

Défaut de production testiculaire de testostérone et/ou de sperme

Hypogonadisme chez l'homme

Cheng Xu, Laura Marino, Nelly Pitteloud

Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

Quintessence

- L'hypogonadisme chez l'homme se manifeste par une baisse de la libido, une dysfonction érectile, une diminution de la densité osseuse et/ou une infertilité.
- Il est diagnostiqué par la présence de symptômes ou signes évocateurs associés à une testostérone totale sérique basse (à jeun le matin) au moins à deux reprises.
- Une fois le diagnostic de l'hypogonadisme établi, le patient est à référer au spécialiste en endocrinologie pour une investigation complète.
- L'hypogonadisme chez l'homme a des étiologies variées. Il existe deux grandes catégories: l'hypogonadisme hypergonadotrope ou primaire (d'origine testiculaire) et l'hypogonadisme hypogonadotrope ou secondaire (d'origine centrale).
- Le traitement de l'hypogonadisme dépend de l'étiologie et des buts thérapeutiques (par exemple induction pubertaire, infertilité, amélioration des symptômes induits par l'hypogonadisme).
- Certaines formes d'hypogonadisme ont une origine génétique.



Introduction

L'hypogonadisme chez l'homme est un syndrome clinique qui résulte du défaut de production testiculaire de testostérone et/ou de sperme. Les manifestations cliniques peuvent inclure une baisse de la libido, des troubles érectiles, une ostéopénie/ostéoporose, et/ou une infertilité (tab. 1). Si la maladie survient avant la puberté, l'hypogonadisme se manifeste par un retard ou une absence du développement pubertaire. Le questionnaire d'ADAM (Androgen Deficiency in the Aging Men) peut aider à identifier l'hypogonadisme chez les hommes âgés (http://www.landerurology.com/pdf/adam_questionnaire.pdf, pour la version française: <http://www.masef.com/scores/deficitandrogeneadam.htm>).

En cas de suspicion d'hypogonadisme (si les patients présentent des symptômes ou signes listés dans le tableau 1), la testostérone totale sérique doit être mesurée le matin à jeun. Si la testostérone est basse, un deuxième dosage est impératif pour confirmer le diagnostic d'hypogonadisme. Une fois ce dernier établi, le patient doit être référé à l'endocrinologue pour une investigation plus profonde (évaluation des gonadotrophines, de la fonction hypophysaire, la SHBG, spermogramme, etc.).

Selon l'organe atteint, l'hypogonadisme est classé en deux catégories: primaire ou aussi qualifié d'hypogonadisme hypergonadotrope (atteinte testiculaire avec LH et FSH élevées) ou secondaire, qualifié d'hypogonadisme hypogonadotrope (atteinte de l'hypophyse et/ou de l'hypothalamus avec LH et FSH basses ou paradoxalement normales). Les causes principales d'hypogonadisme primaire et secondaire sont indiquées dans le tableau 2. La prévalence de l'hypogonadisme dépend de l'étiologie. Une étude épidémiologique a montré que la prévalence de l'hypogonadisme

Abbreviations

LH: hormone lutéinisante (Luteinizing Hormone)

FSH: hormone folliculo-stimulante (Follicle-Stimulating Hormone)

SHBG: sex-hormone binding globulin

TESE: extraction testiculaire de sperme (Testicular Sperm Extraction)

ICSI: injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (Intracytoplasmic Sperm Injection)

FIV: fécondation in-vitro

GnRH: hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (Gonadotropin Releasing Hormone)

CHARGE: colobome oculaire, malformations cardiaques, atrésie choanale, retard de croissance et retard mental, anomalies génitales, anomalies des oreilles



Nelly Pitteloud

chez les hommes augmente avec l'âge: 34% chez les hommes de 45–54 ans et 50% chez les hommes de plus de 85 ans [1]. Cet article se focalise sur le diagnostic et la prise en charge de l'hypogonadisme, illustré par la présentation de deux cas cliniques.

