, hypercorticisme)
- **Retard pubertaire simple**

A. Le syndrome de Klinefelter :

Le plus fréquent ; touche 1,6 garçon/1000.

Il n'entraîne pas de retard pubertaire, mais une puberté traînante, avec une absence de développement pubertaire complet.

La morphologie est eunuchoïde, une gynécomastie.

La pilosité pubienne et axillaire se développe, la verge s'allonge, mais les testicules ne dépassent pas 35mm de longueur.

Le QI global est proche de la normal, avec souvent un déficit dans le domaine verbal.

Le caryotype le plus fréquent est 47XXY, plus rarement 48 XXXY, 49 XXXXY, 48 XXYY (dans ces derniers cas, l'atteinte mentale est plus sévère).

B. Syndrome de Kallmann :

La cause la plus fréquente de déficit gonadotrope congénital chez l'homme l'association d'un déficit gonadotrope congénital et d'une anosmie

- **CDD :**

- ♦ un impubérisme (majorité des cas)
- ♦ un micropénis et/ou une cryptorchidie ou d'une anosmie (+ rarement)
- ♦ Il peut s'accompagner d'autres anomalies neurologiques et malformations : agénésie rénale, agénésie dentaire, surdité, agénésie des canaux différents.

- **Pathogénie :**

C'est un défaut de migration des neurones à GnRH et des neurones de la placode olfactive (lieu d'origine)   travers la lame criblée de l'ethmo ide vers le cerveau.

- **Mode transmission :**

Dans les formes familiales ce syndrome est transmis soit sur le mode autosomique dominant, soit autosomique récessif ; soit lié à l'X

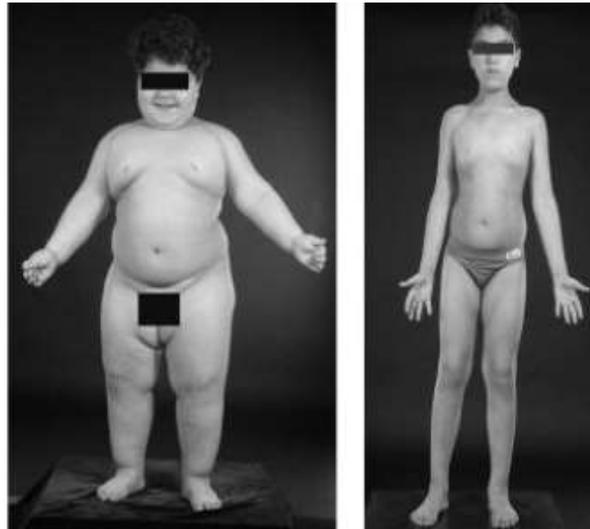
- **Diagnostic :**

L'IRM hypophysaire peut révéler une Aplasie ou hypoplasie des bulbes olfactifs

C. Syndrome malformatif ou génétique :

- ❖ **Syndrome de Prader Willi :** associe à l'hypogonadisme une ob sitt , un retard mental, une petite taille avec acromicrie et un micro pénis
- ❖ **Syndrome de Bardet Biedl :** associe à l'hypogonadisme une ob sitt , une rétinite pigmentaire, un retard mental, une polydactylie et une atteinte rénale
- ❖ **Syndrome de Laurence Moon :** associe à l'hypogonadisme une rétinite pigmentaire, un retard mental, une para parésie spastique et une ataxie cérébelleuse





V. Démarche diagnostique :

1ere étape : savoir si le retard pubertaire correspond bien aux critères définis pour l'âge.

♦ Interrogatoire et examen clinique :

Les ATCD personnels :

- Les affections chroniques et leurs traitements
- une cryptorchidie ou d'un micropénis : oriente vers une insuffisance gonadotrope.

Rechercher des signes fonctionnels :

- Trouble de l'alimentation (anorexie)
- Troubles digestifs : douleurs abdominales, diarrhée, constipation
- Frilosité
- Nycturie ou polyuro-polydipsie
- Céphalées, vomissements
- Troubles neurologiques (troubles visuels)
- Etat psychologique et affectif

Relever les tailles familiales et pubertés familiales :

Puberté du père

Faire préciser s'il y a lieu l'âge d'apparition : de l'augmentation de volume des testicules (chez le garçon, souvent très difficile), de la pilosité pubienne

Coter très précisément le stade pubertaire.

