

Les hypogonadismes masculins

Véronique Kerlan¹, Jacques Young²

¹ Service d'Endocrinologie, CHU de Brest

² Service D'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Hôpital Universitaire de Bicêtre Université Paris Sud

Définitions

L'hypogonadisme est traditionnellement défini comme l'incapacité du testicule à produire de la testostérone (T) à des niveaux suffisants, pendant les phases normales d'activation testiculaire [1-4]. Ce dysfonctionnement peut être la conséquence d'altérations hypothalamo-hypophysaires et/ou testiculaires. L'hypogonadisme est responsable de signes fonctionnels et physiques en rapport avec une carence en androgènes testiculaires (testostérone) et de leurs métabolites actifs [5]. A cette définition clinique globale s'ajoute une définition hormonale opérationnelle pratique qui est celle d'une baisse de la testostérone circulante. Un sujet est considéré comme hypogonadique si la concentration plasmatique de testostérone totale (TT) est en dessous de 2 déviations standard par rapport à la moyenne de sujets normaux d'une tranche d'âge donnée.

Le plus souvent le diagnostic est assez facile devant l'existence d'une baisse importante de la testostérone totale. Dans ces cas, les dosages des gonadotrophines LH et FSH permettent de rattacher la défaillance testiculaire à une anomalie hypothalamo-hypophysaire lorsque ces hormones hypophysaires sont basses ou « normales » donc inadaptées (hypogonadisme hypogonatotrophique ou déficit gonadotrope), où à une maladie primitivement testiculaire lorsque les taux de FSH et/ou de LH sont élevés [1, 2].

L'utilisation des dosages de testostérone libre pour définir un hypogonadisme doit être fortement déconseillée car elle conduit à une sous-estimation constante de la T circulante et donc à des diagnostics erronés (faux hypogonadismes).

L'existence d'un hypogonadisme chez

l'homme âgé en bonne santé est toujours un sujet de controverse en l'absence d'une définition claire [6]. En revanche chez l'adulte mûr, l'obésité, le syndrome métabolique et de nombreuses morbidités ont été associés à des taux de T circulante partiellement abaissés. Chez ces patients, l'androgénothérapie systématique n'est pas justifiée compte tenu d'une efficacité contestable et de l'absence d'études ayant montré une innocuité à long terme. Certaines données suggèrent même un effet délétère.

Une épidémiologie incertaine

La prévalence de l'hypogonadisme masculin n'a pas été établie de façon claire. Elle a été estimée à 1 sur 200 hommes adultes (0,5 %) et serait plus importante après 60 ans. Il est intéressant de noter que des travaux réalisés au Danemark ont montré que seul 10 à 30 % des hommes atteints d'un syndrome de Klinefelter étaient diagnostiqués cliniquement pendant leur existence [7]. On peut donc supposer que d'autres causes d'hypogonadisme, en particulier acquis, où les signes cliniques sont difficiles à mettre en évidence, soient aussi insuffisamment diagnostiqués.

Présentation clinique

Globalement les signes cliniques d'hypogonadisme seront fonction de la date d'apparition et de la profondeur de celui-ci. En physiologie, la sécrétion testiculaire de testostérone est importante pendant la vie fœtale, à la naissance et à partir de la puberté [3]. Compte tenu des effets de la testostérone sur la masculinisation des organes génitaux externes, chez les fœtus XY une atteinte prénatale de la pro-

Tableau 1. Manifestations cliniques d'un hypogonadisme chez un adolescent.

Voix infantile
Absence de barbe (pas de rasage)
Aspect gynoïde
Augmentation de la graisse abdominale
Aspect eunuchoïde (augmentation de l'envergure des membres supérieurs)*
Masses musculaires de type infantile
Absence de pilosité pubienne
Verge infantile
Scrotum non plissé
Volume testiculaire réduit
Gynécomastie (formes partielles)
Absence de poussée de croissance pubertaire (poursuite de la croissance linéaire)
* Sauf retard pubertaire simple

duction de testostérone testiculaire (très rare) va aboutir lorsqu'elle est complète à un phénotype féminin. Dans les atteintes partielles on observera une ambiguïté sexuelle avec hypospadias périnéoscrotal ou au minimum un micropénis [3]. Si l'atteinte gonadique est sévère et apparaît après la masculinisation des OGE mais avant la naissance on peut observer un micropénis souvent associé à une cryptorchidie chez le nouveau-né [3]. C'est le cas des déficits prénataux en gonadotrophines hypophysaires.

A ces signes précoces peuvent se surajouter l'absence de développement pubertaire si



Figure 1. (A) Grande taille et aspect eunuchoïde d'un patient de 18 ans, atteint d'un hypogonadisme hypogonadotrophique congénital (HHC). Noter l'hypotrophie des organes génitaux externes (OGE), la gynécomastie, l'aspect gynoïde et l'excès de graisse abdominale. (B) Chez un autre patient âgé de 19 ans avec HHC, noter l'existence d'une certaine pilosité pubienne, malgré l'hypotrophie des OGE, qui résulte de la circulation résiduelle de testostérone d'origine surrénalienne.

le patient est examiné à l'adolescence car le déficit en LH et FSH est chronique (Figure 1). Une absence de puberté sera aussi le signe d'appel si un déficit gonadique post natal complet se met en place pendant l'enfance mais avant l'âge de la puberté (Figure 2) comme dans certains adénomes hypophysaires ou des craniopharyngiomes.