Cas 1

Un patient de 30 ans est adressé par son médecin traitant pour un bilan endocrinien d'infertilité. Sa compagne et lui-même cherchent à concevoir depuis 3 ans. Son épouse a des cycles ovulatoires et le bilan d'infertilité est non contributif. Le patient rapporte un développement pubertaire relativement normal hormis une pilosité faciale modérée. Il note une baisse de la libido ces 3 dernières années avec également une prise pondérale de 10 kg ces 5 dernières années. Il n'y a pas d'antécédent familial relevant et il ne prend pas de médicaments. Le spermogramme réalisé dans le bilan de l'infertilité du couple a montré une azoospermie. A l'examen clinique, on remarque un patient peu virilisé avec un aspect eunuchoïde, une grande taille de 190 cm, une surcharge pondérale avec un BMI à 28 kg/m² et un tour de taille de 92 cm, une gynécomastie bilatérale, des testicules de 6 ml deux côtés (orchidomètre de Prader, normes 15–25 ml), et un pénis de taille normale. La pilosité pubienne est de stade Tanner IV. Le bilan endocrinien montre une testostérone plasmatique légèrement abaissée à 8,4 nmol/l (norme 10–30 nmol/l), des gonadotrophines élevées avec une LH à 18 U/l et une FSH à 32 U/l. Une azoospermie est à nouveau constatée au spermogramme.

Le syndrome de Klinefelter

Le syndrome de Klinefelter est la cause la plus fréquente d'hypogonadisme primaire congénital. Sa prévalence est de 1 pour 600 nouveau-nés mâles et de 3% chez l'homme infertile. Ce syndrome se définit par la présence d'un chromosome X supplémentaire chez des sujets masculins. Le caryotype le plus fréquent est 47, XXY mais des caryotypes de 48, XXXY et 46, XY/47, XXY mosaïque sont aussi rapportés. Une grande majorité des patients atteints du syndrome de Klinefelter ne sont pas diagnostiqués: 10% des cas sont dépistés à la période prénatale, 26% des cas sont dépistés pendant l'enfance ou à l'âge adulte à l'occasion d'un hypogonadisme, d'une gynécomastie ou d'une infertilité. Les 64% restants ne seront jamais diagnostiqués [2].

Description clinique

A la naissance, le phénotype est habituellement normal. Quelques cas sont diagnostiqués suite à une choriocentèse ou une amniocentèse. Durant l'enfance, certains garçons sont diagnostiqués en raison d'une grande taille et des difficultés d'apprentissage, en particulier dans les sphères du langage et de la lecture. A l'adolescence, le diagnostic est évoqué devant un développement pubertaire incomplet ou une gy-

nécomastie. Les testicules sont typiquement petits et fermes en raison d'une fibrose et d'une hyalinisation des tubes séminifères qui intervient tôt durant la puberté. A l'âge adulte, c'est principalement une infertilité (oligospermie ou azoospermie) dans un contexte d'hypogonadisme hypergonadotrope qui mène au diagnostic. Le phénotype est variable, avec, dans les formes légères (surtout les formes mosaïques), une virilisation complète avec une taille testiculaire >10 ml. Quelques cas exceptionnels de conceptions spontanées ont été rapportés.

Les patients ont souvent d'autres pathologies associées à l'hypogonadisme: une faible densité osseuse ou un syndrome métabolique associé (surpoids ou obésité, insulino-résistance et diabète de type 2 ou dyslipidémie). Ils sont également prédisposés aux maladies pulmonaires (par exemple bronchite chronique, bronchiectasies, emphysème), à des cancers (par exemple tumeurs des cellules germinales, cancer du sein, lymphome), à l'insuffisance veineuse ou au lupus érythémateux disséminé.

La variabilité clinique peut être expliquée en partie par une large palette d'expression de la maladie, des formes complètes (XXY) aux formes mosaïques, ainsi qu'aux polymorphismes de la séquence CAG dans le gène codant pour le récepteur des androgènes [3].

L'espérance de vie des patients atteints du syndrome de Klinefelter est plus courte que celle de la population générale (1,5 à 2 ans) avec une surmortalité cardio-vasculaire, neurologique et/ou pulmonaire.

Diagnostic

Devant un tableau clinique et biologique évocateur d'hypogonadisme hypergonadotrope avec azoosper-

Tableau 1: Symptômes et signes d'hypogonadisme.

