

Ce que vous devez savoir sur les hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux (HHC) et le syndrome de Kallmann (SK)

Qu'est ce que l'HHC ?

L'HHC est une maladie qui résulte souvent d'un déficit en GnRH (gonadotropin releasing hormone). Lorsque l'HHC est associé à une diminution de la perception des odeurs on parle de syndrome olfacto-génital ou syndrome de Kallmann (SK).

Quels sont les effets de la GnRH?

1. La GnRH est une neuro-hormone essentielle pour le développement sexuel, la puberté et la fertilité. La GnRH est libérée par l'hypothalamus, une petite glande située à la base du cerveau et qui contrôle toute une série de fonctions essentielles à l'organisme.

2. La GnRH agit directement sur l'hypophyse, une glande située juste en dessous de l'hypothalamus, de la taille d'un petit pois, en stimulant la sécrétion de deux hormones: la LH (hormone lutéinisante) et la FSH (hormone folliculo stimulante).

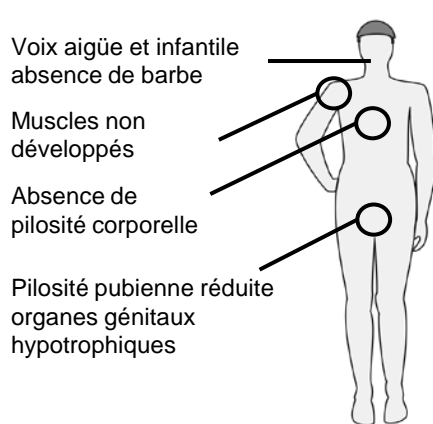
1. La LH et la FSH sont des hormones essentielles pour la puberté et la fertilité:
 - Chez l'homme: La LH et la FSH stimulent la production de testostérone et de spermatozoïdes par les testicules.
 - Chez la femme: la LH et la FSH stimulent la production ovarienne d'estradiol et de progesterone, deux hormones qui sont essentielles pour la puberté, les cycles menstruels et la fertilité.

Que se passe-t-il en l'absence de GnRH ?

Un déficit partiel ou complet en GnRH induit une diminution du taux de LH et de FSH. La résultante est une absence de puberté et une infertilité (voir figure ci-dessous). Ceci veut dire:

- Chez l'homme: 1) l'absence de croissance des testicules , 2) la non production de testostérone, et 3) l'incapacité à produire des spermatozoïdes.
- Chez la femme: 1) L'infertilité et l'absence d'ovulation - les follicules sont présents mais ne se développent pas et ne libèrent pas d'ovocyte, 2) L'estradiol et la progestérone ne sont pas ou peu produites, et 3) Il n'y a pas de cycle menstruel (pas de règles).

Manifestations de l'absence de développement pubertaire chez les adolescents

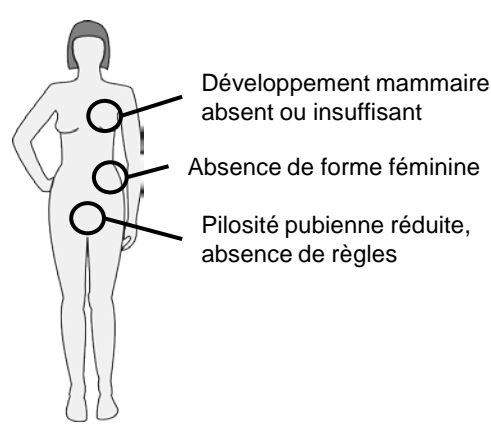


Voix aigüe et infantile
absence de barbe

Muscles non développés

Absence de pilosité corporelle

Pilosité pubienne réduite
organes génitaux hypotrophiques



Développement mammaire absent ou insuffisant

Absence de forme féminine

Pilosité pubienne réduite,
absence de règles

Des signes d'HHC peuvent être présent à la naissance (d'où le terme congénital) mais le diagnostic est souvent fait chez l'adolescent ou chez le sujet jeune.

Qui est atteint ?

Aussi bien les hommes que les femmes. L'HHC est plus souvent diagnostiqué chez les hommes. La raison n'en est pas claire, mais il est possible que chez un nombre important de femmes atteintes d'HHC le diagnostic ne soit pas fait et qu'un simple traitement par pilule contraceptive soit proposé par le gynécologue « pour régulariser les règles ». Chez un certain nombre de patients le diagnostic ne sera pas fait, car ils n'auront jamais vu un spécialiste de cette maladie.