T: 0,22 ng/ml (3,1-9,0)
LH: 0,5 UI/L (3,6-8,2)
FSH: 0,3 UI/L (3,3-6,9)
Inhibine B: 166 pg/ml (82-332)
PRL: 12 40 ng/ml (11-18)
VT: 15 ml (12-30)

Figure 2. Hypogonadisme hypogonadotrophique acquis à début pré-pubertaire causé par un adénome à prolactine. L'exploration hormonale de base et le volume testiculaire (VT) sont indiqués. Les normes chez l'adulte sont indiquées entre parenthèses.

Les principaux signes cliniques d'un hypogonadisme important observés chez l'adolescent sont résumés dans le Tableau 1. Lorsqu'il apparaît après une puberté nor-

male le diagnostic d'hypogonadisme est beaucoup plus difficile. L'involution de la virilisation post-pubertaire ne s'observe en effet qu'après des années d'évolution d'un déficit gonadique complet. Un signe évocateur d'hypogonadisme masculin souvent méconnu par les médecins et les patients est la diminution de la libido, qu'il ne faut pas confondre avec les troubles de l'érection, très fréquents mais beaucoup plus rarement à une carence en testostérone, surtout si la libido est conservée.

Les hypogonadismes hypogonadotrophiques (HH)

L'hypogonadisme hypogonadotrophique ou déficit gonadotrope est défini par une sécrétion insuffisante des gonadotrophines LH (hormone lutéinisante) et FSH (hormone folliculo-stimulante) retentissant sur la fonction testiculaire [2-5]. Le déficit en gonadotrophines peut être isolé ou s'inscrire dans un tableau d'insuffisance anté-hypophysaire qu'il faut systématiquement rechercher pour anticiper un risque d'insuffisance surrénale.

L'origine du déficit de production des gonadotrophines peut être primitivement hypophysaire ou secondaire à une anomalie de la sécrétion hypothalamique de GnRH par lésion organique ou atteinte fonctionnelle d'origine génétique ou non. L'imagerie par IRM de la région hypothalamo hypophysaire est l'examen clé de l'exploration étiologique des HH. Elle permet de les rattacher dans de nombreux cas à des processus tumoraux, infiltratifs ou inflammatoires de l'hypothalamo-hypophyse (Figure 2). Les principales causes génétiques des déficits gonadotropes congénitaux sont indiquées dans le Tableau 2. Les causes des HH acquis sont résumées dans le Tableau 3.

Le HH congénital isolé (HHC)

Il est le plus souvent suspecté devant une absence de développement pubertaire après l'âge de 14 ans (Tableau 1 et Figure 1). Le diagnostic peut être suspecté avant l'âge de la puberté devant l'existence d'une cryptorchidie uni ou bilatérale ou d'un micropénis [2, 3]. Il sera renforcé par

Tableau 2. Principales causes génétiques responsables d'hypogonadisme hypogonadotrophique congénital isolé (HHC) et de syndrome de Kallmann.

Causes Hypothalamiques (déficit en GnRH)	
HHC avec olfaction normale	
	GNRH1
	KISS1 et KISS1R
	TAC3 et TACR3
	FGFR1
	PROK2 et PROKR2
HHC avec perte de l'odorat (Kallmann)	
	ANOS1/KAL1
	FGFR1 et FGFR8 et FGFR17
	PROK2 et PROKR2
	CHD7
	SOX10
	SEMA3A
	IL17RD
	FEZF1
Causes Hypophysaires	
	GNRHR
	LHB
	FSHB

les dosages hormonaux et par les analyses génétiques qui serviront pour l'enquête familiale et le conseil génétique [4]. Lorsque le diagnostic est tardif après l'âge de la puberté, une pilosité pubienne peut apparaître (Figure 1), secondaire à la conversion tissulaire des androgènes surréniaux en testostérone et en dihydrotestostérone [5]. Ce signe clinique peut faire croire, à tort, à un développement pubertaire en cours si on omet de palper les testicules. Les déficits gonadotropes partiels se caractérisent par un certain degré de virilisation et un volume testiculaire souvent compris entre 6 et 10 ml, parfois même proche de la normale [2-4].

Chez les patients avec HHC, la croissance staturale pendant l'enfance est normale et, malgré l'absence de pic de croissance pubertaire, il n'y a pas chez ces adolescents

de retard statural contrairement au retard pubertaire simple. Lorsque le déficit gonadotrope est découvert à l'âge adulte, un retard de maturation osseuse et une ostéopénie peuvent s'observer [1-4]. La non fermeture des cartilages de conjugaison des os longs explique l'aspect eunuchoïde et la grande taille souvent observée chez ces patients après l'âge de 15 ans (Figure 1).

Diagnostic différentiel entre déficit gonadotrope congénital et retard pubertaire simple (ou puberté différée)

Le retard pubertaire simple (RPS) est surtout fréquent chez le garçon [8-11]. Il se présente comme un déficit gonadotrope avec absence de développement testiculaire après l'âge de 14 ans. Lors du suivi, même en l'absence de tout traitement la puberté apparaît à partir de l'âge de 16 ans et se complète avant l'âge de 20 ans. Le RPS pose un problème diagnostique difficile avec un déficit HHC idiopathique normosmique et non syndromique et ceci jusqu'à l'âge de 20 ans. Au-delà le RPS est considéré comme très rare. Le tableau clinique de RPS est celui d'un retard statural-pubertaire sans aucun élément clinique d'orientation évocateur d'un hypogonadisme hypogonadotrope congénital (micropénis, cryptorchidie) ou d'un syndrome de Kallmann ou une autre étiologie syndromique (anosmie, mouvements en miroir etc...). Les antécédents familiaux de retard pubertaire sont fréquents, mais ne constituent pas un argument formel car certains HHC sont aussi familiaux. Ces patients avec RPS consultent plus précocement que les HHC car le retard statural est souvent au premier plan [8-11] ce qui n'est pas le cas des HHC. Ce fait explique que les RPS soient surtout recrutés dans les services d'endocrinologie pédiatrique. Au plan hormonal, le RPS se présente comme le déficit gonadotrope congénital avec une baisse concomitante de la testostérone et des gonadotrophines. De ce fait de nombreuses explorations hormonales ont été proposées pour tenter de les distinguer des HHC, avant l'âge de 18 ans. Les plus anciennes sont la mesure des gonadotrophines dans les urines des 24h ou le