A. Symptômes et signes spécifiques

- Absence ou retard de développement pubertaire
- Petite taille testiculaire (<5 ml)
- Aspect eunuchoïde
- Baisse de la libido
- Diminution des érections spontanées
- Gynécomastie
- Diminution de la pilosité
- Infertilité ou oligo/azoospermie
- Fracture à basse cinétique, diminution de la densité osseuse
- Bouffées de chaleur

B. Symptômes et signes moins spécifiques

- Diminution de l'énergie, de la motivation ou de la confiance en soi
- Dépression
- Troubles de la concentration
- Troubles du sommeil ou somnolence
- Anémie
- Diminution de la masse musculaire
- Augmentation de la masse grasse
- Diminution des performances professionnelles

mie, un caryotype (47, XXY, ou mosaïque) confirme le diagnostic. La concentration d'inhibine B, excellent marqueur de la spermatogenèse, est souvent normale à la période pré-pubertaire; elle diminue à la puberté pour être basse chez les patients adultes (<60 pmol/l).

Traitement

La prise en charge d'un patient atteint du syndrome de Klinefelter doit être multidisciplinaire, comprenant des pédiatres, des endocrinologues, urologues mais aussi des psychologues si nécessaire.

Si le patient présente un retard pubertaire, la substitution en testostérone doit être instaurée le plus tôt possible durant les premiers stades pubertaires afin d'assurer un développement pubertaire et psychosocial normal. Le traitement par testostérone doit être poursuivi à vie pour prévenir l'ostéoporose et le syndrome métabolique avec sa constellation d'obésité, diabète de type 2 et dyslipidémie. Les modalités de traitement sont indiquées dans le tableau 3. L'objectif du traitement est d'obtenir un taux de testostérone dans le quartile inférieur de la norme. Souvent cependant, si le taux sérique de testostérone est dans la cible visée en présence d'une LH élevée, il est indiqué de donner de faibles doses de testostérone afin de diminuer la LH et ainsi la gynécomastie associée.

Le traitement par testostérone améliore l'hypogonadisme mais pas l'infertilité. Le syndrome de Klinefelter à caryotype 47, XXY homogène a longtemps été considéré comme une infertilité définitive. La technique de *testicular sperm extraction – intracytoplasmic sperm injection* (TESE-ICSI) permet d'obtenir des conceptions après extraction de spermatozoïdes dans des sections de tubes séminifères où persiste une spermatogenèse focale [4]. Plus la taille testiculaire est grande, plus le succès est grand avec cette technique (FIV/ICSI). Le risque de transmission de l'anomalie chromosomique est très faible et un conseil génétique doit être proposé. Vu la diminution de la spermatogenèse lors de la progression pubertaire, la précocité du diagnostic est un facteur important pour le pronostic de fertilité: un spermogramme vers 13–14 ans permet d'identifier des spermatozoïdes dans l'éjaculat dans 10% des cas.

Retour à notre patient

En résumé, notre patient présente une gynécomastie, des testicules de petit volume (6 ml), une virilisation peu marquée, un taux sérique de testostérone à la limite inférieure de la norme avec des gonadotrophines élevées. Le caryotype confirme le diagnostic de syndrome de Klinefelter homogène, 47, XXY. Une

hyperglycémie provoquée montre une intolérance au glucose avec une insulino-résistance: glycémie à jeun à 5,7 mmol/l et à 8,6 mmol/l 2 h après l'ingestion de 75 g de glucose, une insulïnémie élevée à jeun à 23 mU/l et à 175 mU/l après 2 h. Le bilan lipidique est normal. La densitométrie osseuse met en évidence une ostéopénie (T-score à -2,2 DS au niveau de la colonne vertébrale). Une biopsie testiculaire permet d'extraire des spermatozoïdes et une FIV/ICSI a permis la conception. Un traitement par Testogel® 5 g par jour est débuté. Avec l'augmentation de l'activité physique, le patient a perdu 3 kg en 6 mois, il se sent plus énergique, avec une amélioration de la fonction sexuelle et de la force musculaire sous traitement substitutif de testostérone.