Mesure la longueur et la largeur des testicules, leur volume par comparaison à un orchidomètre (collier comportant plusieurs ovoïdes de volume différent reflétant le développement testiculaire pubertaire),

On mesure la longueur et la largeur de la verge, et on cote la pilosité pubienne et axillaire : A1 (absence de pilosité) à A5, P1 à P5, Verge L x l, TD L x l, TG L x l.

Faire la courbe de croissance (poids et taille).

L'examen clinique doit rechercher les signes évoquant une pathologie en cours d'évolution :

- Pathologie cardiorespiratoire, nutritionnelle, psychique, rénale...
- Anomalies dysmorphique
- Notion d'anosmie évoquant sd Kallmann–De Morsier.
- Examen neurologique

♦ **Exploration paraclinique** :

- ♦ **Age osseux** : radiographie main et poignet gauche permet d'apprécier la maturation globale de l'organisme, et d'interpréter les résultats des dosages des gonadotrophines hypophysaires FSH et LH.
 - AO <13 ans, des valeurs basses de FSH et LH peuvent correspondre à un retard pubertaire simple (cas le plus fréquent) ou à un déficit gonadotrope.
 - En revanche, si les gonadotrophines sont basses alors que l'âge osseux a dépassé 13 ans, le diagnostic de déficit gonadotrope est probable, puisque la puberté se produit physiologiquement à ces âges osseux
- ♦ **Bilan hormonal** :
 - De base : FSH, LH, E2, PROLACTINE, TESTOSTERONE
 - Dynamique : test de stimulation au LHRH sur FSH–LH, test aux gonadotrophines chorioniques
 - Testostérone bas avec des gonadotrophines normales ou ↓ :
H. Hypogonadotrophique
 - Testostérone est bas ou dans les limites de la normale avec des gonadotrophines élevées : H. Hypergonadotrophique (origine testiculaire)
- ♦ **Caryotype** : essentiellement dans les hypogonadismes hypergonadotropes
- ♦ **Bilan morphologique** :
 - Echographie pelvienne : permet de dépister les signes échographiques de début de puberté
 - IRM hypophysaire : essentielle dans les hypogonadisme hypogonadotrophiques à la recherche d'anomalies de la région hypothalamohypophysaire (tumeur hypophysaire, maladie infiltrative ou une hypoplasie des bulbes olfactifs)
- ♦ **Bilan ophtalmologique** : à la recherche d'un retentissement ophtalmologique d'une tumeur hypophysaire.
- ♦ **Exploration fonctionnelle** : Spermogramme.

VI. Traitement :

Buts du traitement :

- ✓ Se rapprocher d'un développement pubertaire normal.
- ✓ Prévenir les complications métaboliques liées à l'hypogonadisme (Dyslipidémie, diabète)
- ✓ Prévenir l'ostéoporose

En période néonatale :

Une androgénothérapie peut être utilisée pour le traitement du micropénis : quatre injections par voie intramusculaire d'énanthate de testostérone à 15 jours d'intervalles, à la posologie de 100 mg/m² par injection.

À l'adolescence :

L'induction pubertaire débute à l'âge normal de la puberté soit un âge osseux de 12 ans par de la testostérone (enanthate de testostérone) 25 mg tous les 15 jours puis une augmentation progressive après 2 ans jusqu'à une dose adulte de 250 mg toutes les 3 semaines

Si désir fertilité :

Pompe à LHRH ou FSH et LH

HYPOGONADISME FÉMININ :**I. L'axe gonadotrope chez la femme :**

Détermination et différenciation du sexe féminin :

1. Etablissement du sexe génétique :

Au moment de la fécondation l'association d'un ovocyte maternel (22X) et d'un spermatozoïde paternel (22X) va donner un œuf homogamétique 46XX (de sexe génétique féminin)

2. Mise en place du sexe gonadique :

Le déterminisme gonadique a lieu pendant la 8^{ème} semaine pour l'ovaire

3. Phase hormonale :

La régression des canaux de Wolff développement des canaux de Muller

L'ovaire assure chez la femme la fonction de reproduction, celle-ci est cyclique

L'ovaire est formé de 02 zones bien distinctes :

- ♦ La médullaire : elle contient des vaisseaux sanguins, lymphatiques et des reliquats embryonnaires
- ♦ La corticale : constituée de follicules, corps jaune, et d'un stroma.