test à l'hCG dont la fiabilité est moyenne. Depuis quelques années on fait appel à la stimulation des gonadotrophines par l'administration sous-cutanée de GnRH ou d'agonistes de la GnRH [11]. Enfin, plus récemment certains travaux évoquent l'intérêt du dosage de l'inhibine B plus accessoirement de l'hormone anti-Mullerienne (AMH) [11]. En fait aucun test n'apporte de certitude à l'échelon individuel. Les chevauchements importants de tous ces paramètres hormonaux entre RPS et HHC s'expliquent par la sécrétion non nulle des gonadotrophines dans les HHC partiels [2, 4]. D'autre part, l'apparition d'une réponse de l'axe gonadotrope aux tests de stimulation chez les patients ayant un RPS est le plus souvent contemporaine de l'augmentation de la taille des testicules.

En pratique, le RPS est un diagnostic d'élimination qui est fréquent en l'absence d'éléments cliniques permettant de rattacher le retard pubertaire à un HHC sévère ou syndromique et en l'absence d'anomalie de la région hypothalamo-hypophysaire à l'imagerie par IRM (Figure 2).

Le traitement de ces sujets RPS par de faibles doses de testostérone permet un développement des organes génitaux externes ce qui limite le retentissement psychologique de l'impubérisme et permet la surveillance en consultation. L'augmentation spontanée du volume testiculaire confirme l'absence de pathologie et le caractère simplement différé de la puberté. Avant de retenir définitivement le diagnostic de RPS il est cependant prudent de s'assurer d'un développement pubertaire complètement normal aussi bien clinique qu'au niveau hormonal. Au moindre doute le suivi doit être poursuivi dans le cadre d'une transition enfance-adulte de façon à ne pas méconnaître un HHC partiel.

Les HHC dits réversibles

Les formes dites réversibles d'HHC ont été identifiées il y a près de trente ans sous forme de case reports essentiellement chez les patients de sexe masculin et avec syndrome de Kallmann. Elles ont été identifiées en tant que formes cliniques et bien caractérisées cliniquement et au

Tableau 3. Etiologie des hypogonadismes hypogonadotrophiques acquis (HHA).

Tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire
Adénomes hypophysaires
Craniopharyngiome
Dysgerminomes, gliomes
Métastase hypophysaire
Autres...
Processus infiltratifs hypothalamo-hypophysaires
Hémochromatose
Sarcoïdose
Hypophysite ou infundibulite
Histiocytose/tuberculose
Iatrogéniques et traumatiques
Chirurgie de la région hypothalamo-hypophysaire
Radiothérapie hypophysaire ou encéphalique ou du cavum
Traumatisme crânien (prévalence peut-être sous-estimée)
Fonctionnelles
Hyperprolactinémie
Carence nutritionnelle (anorexie mentale, maladies chroniques, activité physique excessive avec malnutrition relative)
Hypercortisolisme, quelle qu'en soit l'étiologie
Tumeurs testiculaires ou surrenaliennes sécrétant des estrogènes (gynécomastie associée)
Médicamenteuses (androgènes, anabolisants (dopage), oestro-progestatifs agonistes de la GnRH (pour traitement de cancer de la prostate), corticoïdes)

plan endocrinien dans une série de patients étudiés avant les années 2000. Leur existence a été confirmée et il a été de plus démontré que la réversibilité du HHC était possible chez des patients avec HHC et Kallmann atteints de mutations causales très diverses mais rarement chez ceux porteurs de mutations bi-alléliques sur KISS1R ou hémizygotés KAL1/ANOS1 [12]. Leur relation avec l'apparition très retardée de l'activation de la sécrétion pulsatile des gonadotrophines [12] a aussi été bien montrée. Au niveau clinique, cette forme clinique doit être suspectée devant une augmentation du volume testiculaire en l'absence de traitement hormonal ou sous traitement par testostérone. Lorsque ces formes « réversibles » surviennent vers l'âge de 20 ans chez des sujets avec olfac-

tion normale et sans mutation identifiable, elles posent un problème diagnostique difficile avec le retard pubertaire simple.

Les hypogonadismes hypogonadotrophiques acquis (HHA)

Ils sont parfois difficiles à reconnaître cliniquement [13]. En effet, une fois bien développés, les caractères sexuels ne rétrocedent le plus souvent que partiellement. La fréquence des rasages ne diminue que lentement du fait de l'auto-entretien. S'il apparaît une dépilation complète, c'est qu'il existe un pan-hypopituitarisme profond (Figure 2) avec absence complète de sécrétion d'androgènes gonadiques et de la corticosurrénale. La diminution des masses musculaires est responsable

d'une fatigue physique et d'une baisse des performances. La diminution du volume testiculaire qui traduit l'atteinte de la spermatogenèse ne s'observe que dans les HHA complets et prolongés. Une infertilité n'est que rarement la manifestation au premier plan de l'hypogonadisme hypogonadotrope acquis. Par contre la diminution de la libido et l'indifférence sexuelle beaucoup plus qu'une « impuissance » érectile avec libido conservée, doivent faire évoquer le déficit profond en testostérone. La suspicion diagnostique d'hypogonadisme hypogonadotrophique chez l'adulte sans passé pathologique impose la recherche d'un processus tumoral ou infiltratif hypothalamo-hypophysaire, la recherche de stigmates cliniques et biologiques d'hémochromatose ou de traumatisme crânien (Tableau 3) [13].