Cas 2

Un patient de 16 ans nous est adressé en raison d'une puberté retardée. Il ne présente pas de signes de virilisation et rapporte l'absence d'érections matinales et d'éjaculation. Il ne sent pas les odeurs fortes. A l'examen clinique, il a un aspect eunuchoïde, il mesure 175 cm pour 70 kg, il n'est pas virilisé et ne présente pas de gynécomastie. La pilosité pubienne correspond à un stade de Tanner II, les testicules sont évalués à 2 ml des deux côtés, le pénis mesure 3 cm. Le bilan endocrinien montre un hypogonadisme hypogonadotrope avec une testostérone à 3 nmol/l, une LH <0,5 U/l et une FSH à 1,2 U/l.

L'hypogonadisme hypogonadotrope congénital (CHH)

L'hypogonadisme hypogonadotrope congénital (CHH) se définit par une absence de sécrétion de GnRH (gonadolibérine) par les neurones de l'hypothalamus ou par un défaut d'action de la GnRH au niveau de l'hypophyse résultant en une diminution de la sécrétion hypophysaire des gonadotrophines (LH et FSH), entraînant une synthèse insuffisante des hormones sexuelles (testostérone) et une spermatogenèse habituellement diminuée ou absente. D'autres causes d'hypogonadisme hypogonadotrope (HH) doivent être écartées avant de poser le diagnostic de CHH. En association avec une anosmie, on classe le CHH comme syndrome de Kallmann (KS). La prévalence du CHH est de 1 sur 10 000 personnes, avec une prédominance masculine (3:1).

Description clinique

Période néonatale

En période néonatale, les garçons atteints de CHH peuvent présenter un micropénis ou une cryptorchidie uni- ou bilatérale. Environ la moitié des garçons ayant un micropénis ont un déficit isolé en GnRH sous-jacent.

Tableau 2: Les causes principales d'hypogonadisme primaire et secondaire.

Congénital	
Hypogonadisme primaire	Hypogonadisme secondaire
Syndrome de Klinefelter Autres anomalies chromosomiques Mutation des récepteurs LH et FSH Cryptorchidie Dystrophie myotonique Syndrome d'insensibilité aux androgènes	Déficit en GnRH/gonadotrophine isolé: – Syndrome de Kallmann – CHH normosmique – Formes syndromiques: par exemple: syndrome de Prader Willi, syndrome de Bardet-Biedl – Mutation de la sous-unité bêta des gonadotrophines Multiples déficits en hormones hypophysaires: – Anatomie hypophysaire normale – Absence de tige hypophysaire – Glande pituitaire ectopique
Maladies acquises	
Hypogonadisme primaire	Hypogonadisme secondaire
Infections (surtout oreillons) Irradiation Médicaments: – Kétoconazole – Glucocorticoïdes – Agents alkylants – Suramine Traumatisme Torsion testiculaire Maladies auto-immunes Maladies chroniques: – Cirrhose hépatique – Insuffisance rénale chronique – VIH Idiopathique	Suppression des gonadotropines/GnRH: – Hyperprolactinémie – Médicaments • hormones sexuelles • glucocorticoïdes • analogue de la GnRH – Maladies chroniques systémiques – Diabète, obésité – Idiopathique Destruction/compression des cellules gonadotropes: – Tumeurs bénignes ou kystes – Tumeurs malignes – Maladies infiltratives (i.e. sarcoïdose) – Infections – Apoplexie hypophysaire – Traumatisme – Chirurgie ou irradiation de la région sellaire

L'enfance

Pendant l'enfance, l'activité de l'axe gonadotrope est quiescente. Le diagnostic ne peut être évoqué que devant des signes non reproductifs associés comme une anosmie ou des anomalies squelettiques (par exemple fente labiale ou palatine, syndactylie, ectrodactylie).

L'adolescence

A l'adolescence, le diagnostic est évoqué devant une puberté incomplète ou absente comme une absence de virilisation, un morphotype eunuchoïde (envergure de 5 cm plus longue que la taille), une croissance continue sans accélération, des testicules de petite taille ou une gynécomastie mineure. Un sous-groupe de patients a une taille testiculaire normale mais une absence de virilisation (dénommé «eunuque fertile»).