L'ovaire assure une double fonction : endocrine et exocrine

a. Fonction exocrine :

Après une phase de multiplication des ovogonies qui débute dès le 2^{ème} mois de vie fœtale; l'ovaire embryonnaire contient 6-7 millions de follicules primordiaux qui subiront une dégénérescence massive ne laissant que 1-2 millions follicules primordiaux à la naissance

A la puberté, seuls 300-500000 follicules demeurent, ainsi seules 400-500 follicules subiront un développement complet jusqu'à l'ovulation

La folliculogénèse se déroule en plusieurs phases : recrutement... sélection... dominance

b. Fonction endocrine :

Un cycle débute le 1er jour des règles. Sa durée moyenne est de 28 jours mais peut être plus long ou court selon les femmes. Il se divise en 2 phases :

- Une phase folliculaire, avant l'ovulation
- Une phase lutéale, après l'ovulation.

► La phase folliculaire :

La 1ere phase d'un cycle, dure une quinzaine de jours, pendant lesquels les estrogènes sont produits par les follicules. Ces estrogènes servent à stimuler l'endomètre et à la production de la glaire cervicale produite par le col de l'utérus. Un seul follicule finit sa croissance et arrive à maturité, le follicule de De Graaf, les autres follicules en développement meurent. L'ovulation correspond à l'expulsion de l'ovule en dehors de l'ovaire, dans la trompe. Elle a lieu au 14^{ème} jour du cycle.

► La phase lutéale :

L'ovaire entre dans une 2^{ème} phase ; le follicule se transforme en corps jaune, qui produit de la progestérone, et prépare ainsi l'utérus à accueillir l'embryon pour la nidation. S'il n'y a pas de fécondation, le corps jaune disparaît et la muqueuse de l'utérus se détache, ce qui provoque les règles. Le 1er jour des règles marque le début d'un nouveau cycle.

II. Puberté normale chez la fille :

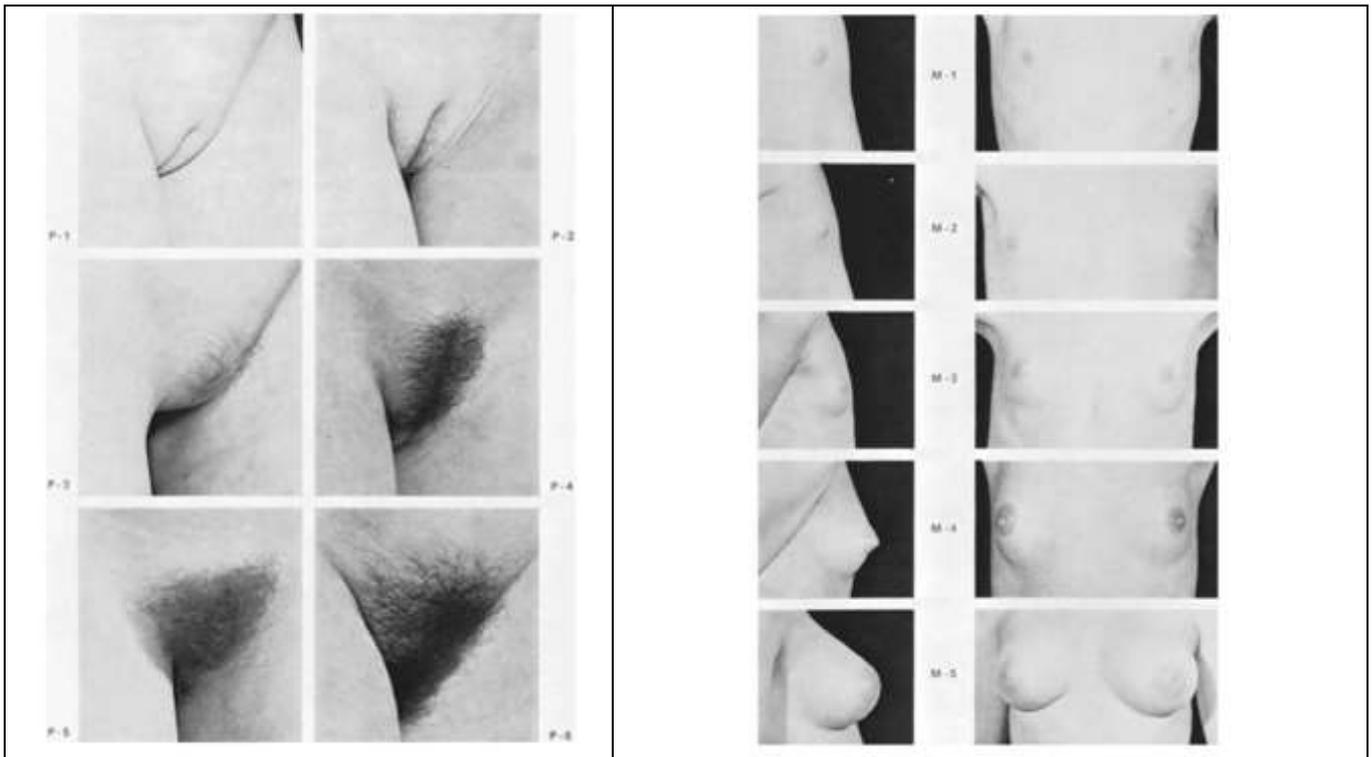
Les 1ere manifestations pubertaires : développement des glandes mammaires, en moyenne à partir de 10,5 / 11 ans (limites physiologiques 8 à 13 ans, incluant 95% des filles) pour un âge osseux de 11 ans (sésamoïde du pouce).