Combien de personnes en sont atteintes ?

L'HHC est une maladie rare, une estimation fiable est donc difficile. On pense que la fréquence de l'HHC est comprise entre 1/4'000 et 1/10'000 personnes. Ceci veut dire que le nombre total de patients HHC en Europe pourrait être de l'ordre de 74'000 et remplir un grand stade olympique.



L'HHC est-il héréditaire ?

L'HHC est fréquemment héréditaire. Ceci veut dire qu'il peut être **transmis** à la descendance et que dans certaines familles plusieurs générations sont touchées. Dans certains cas il n'y a pas d'histoire familiale apparente. Une cause génétique peut actuellement être identifiée dans près de la moitié des cas. Des recherches sont en cours pour découvrir les causes génétiques pour les autres patients. Dans de nombreux cas il est difficile de déterminer de façon fiable si un patient donné va transmettre la maladie à ses enfants.

Chez la moitié des patients HHC une cause génétique est connue, pas chez l'autre moitié



L'HHC et le SK sont génétiquement complexes car ils résultent parfois de la combinaison de mutations sur plusieurs gènes différents chez un patient donné. En dehors des cas provoqués par des mutations de *KAL1/ANOS1*, la prévision d'une transmission de la maladie aux enfants est difficile. Des recherches sont donc encore nécessaires pour mieux comprendre les bases génétiques de cette maladie et pour établir des tests diagnostiques encore plus fiables.

Comment le HHC est-il diagnostiqué ?

Le HHC est souvent difficile à diagnostiquer car la puberté normale s'étend sur une longue période. Il est donc parfois difficile de dire si une puberté est simplement retardée (mais sera normale), ou bien s'il s'agit d'un HHC qui nécessitera une prise en charge. Dans ces cas douteux un suivi est nécessaire pour voir si la puberté s'achève normalement ou non. Il faut toujours rechercher une perte de l'odorat pour dépister un SK.



- **Garçons** – L'absence de signes de puberté vers 16 ans associé à des taux de testostérone et de LH et FSH bas indiquent un HHC.

- **Filles** – L'absence de développement des seins et de règles vers l'âge de 16-17 ans, accompagnés de taux sanguins bas d'estradiol et de LH et FSH indiquent un HHC.

- En cas de suspicion d'HHC d'autres examens doivent être pratiqués pour être sûrs qu'il n'y a pas d'autres maladies pouvant expliquer le tableau du patient. Il s'agit de tests hormonaux plus complets et d'examens d'imagerie (radios, scanner, IRM, échographies)

Comment l'HHC peut-il affecter ma santé et ma vie ?

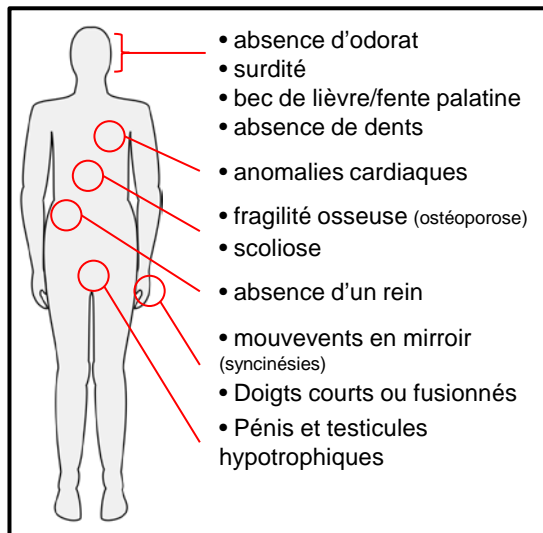
Existe-t-il des signes précoces ?

Chez de nombreux patients, l'HHC ne se révèle qu'à l'âge de la puberté.

En fait, chez certains garçons nouveau-nés, on peut observer des signes évoquant un HHC, comme un **micropénis ou des testicules non descendus (cryptorchidie)**.