L'âge adulte

A l'âge adulte, une infertilité avec azoospermie ou une ostéoporose avec hypogonadisme hypogonadotrope permet de diagnostiquer certains patients.

Signes cliniques

Les signes cliniques non reproductifs associés aux CHH sont les suivants:

- une anosmie ou une hyposmie;
- une fente labiale ou palatine;
- une agénésie dentaire;
- des anomalies squelettiques (syndactylie, clinodactylie, ectrodactylie, scoliose, etc.);
- une perte d'audition souvent unilatérale;
- des syncinésies d'imitation (contraction musculaire involontaire lors d'un mouvement volontaire controlatéral), une ataxie, ou d'autres anomalies neurologiques;
- une agénésie rénale unilatérale.

Pathogénie et génétique

Le syndrome de Kallmann est dû à une anomalie de la migration des neurones à GnRH de la placode olfactive vers l'hypothalamus: cela explique l'association entre l'anosmie et l'absence de sécrétion de la GnRH ainsi que l'absence des bulbes olfactifs souvent retrouvée chez ces patients. Le CHH normosmique résulte d'un déficit de sécrétion pulsatile de la GnRH ou d'un défaut d'action de la GnRH au niveau de l'hypophyse.

L'hypogonadisme hypogonadotrope congénital est le plus souvent sporadique. Dans 30% des cas, il est familial avec des formes récessives lié à l'X, autosomique dominante ou autosomique récessive.

La génétique est complexe. Plusieurs gènes peuvent être mutés dans le syndrome de Kallmann (KAL1, FGFR1, FGF8, PROKR2, PROK2, CHD7, NELF); ces gènes sont impliqués dans la migration des neurones à GnRH. Il existe également plusieurs mutations possibles dans le CHH normosmique (DAX1, PC1, LEPR, LEP, GPR54, KISS1, FGFR1, TACR3, TAC3, GNRH1 et GNRHR); ces gènes sont impliqués dans l'homéostasie et la sécrétion/action de la GnRH. Plus de 50% des cas n'ont pas de cause génétique identifiable à ce jour. Bien que la génétique du CHH/Kallmann a été décrite comme «mendélienne», plusieurs gènes mutés peuvent être retrouvés chez un patient, expliquant un phénotype sévère chez certains patients (oligogénicité) [5]. Certains gènes mutés sont associés non seulement avec le CHH mais avec d'autres anomalies

(par exemple des mutations au niveau de SOX10 sont retrouvées fréquemment dans les cas de CHH avec surdité sensorielle). Ces constellations phénotypiques nous aident dans le diagnostic moléculaire (fig. 1).

Diagnostic

Devant une suspicion clinique de CHH, un bilan sanguin s'impose. Il va révéler un hypogonadisme hypogonadotrope (testostéronémie <3,5 nmol/l) avec des taux plasmatiques de LH et FSH bas ou paradoxalement normaux. La GnRH a une courte demi-vie, et ne peut être mesurée dans le sérum. Cependant, chaque pulse de GnRH est synchrone avec un pulse de LH, cette dernière est donc la mesure inférée de la GnRH chez l'humain. Des profils de sécrétion de LH peuvent être proposés dans un contexte de recherche cli-

Tableau 3: Traitement substitutif en testostérone.

Nom	Composition	Voie d'administration	Dosage	Effet secondaire principal
TESTOVIRON® 250 mg/amp	Testostérone énantate	Injection intramusculaire	– Induction de la puberté: 50 mg i.m. toutes les 4 semaines, jusqu'à 250 mg toutes les 4–6 semaines en une période de 3 ans – Traitement d'entretien: 250 mg toutes les 4–6 semaines	–
NEBIDO® 1000 mg/amp	Testostérone undécylate	Injection intramusculaire	– Traitement initial: 1000 mg à un intervalle de 6 semaines pour les deux premières injections – Traitement d'entretien: 1000 mg toutes les 12–20 semaines	Douleurs locales à l'injection
TESTOGEL® 50 mg/sachet	Testostérone	Application sur la peau	50 mg une fois par jour	Imprégnation de l'entourage (compagne/enfant) si contact cutané étroit