Exploration des hypogonadismes hypogonadotrophiques

La mesure de la testostérone sérique totale est la clé de voûte du diagnostic positif

Le diagnostic d'HH repose sur la mise en évidence d'une concentration plasmatique de testostérone totale basse (Figure 3A) associée à une baisse ou en tout cas une non élévation des gonadotrophines LH et FSH (Figure 3B) [2, 4]. Ce diagnostic est assez aisé en présence d'un déficit gonadotrope complet où la testostérone totale est très souvent inférieure à 1 ng/ml. Le diagnostic est plus difficile dans les formes partielles où la testostérone sérique peut être comprise entre 2 et 2,5 ng/ml voire atteindre des valeurs à la limite inférieure de celles observées chez les individus normaux. La difficulté est majorée par le caractère pulsatile de la sécrétion de testostérone chez les sujets normaux qui peuvent parfois présenter des nadirs compris entre 3 et 2 ng/ml [14]. C'est dire l'intérêt dans ces formes d'effectuer plusieurs prélèvements de testostérone et de confronter les chiffres à la présentation clinique. Les kits commerciaux d'immunodosages habituellement utilisés pour doser la testostérone totale permettent une mesure directe de ce stéroïde dans le plasma ou sérum sans

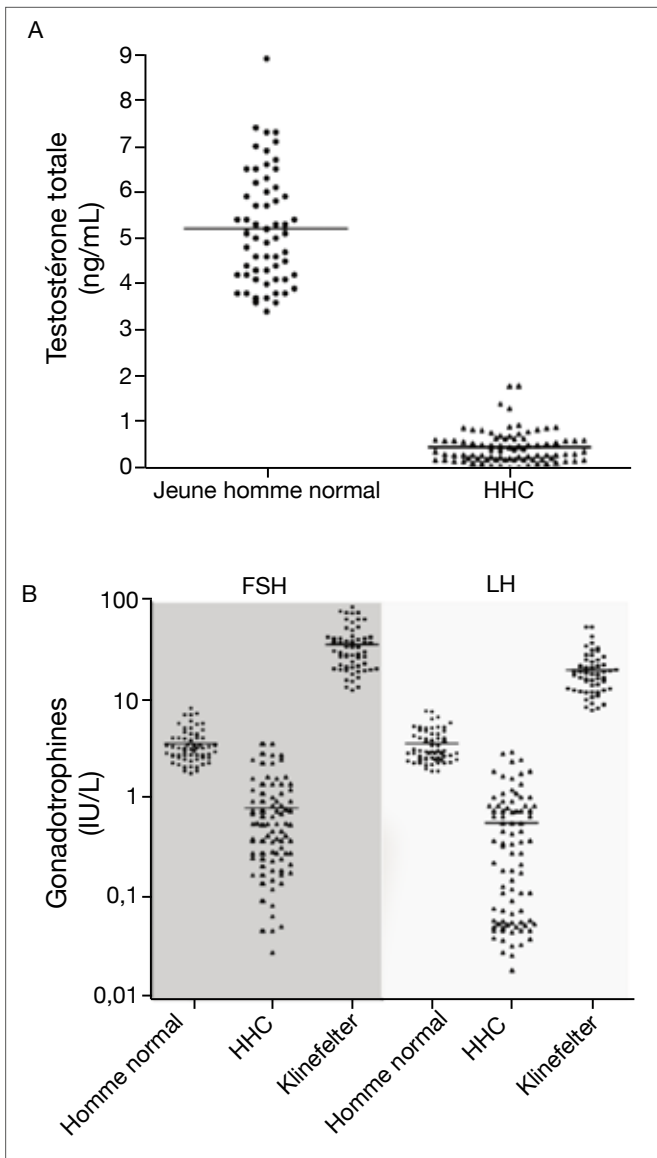


Figure 3. (A) Concentrations de testostérone très basses chez des patients avec hypogonadisme hypogonadotrophique congénital (HHC). (B) Concentrations de gonadotrophines hypophysaires FSH et LH chez des sujets normaux, chez des HHC et chez des patients avec Klinefelter de moins de 22 ans. Noter l'échelle logarithmique des ordonnées (adapté de [2]).

extraction par des solvants organiques. Ils mettent facilement en évidence un déficit sévère en T. Les dosages radio-immunologiques, comme les techniques faisant appel à la spectrométrie de masse [5, 15], bien que plus lents (non automatisés), sont très fiables et robustes et ils mesurent aussi la testostérone totale et donc aussi la fraction liée à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels SHBG [16]. Celle-ci peut être éliminée par le sulfate

tout ayant fait le travail d'établir des valeurs de référence normales ce qui est loin d'être la règle. A défaut, dans ces situations pathologiques accompagnées d'une baisse de la SHBG, on peut calculer l'index de testostérone libre (ITL) : Testostérone (nmol) x 100 / SHBG (nmol) qui est le rapport entre la testostérone totale et la protéine porteuse de ce stéroïde SHBG qui est assez fiable et souvent utilisé au niveau international [16].