La pilosité pubienne apparaît 0–6 mois plus tard

Les autres changements pubertaires : la modification de la région vulvaire, le développement de l'utérus (visible sur une échographie pelvienne), l'apparition des premières règles (en moyenne 2 ans après le début pubertaire, vers 13 ans), et l'apparition d'une pilosité axillaire.

Le développement pubertaire s'associe à un pic de croissance statural amenant les filles à une taille moyenne de 163 cm.

<p>P1 : Absence de pilosité.</p> <p>P2 : Quelques poils longs sur le pubis.</p> <p>P3 : Pilosité pubienne au-dessus de la symphyse.</p> <p>P4 : Pilosité pubienne fournie.</p> <p>P5 : La pilosité s'étend à la racine de la cuisse</p>	<p>S1 : Absence de développement mammaire.</p> <p>S2 : Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole.</p> <p>S3 : La glande mammaire dépasse la surface de l'aréole</p> <p>S4 : Développement maximum du sein (apparition d'un sillon sous mammaire). Saillie de l'aréole et du mamelon sur la glande.</p> <p>S5 : Aspect adulte, disparition de la saillie de l'aréole.</p>
--	--



III. Etiologies :

Hypogonadismes féminins hypogonadotrophiques :

► Congénitaux :

1) **Syndrome de Kallman** : beaucoup plus rare que chez les garçons 1/150 000.

Hypogonadisme hypogonadotrophique avec anosmie.

La pathogénie et le diagnostic sont les mêmes que chez le garçon

2) **Causes rares** :

- Anomalie du développement hypothalamo–hypophysaire associée à d'autres déficits antéhypophysaires
- Hypogonadisme associé à d'autres endocrinopathies : anomalies de la régulation de l'axe gonadotrope

► Acquis :

- Craniopharyngiome.
- Tumeurs plus rares : germinome adénomes hypophysaires
- Fonctionnelles : maladie chronique, anorexie mentale, grandes

Hypogonadismes féminins hypergonadotrophiques :

❖ **Syndrome de Turner (45X0)** :

Fréquence : 1/3000.

Clinique :

- A la naissance : petite taille du Nouveau-né, lymphœdème des extrémités (dos, mains et des pieds) de régression spontanée vers l'âge de 2ans, hyperlaxité ligamentaire, cou palmé.

● Jusqu'à la puberté :

Nanisme +++ la taille de naissance est basse, et la vitesse de croissance ralentie
anomalies somatiques morphologiques :

▫ Au niveau du visage :

Visage arrondi ou triangulaire, yeux écartés, ptosis des paupières, cou court, oreilles décollées avec une implantation basse, otites à répétition source de surdité, ogive palatine, implantation basse des cheveux.

▫ Au niveau du thorax :

- Thorax en bouclier.
- Ecartement anormal des mamelons.

▫ Au niveau des membres supérieurs :

Cubitus valgus bilatérale, mains épaisses souvent œdémateuses, brièveté du 4^{ème} métacarpien, dysplasies inguinales.

▫ Au niveau des membres inférieurs :

Genu valgus, œdèmes des membres inférieurs.

▫ Anomalies viscérales :

- Malformations cardiaques : coarctation de l'aorte dans 50 % des cas, atrésie aortique, insuffisance aortique, risque dissection aortique.
- Malformations rénales : reins en fer à cheval, hypoplasie rénale, rein unique.
- Troubles auditifs, hypoacousie de perception.