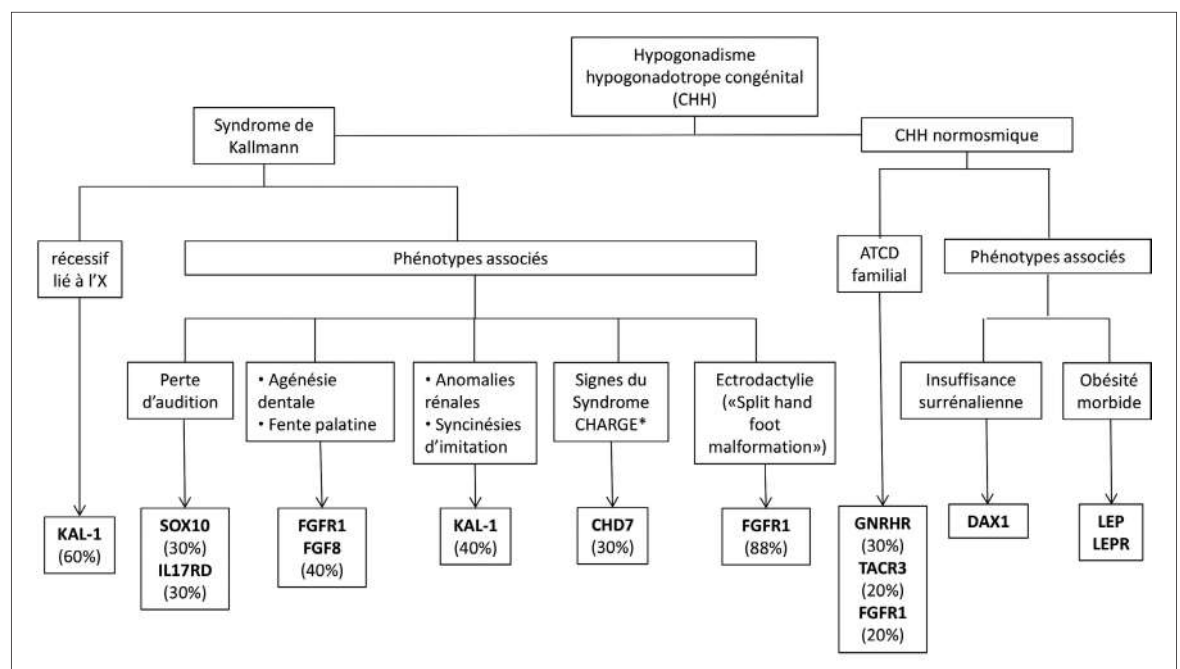


Figure 1: Recommandation pour le diagnostic génétique dans l'hypogonadisme hypogonadotrope congénital (CHH).

Entre parenthèses: probabilité de trouver une mutation rapportée dans la littérature.

* Coloboma, Heart defect, Atresia choanae, Retarded growth & development, Genital hypoplasia, Ear anomalies/deafness.