d'ammonium, pour la mesure de la testostérone non liée à la SHBG (testostérone dite « biodisponible » qui est la somme de la T libre et celle liée à l'albumine). En fait, la mesure de la testostérone biodisponible n'est que rarement indispensable au diagnostic d'hypogonadisme en dehors des cas où il existe une baisse modérée de la testostérone par diminution de la SHBG comme par exemple dans les obésités morbides, le syndrome métabolique, les hypothyroïdies, les hyperinsulinismes ou l'acromégalie [1]. La mesure de la testostérone « biodisponible » pourrait être utile en deuxième ligne si on suspecte un hypogonadisme chez un patient alcoolique et/ou cirrhotique où l'élévation de la SHBG peut « masquer » la baisse de la testostérone (JY données non publiées). L'utilisation de ce dosage implique de faire appel à des laboratoires d'hormonologie spécialisés, habitués à cette technique et sur-

Gonadotrophines plasmatiques

Les dosages simultanés de TT et de LH et de FSH permettent de différencier un hypogonadisme d'origine primitivement testiculaire d'une atteinte hypothalamo-hypophysaire, dite « centrale » [2, 4]. Le diagnostic de déficit gonadotrope est plus facile depuis l'utilisation des immuno-dosages des gonadotrophines sensibles et spécifiques. Il s'agit moins maintenant des techniques de type radioimmunologique (RIA) mais plus souvent celles utilisant des méthodes « sandwich » comme les dosages immunofluorométriques (IFMA) ou immunoenzymatiques (EIA) très utilisées actuellement du fait de leur automatisation. La sensibilité de ces dosages permet de différencier dans la grande majorité des cas les sujets normaux des sujets ayant des concentrations plasmatiques basses ou indétectables (Figure 3B).

En pratique, cependant, les dosages des gonadotrophines ne sont jamais interprétables sans un dosage simultané de testostérone totale circulante. Certes des gonadotrophines très basses ou indétectables ne s'observent qu'en présence d'un déficit gonadotrope complet, et sont associées à une concentration de testostérone totale basse, en l'absence de traitement. Mais les patients atteints de déficit gonadotrope partiel peuvent avoir des concentrations plasmatiques de gonadotrophines dans la « zone normale », c'est-à-dire dans l'intervalle des valeurs de référence des hommes adultes eugonadiques mais elles sont pathologiques car associées à une testostérone abaissée (Figure 3A).

Inhibine B plasmatique

Ce dosage est essentiellement réservé à la recherche clinique. Depuis une vingtaine d'années, un immuno-dosage spécifique de l'inhibine B utilisant des anticorps monoclonaux est disponible. Il permet d'objectiver une baisse de ce peptide témoin de l'atteinte fonctionnelle Sertolienne dans les déficits gonadotropes [2, 4]. La mesure de cette hormone peptidique n'est pas indispensable au diagnostic mais donne une indication sur la sévérité du déficit en gonadotrophines qui peut aussi être apprécié par le degré d'atrophie testiculaire.

Le test à la GnRH

Appelé jadis test au LHRH, il explore la sécrétion hypophysaire des gonadotrophines après injection intraveineuse de 100 µg de GnRH (*gonadotropin releasing hormone*) exogène. Mais ce test ne permet ni d'améliorer le diagnostic positif d'hypogonadisme central ni aucunement de définir le siège hypothalamique ou hypophysaire du déficit en gonadotrophines. Il peut en effet être négatif dans les atteintes hypothalamiques profondes ou « positif » dans les atteintes hypophysaires partielles et vice-versa [17].

Dans les déficits gonadotropes congénitaux, la réponse au test est très variable et dépend du volume testiculaire [17]. Ainsi, dans un HHC complet avec un volume testiculaire inférieur à 3 ml, la réponse est souvent très faible ou absente alors que chez des patients ayant un déficit partiel (volume testiculaire > 4 ml et *à fortiori* > à 6 ml) la réponse peut être positive, voire exagérée pour la LH [17].

En résumé, le test à la GnRH qui est le reflet de la profondeur d'un déficit gonadotrope ne permet pas de faire le diagnostic positif de celui-ci [17]. Il sera progressivement abandonné dans cette indication.

Exploration globale des fonctions hypophysaires

Même si un déficit gonadotrope paraît isolé, l'évaluation hormonale de l'ensemble des fonctions ante-hypophysaires et de la posthypophyse (recherche d'un diabète insipide) est obligatoire pour ne pas méconnaître un panhypopituitarisme et une hyperprolactinémie (Figure 2) [2, 4]. La normalité de cette exploration permet de parler d'hypogonadisme hypogonadotrophique isolé.

Dépister une hémochromatose devant un hypogonadisme

L'hypogonadisme hypogonadotrophique acquis (HHA) post-natal est, par sa fréquence, la deuxième complication endocrinienne de l'hémochromatose à côté du diabète [18]. La littérature concernant cette association est assez souvent ancienne et/ou basée le plus souvent sur des petites séries incluant des sujets avec des étiolo-



T: 0,8 ng/mL
LH: 0,6 UI/L
FSH: 2,9 UI/L
PRL: 12 ng/mL
SDHEA: 1,6µg/mL

Figure 4. Aspect clinique et évaluation hormonale chez un homme de 25 ans ayant des troubles du comportement alimentaire (restriction calorique < 900 calories /J) associés à une activité physique excessive (marathon > 4 km/J). L'exploration hormonale de base montre un HH avec un effondrement concomitant de la testostérone et de la LH mais une FSH dans la limite inférieure de la normale.

gies différentes ou des cas cliniques isolés. De ce fait il est difficile d'avoir une vision claire de l'épidémiologie et de l'histoire naturelle de l'HHA en fonction de chaque cause d'hémochromatose. Comme les autres complications, seule sa prédominance masculine semble bien établie dans la forme de l'adulte.