● Après la puberté :

- ◆ Anomalies sexuelles : il existe une aménorrhée primaire, on note également un impubérisme avec développement insuffisant des organes génitaux.
- ◆ Pathologies auto-immunes : atteinte thyroïdienne fréquentes Hashimoto, Basedow, vitiligo, alopecie

Diagnostic :

La recherche du corpuscule de Barr : le plus souvent négatif, c'est un test de dépistage rapide.

- ◆ **Le caryotype :** c'est le seul examen de certitude du syndrome de Turner

La formule 45X0 est la plus fréquente, dans 10% des cas une mosaïque est retrouvée

- ◆ **Exploration ovarienne :**

- Echographie pelvienne : petits ovaires, pas de follicules.
- Coéloscopie : ovaires en bandelettes, utérus hypoplasique, trompes fines.

Il faut toujours faire le bilan des malformations rénales et cardiaques.

❖ **Autres causes rares :**

- Radiothérapie (ovaires).
- Chimiothérapie.
- Ovarite auto-immunes.

IV. Démarche diagnostique :**1) Interrogatoire et examen clinique :**

- ♦ Relever les tailles familiales et pubertés familiales : ménarche de la mère,
- ♦ Faire préciser s'il a eu lieu : apparition de la poussée mammaire, de la pilosité pubienne
- ♦ Coter très précisément le stade pubertaire :
Mesure du diamètre de la glande mammaire, l'oestrogénisation de l'aréole, on cote la pilosité pubienne et axillaire, la présence ou non de perte blanches ou de menstruations, l'âge de la ménarche, la date des dernières règles s'il y a lieu, et leur régularité : A1 (absence de pilosité) à A5, P1 à P5, S1 (pas de développement mammaire) à S5, R0 ou R1
- ♦ Faire la courbe de croissance (poids et taille).
- ♦ L'examen clinique doit rechercher les signes évoquant une pathologie en cours d'évolution :
 - Pathologie cardiorespiratoire, nutritionnelle, psychique, rénale...
 - Anomalies dysmorphique
 - Notion d'anosmie évoquant Sd Kallmann-De Morsier.
 - Examen neurologique

2) Exploration paraclinique :

- ♦ **Age osseux** : radiographie main et poignet gauche
 - AO inférieur à 11 ans, des valeurs basses de FSH et LH peuvent correspondre à un retard pubertaire simple (cas le plus fréquent) ou à un déficit gonadotrope.
 - AO dépasse 11ans et les gonadotrophines sont basses alors, le diagnostic de déficit gonadotrope est probable
- ♦ **Bilan hormonal** : Le taux d'œstradiol est bas, le taux de FSH LH oriente le diagnostic
 - FSH LH élevés : hypogonadismes hypergonadotrope
 - FSH LH basses ou normales : hypogonadismes hypogonadotrope
- ♦ **Caryotype** : essentiellement dans les hypogonadismes hypergonadotrope, un diagnostic de syndrome de Turner
- ♦ **Bilan morphologique** :
 - Echographie pelvienne : permet de dépister les signes échographiques de début de puberté et d'apprécier les signes d'imprégnation ostrogénique

- IRM hypophysaire : essentielle dans les hypogonadisme hypogonadotrophique à la recherche d'anomalies de la région hypothalamohypophysaire (tumeur hypophysaire, maladie infiltrative ou une hypoplasie des bulbes olfactifs)
- ♦ **Bilan ophtalmologique** : à la recherche d'un retentissement ophtalmologique d'une tumeur hypophysaire.

V. Traitement :

Buts du traitement :

- ✓ Développement des caractères sexuels secondaires.
- ✓ Amélioration de la croissance.
- ✓ Constitution de la masse osseuse.

À l'adolescence :

- ♦ L'induction pubertaire débute à l'âge normal de la puberté soit un âge osseux de 11 ans, par de faible dose de 17β œstradiol ($2 \mu\text{g/j}$, soit un $1/10^{\text{ème}}$ de la dose substitutive adulte),
- ♦ Progressivement augmentée généralement après deux ans de développement mammaire,
- ♦ L'ajout de progestatif au bout de deux ans de traitement (quand l'âge osseux est supérieur à 13 ans) permet l'obtention de cycles menstruels.

À l'âge adulte :

Le traitement de référence reste la supplémentation par oestroprogestatifs

Si il existe un désir de fertilité : un traitement par pompe à LHRH ou HCG HMG sera débuté