Le micropénis peut être traité avec des hormones aussi bien chez le nourrisson que pendant l'enfance. Si les testicules restent mal positionnés ils doivent être descendus chirurgicalement de façon à préserver la fertilité.

Il ya des signes supplémentaires, non liés à l'HHC, qui apparaissent chez certains patients mais pas chez tous (voir figure à droite).



Une absence d'olfaction peut empêcher de détecter une odeur de gaz ou les mauvaises odeurs ainsi qu'altérer les capacités gustatives et diminuer la jouissance des repas.

Comment l'absence de puberté peut-elle affecter la qualité de vie d'un individu ?

Ne pas développer la puberté en même temps que les personnes d'âge comparable peut être très stressant et parfois même traumatisant. Il s'agit là du principal problème vécu par les patients atteints d'HHC. Cet impact peut être parfois sévère mais varie en fonction des sujets. La puberté est déjà une période difficile chez les adolescent ayant une puberté normale, ne pas développer sa puberté et être marginalisés par rapport aux groupes de même âge peut avoir des effets négatifs comme :

- perte de l'estime de soi , perte de confiance
- difficulté à interagir avec ses semblables
- anxiété, dépression
- altération de son image corporelle

Que peut on faire ?

Globalement, la majorité des symptômes de l'HHC peut être corrigée.

Un soutien psychologique peut parfois s'avérer utile.

1. **Parlez avec son médecin**- il est possible que le soignant ne se rende pas compte spontanément de votre souffrance. Mais, alerté, il peut vous conseiller et vous soutenir.
2. **Interagissez avec d'autres patients** – utilisez des groupes « on-line »(Facebook, RareConnect.org); des groupes de soutien entre patients peuvent être très utiles. Il s'agit de sites où les patients expriment librement et sans intermédiaire leur vrais problèmes et besoins. Ils peuvent ainsi mieux se rendre compte ce que veut dire vivre quotidiennement avec cette maladie et recevoir un soutien et des conseils pratiques d'autres patients.

Qu'est ce que vous devez faire pour être en bonne santé ?

Avoir un HHC ne diminue pas votre espérance de vie. Pour rester en bonne santé vous devez :



- Vous rendre régulièrement à vos consultations
- Prendre les traitements prescrits
- Avoir une alimentation saine
- Faire régulièrement de l'exercice physique
- Ne pas fumer



Peut-on guérir de l'HHC ?

Actuellement il n'y a pas de traitement curatif pour l'HHC. Il est toujours très difficile de guérir d'une maladie congénitale. Des recherches sont en cours pour voir s'il est possible de restaurer la sécrétion de GnRH hypothalamique et/ou des gonadotrophines hypophysaires. Cette recherche est encore à un stade précoce mais on peut espérer qu'il sera possible d'aboutir dans un futur proche.

Y a-t-il des traitements disponibles pour l'HHC ?

Des médicaments sont disponibles pour développer des signes extérieurs de puberté comme le développement de la barbe chez les hommes ou des seins chez la femme. Il existe des thérapies plus complexes mais efficaces pour restaurer la fertilité chez la majorité des patients.



- Chez les hommes: la **testostérone** (injections, gélules ou gels cutanés) est le traitement le plus utilisé pour développer les signes pubertaires. La testostérone stimule la croissance staturale, rend la voix plus grave, fait pousser la barbe et le pénis, et augmente le désir et l'activité sexuels – mais elle n'a pas d'effet sur la fertilité.

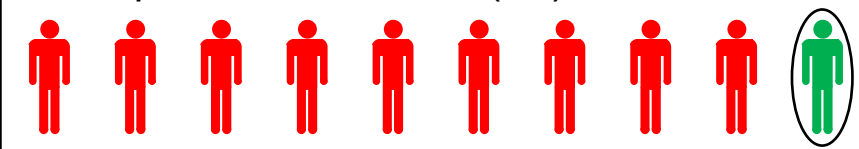


- Chez les femmes: Des pilules (mais aussi patchs ou gels) contenant des faibles doses d'œstrogènes permettent de développer les seins et la silhouette. En association avec la **progestérone** elles permettent de provoquer des règles (saignement menstruel).

Quand le traitement est débuté tôt dans l'adolescence, les doses sont augmentées progressivement. Ceci peut parfois être frustrant mais il s'agit d'optimiser le développement des seins chez la femme et la croissance staturale dans les deux sexes.