La présentation de l'HHA de l'hémochromatose va dépendre de sa date d'apparition, pré-, per- ou post-pubertaire, de sa durée et de la profondeur du déficit en gonadotrophines, lui-même fonction de la sévérité de la surcharge en fer des cellules gonadotropes. Lorsque les lésions par surcharge en fer des cellules gonadotropes hypophysaires s'installent avant l'âge de la puberté, la conséquence sera un développement pubertaire absent ou

incomplet dans les deux sexes. C'est le cas des hémochromatoses secondaires à des transfusions multiples qui entraînent une surcharge très précoce (prépubère) par exemple lors du traitement des thalassémies. Dans ces étiologies, la prédominance masculine de l'HH est moins claire que dans les formes plus tardives, peut-être en raison de l'absence de règles chez la petite fille.

Un déficit gonadotrope acquis peut aussi s'installer plus ou moins rapidement au cours ou après l'achèvement de la puberté vers la fin de la deuxième ou au cours de la troisième décennie. Ces HH, sans prédominance masculine, sont le plus souvent associés à des hémochromatoses juvéniles. Ces malades sont souvent porteurs de mutations des gènes HJV et HAMP codant respectivement pour l'hémojuvéline et l'hepcidine, mais des cas de transmission digénique par mutations associées de HFE et du récepteur de type 2 de la transferrine chez les mêmes malades ont été décrits. Les HH secondaires à une hémochromatose juvénile sont souvent sévères avec un volume testiculaire très réduit, un effondrement des gonadotrophines et de la TT et une azoospermie chez l'homme et une aménorrhée avec baisse majeure et concomitante de l'estradiol et des gonadotrophines chez la femme [18]. Les hommes décrivent parfois une puberté chronologiquement normale, avec des rapports sexuels initialement normaux et même parfois des paternités. Par la suite s'installe progressivement une perte de la libido en rapport avec la baisse de la testostérone. Des hémochromatoses juvéniles avec un HH plus précoce, empêchant le développement pubertaire, ont aussi été décrites.

Indépendamment de la cause de la surcharge en fer à l'origine de l'HH, ce dernier, par le déficit en stéroïdes sexuels qu'il entraîne, va être responsable d'une ostéoporose plus ou moins sévère en fonction du retard au diagnostique et donc de la durée de l'hypogonadisme [18].

Dépister une carence nutritionnelle devant un hypogonadisme

Un HH peut être associé à une anorexie mentale ou une restriction calorique im-

Tableau 4. Etiologies des insuffisances testiculaires primitives.

Chromosomiques	
	Syndrome de Klinefelter (caryotype 47, XXY dans plus de 90% des cas) +++
	Anomalies des gonosomes plus rares (XYY, XXYY, etc...)
	Hommes XX (avec translocation d'une portion du chromosome Y contenant la séquence de détermination testiculaire SRY)
	Anomalies des autosomes (délétions, translocations)
Anorchidie	
Lésionnelles	
	Torsion testiculaire bilatérale
	Cryptorchidie bilatérale
Toxiques et traumatiques (les plus fréquentes)	
	Chimiothérapie anticancéreuse +++ (chez l'enfant ou l'adulte)
	Radiations ionisantes +++ (chez l'enfant ou l'adulte)
	Alcoolisme chronique +++
	Insecticides, dibromochloropropane
	Traumatisme testiculaire bilatéral
	Castration chirurgicale bilatérale
Génétiques	
	Maladie de Steinert (Dystrophie myotonique): autosomique dominante avec cataracte, calvitie, faiblesse musculaire, hypogonadisme.
	Syndrome de Noonan (« Turner mâle »): autosomique dominant avec cou palmé, ptosis, hypogonadisme (cryptorchidie), sténose de l'artère pulmonaire, petite taille. Mutations PTPN11, KRAS, SOS1, RAF1.
Orchites	
	Ourlienne
	Autres : gonococcie, sarcoïdose, tuberculose, polyendocrinopathies autoimmunes.
	Insuffisance testiculaire liée à la sénescence (avec déficit de l'axe hypothalamo-hypophysaire, appelé aussi déficit androgénique partiel des hommes âgés, PADAM ou DALA).
Causes génétiques très rares	
	Mutations de la protéine StAR
	17 α -Hydroxylase et ou C17-20 lyase
	POR
	3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase
	17 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase
	Mutations des récepteurs de LH et de FSH

portante assez souvent accompagné d'une activité physique excessive (Figure 4). Chez ces patients il existe très souvent une masse grasse effondrée associée à un déficit sévère en leptine circulante. Ce déficit en leptine induit une mise au repos de l'axe gonadotrope et donc une baisse des gonadotrophines FSH et surtout de LH qui induit le déficit en testostérone (Figure 4).

Hypogonadismes hypergonadotrophiques ou insuffisances testiculaires primitives (ITP)

Elles résultent d'étiologies diverses à la fois chromosomiques, génétiques, lésionnelles et iatrogènes (Tableau 4). Les atteintes testiculaires primitives touchent le plus souvent et/ou plus profondément la fonction exocrine (spermatogenèse) et la fonction endocrine sertolienne avec une préservation au moins partielle de la sécrétion leydigienne de testostérone [19, 20]. En réaction à cette défaillance testiculaire (levée des rétrocontrôles négatifs par les stéroïdes sexuels et les peptides sertoliens), se produit une augmentation des gonadotrophines prédominant habituellement sur la FSH.

Présentation clinique

Les ITP sont moins souvent responsables d'une absence totale de développement pubertaire que les déficits gonadotropes congénitaux en majorité complets. Lorsqu'un hypogonadisme est présent il est le plus souvent partiel (Figure 5). De ce fait, les insuffisances testiculaires primitives étaient fréquemment diagnostiquées devant la découverte de petites gonades lors d'un examen systématique du testicule au cours du service militaire. Actuellement elles sont découvertes parfois à l'adolescence devant un retard pubertaire partiel ou un développement mammaire exagéré (gynécomastie péri-pubertaire) (Figure 5) mais surtout plus tardivement à l'occasion d'une consultation pour gynécomastie ou infertilité.