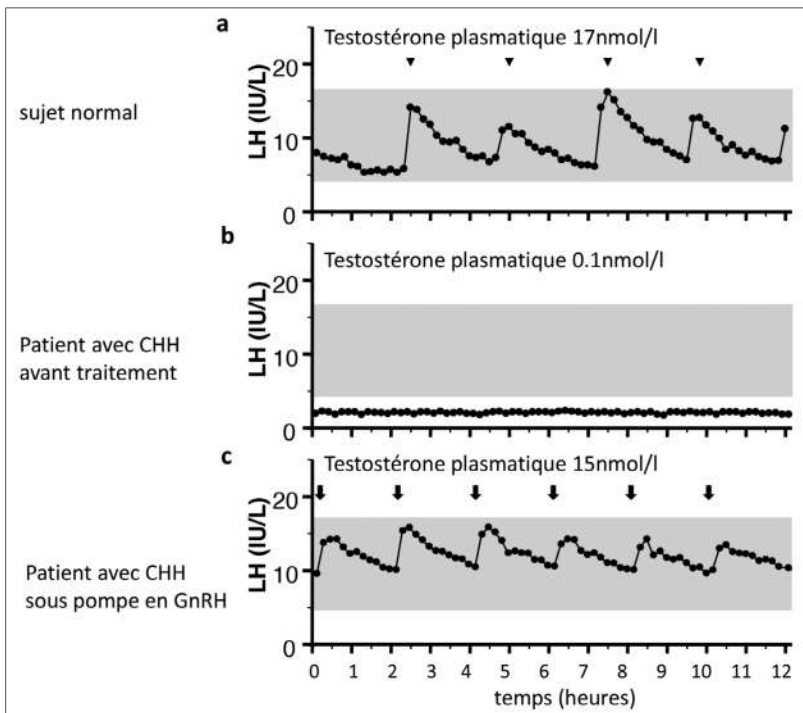


Figure 2: Pulses de LH dosés.

Prélèvements sanguins toutes les 10 min pendant 12 h chez un sujet normal (a), chez un patient avec CHH avant et après le traitement par pompe de GnRH (b, c).

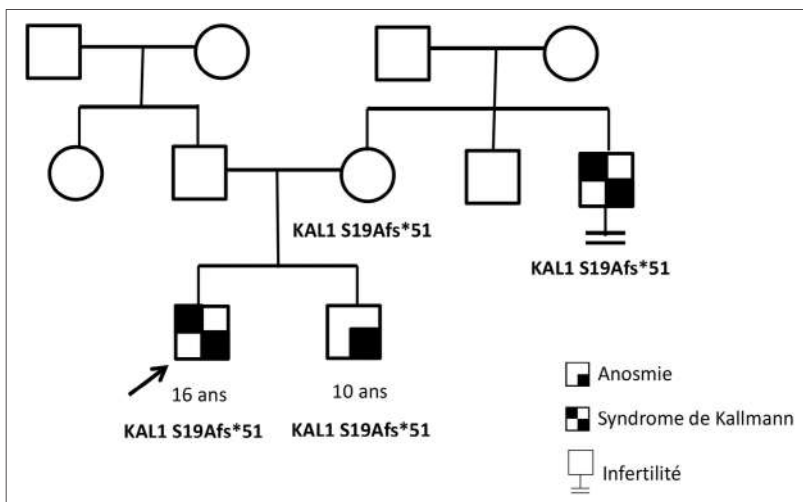


Figure 3: Pedigree du patient avec syndrome de Kallmann.

nique afin d'évaluer le degré de déficit en GnRH (fig. 2b). L'inhibine B est souvent abaissée mais les autres axes hypophysaires sont normaux. L'IRM de la région hypothalamo-hypophysaire est indiquée en focalisant l'étude sur les bulbes olfactifs pour écarter une agénésie ou une hypoplasie visible dans le Kallmann, ainsi que des canaux semi-circulaires de l'oreille interne, anormaux dans le syndrome CHARGE. Un test de l'odorat est indiqué étant donné que plus de 50% des patients avec anosmie décrivent un odorat normal.

Diagnostic moléculaire

L'identification de la mutation causale chez les patients avec CHH permet de:

- 1) confirmer le diagnostic et en trouver une étiologie,
- 2) aider à une prise en charge plus précoce en le différenciant d'une puberté retardée simple,
- 3) dépister des cas de CHH parmi les membres de la famille et débiter un traitement précoce durant la puberté et
- 4) permettre un conseil génétique avant une conception.

Il y a un grand nombre de gènes (~20) connus pour le CHH et nous proposons une démarche diagnostique par étapes se basant sur la clinique (fig. 1). Le diagnostic moléculaire de CHH peut être effectué au Laboratoire de Diagnostic des Maladies Génétiques Endocriniennes (LDMGE) du service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme du CHUV. Dans le cadre de la recherche clinique, le séquençage de l'exome pourra amener à l'identification de nouveaux gènes.

Traitement

Le choix du traitement dépend de l'objectif thérapeutique:

- Développement ou maintien des caractères sexuels secondaires (induction pubertaire);
- Traitement de la fertilité;
- Maintenir une masse osseuse/musculaire normale, une fonction sexuelle normale et un bien-être global.