Chez certains patients la maladie peut spontanément s'améliorer après le traitement, avec une restauration des sécrétions hormonales propres. On appelle ceci une forme réversible. Les mécanismes impliqués ne sont pas compris et on ne peut pas actuellement prédire quel patient va présenter une réversibilité. De plus, **la réversibilité n'est pas forcément durable**. Par conséquent même en cas de réversibilité **le suivi médical prolongé restera nécessaire**.

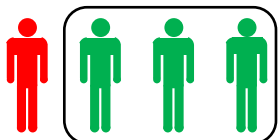
Près d'un patient atteint d'HHC sur 10 (10%) a une forme réversible



Est-ce qu'une personne atteinte d'HHC peut devenir fertile ?

Oui, l'HHC est une forme curable d'infertilité. La majorité (mais pas la totalité) des patients HHC peut devenir fertile grâce à des **traitements hormonaux spécialisés**.

Fertilité: Globalement, 3 patients sur 4 (75%) deviennent fertiles



Hommes: il faut parfois être traité pendant 2 ans pour produire des spermatozoïdes

Femmes: très souvent on restaure la fertilité en quelques mois (ovulation)

- Les traitements spécialisés sont soit administrés sous forme d'injections sous-cutanées pluri-hebdomadaires (gonadotrophines) ou soit avec une pompe à GnRH portable.
- Le traitement de l'infertilité nécessite de consulter un spécialiste expert (**endocrinologue de la reproduction**)
- Parfois (moins fréquent) une procréation médicale, comme une fécondation in vitro (FIV) est nécessaire

Y a-t-il un risque si l'HHC n'est pas traité ?

Bien que les œstrogènes et la testostérone ne soient pas vitaux, leur absence ou leur déficit peuvent sérieusement impacter la **santé**, la **sexualité** et la **qualité de vie**.

Chez les hommes et les femmes

- Risque accru de fragilité osseuse avec **ostéoporose** – et risque de fractures. Si l'HHC n'est pas traité, l'ostéoporose peut apparaître à tout âge. Chez certains patients atteints d'HHC et d'ostéoporose, des traitements supplémentaires et spécifiques à visée osseuse sont parfois nécessaires.
- **Une diminution du désir et de l'activité** sexuelle résultent de l'insuffisance d'hormones sexuelles.
- **La fatigue, le mal être, et la dépression** sont fréquents chez les patients ayant arrêtés le traitement

Chez les hommes non traités il y a aussi un risque de troubles métaboliques, de pré-diabète ou de diabète.

Tous ces risques peuvent être diminués en suivant correctement le traitement.

Points-clé:



- L'HHC est une maladie rare causée par un déficit en GnRH et/ou en gonadotrophines
- L'HHC empêche le développement pubertaire normal et provoque l'infertilité
- L'HHC ne diminue pas l'espérance de vie
- L'HHC n'est pas toujours aisé à diagnostiquer
- La majorité des patients sont diagnostiqués tard dans l'adolescence ou comme jeunes adultes
- Contrairement à beaucoup de maladies rares, il y a des traitements efficaces
- Vous avez besoin d'un traitement médical à vie et un suivi médical au long cours
- Discutez avec votre médecin à des différentes options thérapeutiques pour choisir celle qui vous conviendra le mieux.
- Arrêter le traitement aura des conséquences négatives sur votre santé et votre bien-être
- La fertilité est possible chez la majorité des patients atteints d'HHC grâce à des traitements spécialisés
- Vous pouvez transmettre un HHC à votre descendance, un conseil génétique est donc recommandé
- L'HHC peut avoir des conséquences psychologiques importantes chez certains patients
- Vous pouvez trouver un soutien auprès de votre médecin et au sein de groupes de patients

Références utiles

<http://www.nature.com/nrendo/journal/v11/n9/full/nrendo.2015.112.html>

Sites web utiles

http://www.gnrhnetwork.eu/hhn_home/hhn-patients_familles_gnrh_deficiency_kallmann_syndrome/hhn-onlinesupportgroups.htm

<https://www.rareconnect.org/en/community/kallmann-syndrome>

<https://www.facebook.com/KallmannSyndrome/>