Exploration hormonale

Au plan hormonal la FSH plasmatique est pratiquement toujours augmentée (Figure

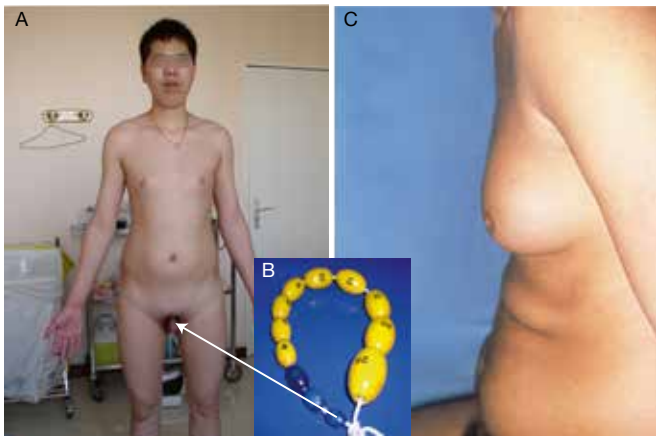


Figure 5. Syndrome de Klinefelter typique diagnostiqué à l'âge adulte. (A) Noter l'aspect gynoïde, l'hypotrophie des organes génitaux externes, la gynécomastie et l'envergure des membres supérieurs. (B) Les testicules sont très atrophiques (1 mL). (C) Gynécomastie plus importante chez un autre patient atteint de Klinefelter.

3B). L'inhibine B est souvent basse voire indétectable, en rapport avec l'atteinte Sertolienne et des cellules germinales. Dans ce contexte avec FSH élevée, l'IB n'apporte pas d'élément diagnostic supplémentaire.

Dans les ITP, la concentration de TT plasmatique est assez souvent normale mais peut aussi être modérément abaissée (entre 2 et 3 ng/ml) (Figure 6). Chez les rares patients présentant des signes cliniques d'hypoandrisme sévère, des chiffres plus bas de testostérone totale peuvent être observés (< 1 ng/ml). L'élévation de la LH est très fréquente, elle est proportionnelle à la sévérité de l'atteinte Leydigienne mais reste le plus souvent inférieure à celle de la FSH.

Diagnostic différentiel

Chez l'adulte, un diagnostic différentiel difficile mais très rare de l'ITP est le macroadénome gonadotrope sécrétant de la FSH. Dans les deux cas, le tableau peut associer des signes d'hypoandrisme, une diminution du volume testiculaire avec une FSH plasmatique augmentée. Parfois l'attention est attirée par l'existence d'un syndrome chiasmatique ou caverneux qui oriente vers une atteinte hypophysaire. Une baisse concomitante de la LH et de T plasmatiques, associée à une augmentation de la FSH, doit faire évoquer le diagnostic par principe. Au moindre doute,

le diagnostic sera confirmé par la réalisation d'une IRM hypophysaire.

Etiologies

Elles sont détaillées dans le Tableau 4. Nous ne développerons que les plus fréquentes.

Anomalies chromosomiques, génétiques et congénitales

- Le syndrome de Klinefelter

Il domine par sa fréquence puisqu'il atteint près de 1 pour 600 des nouveau-nés masculins [7, 19, 20]. Il résulte d'une anomalie du nombre des chromosomes sexuels avec, le plus souvent (près de 90 % des cas), une formule XXY.

Cliniquement, il se traduit le plus souvent par une atrophie gonadique majeure avec un volume inférieur à 3 ml qui contraste parfois avec une virilisation correcte (Figure 5) [7, 19, 20]. Les signes d'hypoandrisme sont inconstants. Rarement il s'agit d'un impubérisme, et parfois d'un développement plus ou moins complet des caractères sexuels secondaires. Même si le déficit en testostérone précoce concerne une minorité de patients, vue la fréquence du Klinefelter, ce diagnostic doit être évoqué devant tout retard pubertaire avec FSH élevée.

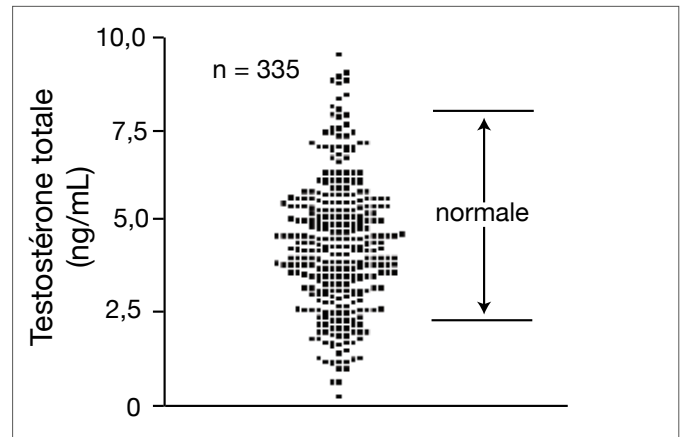


Figure 6. Testostérone totale (TT) circulante chez des jeunes patients (17-19 ans) atteints du syndrome de Klinefelter dépisté par la palpation testiculaire systématique et confirmé par un caryotype. Noter que la grande majorité de ces hommes avaient une TT normale, chez une minorité une TT < 3 ng/mL. Ces patients avaient dans leur majorité une histoire de développement pubertaire normal. Chez la grande majorité il n'y avait pas de signe clinique évident d'hypogonadisme mais chez plus de 95 % le volume testiculaire était très réduit (< 4 mL) (voir aussi Figure 5).