La substitution en testostérone est indiquée pour développer ou maintenir les caractères sexuels secondaires (essentiellement chez les adolescents ou les adultes sans désir d'enfant). L'application de gel de testostérone ou l'injection intramusculaire de testostérone de longue durée sont des options thérapeutiques (tab. 3). Les doses doivent être augmentées progressivement afin d'éviter des effets secondaires (labilité de la libido, etc.).

Les patients avec un CHH ont des testicules immatures, en général de petite taille avec azoospermie. Le traitement de testostérone va aider à obtenir une virilisation mais n'aura aucun effet sur la spermatogénèse. Avec une induction adéquate (hormones gonadotropes ou GnRH en pompe), le développement testiculaire est très souvent possible avec fertilité dans plus de 80% des cas. Ce traitement peut être initié dans des centres spécialisés (fig. 2c).

Pronostic

Le déficit congénital en GnRH est réversible dans 10-20% des cas [6]. Ceci veut dire qu'après arrêt du traitement hormonal, un sous-groupe de patients pourra récupérer un axe gonadique normal avec un taux

plasmatique de testostérone normal et une spermatogenèse. Pour cette raison, nous proposons une fenêtre thérapeutique chez les patients atteints de déficit congénital en GnRH tous les ans ou les deux ans avec mesure de la testostérone et des gonadotrophines.

Précisons toutefois que les patients qui ont eu une réversibilité gardent une fragilité de l'axe gonadique et peuvent développer à nouveau un déficit dans les situations de stress.

Retour à notre patient

Le patient présente une absence de développement pubertaire avec une anosmie et un hypogonadisme hypogonadotrope isolé. L'IRM cérébrale est normale hormis l'absence de bulbes olfactifs. Le diagnostic clinique est un syndrome de Kallmann. Parmi les signes cliniques associés, relevons la présence de syncinésies d'imitation. L'histoire familiale met en exergue un oncle maternel avec un syndrome de Kallmann. Le patient a un frère âgé de 10 ans avec une anosmie (fig. 3). L'hérédité est compatible avec un mode récessif lié au chromosome X et la présence de syncinésies chez un patient avec Kallmann suggère une mutation du gène *KAL1*. Le séquençage a montré une délétion de 10 paires de bases dans l'exon 1 (S19Afs*51), ce qui est pathologique. L'oncle et le frère sont porteurs de la même mutation. La mère est hétérozygote pour cette mutation ce qui fait d'elle une «porteuse asymp-

tomatique». Un traitement substitutif par Testoviron® instauré à doses progressives permet l'apparition d'une virilisation progressive, une augmentation de la libido, des érections, un changement de la voix, une accélération de la croissance et une augmentation de la masse musculaire. Comme son frère est aussi un porteur de la mutation de *KAL1*, une induction pubertaire est envisagée à l'âge de 12 ans afin d'optimiser sa prise en charge.

Financement / Conflits d'intérêts

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

- 1 Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stenhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *International journal of clinical practice*. Jul 2006;60(7):762-769.
- 2 Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet*. Jul 17-23 2004;364(9430):273-283.
- 3 Zinn AR, Ramos P, Elder FF, Kowal K, Samango-Sprouse C, Ross JL. Androgen receptor CAGn repeat length influences phenotype of 47,XXY (Klinefelter) syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Sep 2005;90(9):5041-5046.
- 4 Sciarano RB, Luna Hisano CV, Rahn MI, et al. Focal spermatogenesis originates in euploid germ cells in classical Klinefelter patients. *Human reproduction*. Sep 2009;24(9):2353-2360.
- 5 Sykiotis GP, Plummer L, Hughes VA, et al. Oligogenic basis of isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Aug 24 2010;107(34):15140-15144.
- 6 Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *The New England journal of medicine*. Aug 30 2007;357(9):863-873.

Correspondance:
Professeuse Nelly Pitteloud
Cheffe de Service
Service d'endocrinologie,
diabétologie et métabolisme
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
nelly.pitteloud[at]chuv.ch