Une gynécomastie bilatérale (Figure 5B) est fréquente en raison du taux relativement bas de testostérone, associé parfois à une sécrétion testiculaire excessive d'estradiol, conséquence de l'élévation chronique de la LH.

La grande taille, lorsqu'elle existe, s'accompagne de macroskeléie possiblement attribué au surdosage du gène SHOX.

L'existence d'un déficit intellectuel est encore discutée, souvent absent, parfois mineur et plus rarement profond avec troubles du comportement. Dans ce dernier cas le nombre de chromosomes surnuméraires semble souvent supérieur à 1 (formules chromosomiques XXXY ou XXXXY). Pour certains, il s'agirait plus de troubles des acquisitions que d'un vrai déficit intellectuel [7, 19, 20].

L'atteinte exocrine testiculaire avec azoospermie est quasi constante dans les formes non mosaïques. Depuis la fin du service militaire, l'infertilité est souvent le principal motif de consultation. La destruction progressive de la lignée germinale se produit pendant la puberté [7, 19, 20] et serait étroitement liée à la présence d'un X surnuméraire.

D'autres anomalies sont parfois associées, comme une intolérance au glucose, des bronchopneumopathies chroniques, une

pathologie auto-immune. La possibilité d'un cancer du sein, conséquence de la gynécomastie, justifie une surveillance clinique voire mammographique régulière. Le diagnostic de syndrome de Klinefelter est fait simplement grâce à la réalisation d'un caryotype.

Les causes génétiques très rares d'ITP sont rappelées dans le bas du Tableau 4 et ne seront pas détaillées ici.

Les insuffisances testiculaires acquises

A côté du syndrome de Klinefelter elles sont à l'origine de la majorité des insuffisances testiculaires.

- Les atteintes toxiques par les traitements anticancéreux

Les agents alkylants ainsi que l'irradiation testiculaire lèsent l'épithélium germinal. Cette atteinte peut être transitoire. Pour la radiothérapie, elle semble irréversible au delà de 60 Grays, avec à la biopsie testiculaire disparition des spermatogonies. Ceci justifie la cryoconservation du sperme avant tout traitement agressif d'un cancer. Une difficulté à cette conservation est que la qualité du sperme n'est pas souvent normale chez les patients présentant un testicule tumoral.

Au-delà de 80 Grays, une atteinte leydigienne surajoutée avec baisse de la testostérone est possible. Devant les progrès réalisés dans le traitement des hémopathies malignes de l'enfant, le nombre de survivants consultant à l'âge adulte pour insuffisance testiculaire augmente de jour en jour [21].

- L'alcoolisme chronique

C'est probablement une des causes les plus fréquentes d'hypogonadisme hypergonadotrophique en France. L'insuffisance testiculaire aggrave ici les troubles de la libido et de l'érection liés directement à l'alcoolisme [22]. Le diagnostic peut être difficile si on se base sur le simple dosage de la testostérone totale du fait de l'élévation de la SHBG liée à l'hépatopathie comme cela a été évoqué plus haut.

- Les orchites

En période pré-pubertaire, l'infection par le virus des oreillons s'accompagne rarement d'orchite. En revanche, 25 % des hommes infectés en période pubertaire ou à l'âge adulte développeront une orchite le plus souvent cliniquement évidente et unilatérale. Cependant, une biopsie testiculaire réalisée au moment de l'atteinte gonadique met en évidence des lésions bilatérales, expliquant la grande fréquence de l'infertilité chez ces patients (plus de 60 %). L'atteinte isolée des tubules séminifères explique l'atrophie testiculaire. Un certain degré d'insuffisance Leydigienne est parfois observé. Depuis la pratique généralisée de la vaccination dans l'enfance, l'incidence de l'orchite ourlienne a heureusement diminué.

L'insuffisance testiculaire liée à l'âge ou « déficit androgénique du sujet âgé »

Il est aussi appelé « déficit androgénique partiel lié à l'âge » PADAM. Il s'agit en fait d'un diagnostic d'élimination qui implique d'avoir écarté les causes classiques d'hypogonadisme discutées plus haut. En pratique, le diagnostic de « PADAM » ne doit être envisagé chez un sujet âgé (en pratique après 55-60 ans) que si la testostérone totale est au moins inférieure à 3 ng/ml et s'il existe des signes spécifiques de carence en androgènes [6]. C'est dans cette catégorie de sujets qu'il faut particulièrement déconseiller les dosages de « testostérone libre » compte tenu de la sous-estimation constante de la testostérone circulante par cette technique [15, 16].

En pratique, lorsque la testostérone totale chez un homme âgé, *a priori* en bonne santé, est inférieure à 2 ng/ml, le diagnostic d'hypogonadisme réel est probable. La démarche diagnostique est la même que chez un sujet jeune. Il faut donc localiser le niveau, hypothalamo-hypophysaire ou testiculaire, en dosant les gonadotrophines plasmatiques FSH et LH. Comme chez l'homme jeune, une élévation, en particulier de FSH, témoigne d'une atteinte testiculaire primitive, alors qu'une baisse ou des taux « normaux » des gonadotrophines sont en rapport avec un

dysfonctionnement du couple hypothalamo-hypophyse. Dans ce dernier cas il faudra, comme chez le sujet plus jeune, écarter une lésion de cette région par la réalisation d'une IRM et pratiquer une mesure de la prolactinémie compte tenu de la fréquence des adénomes hypophysaires à prolactine. L'erreur serait ici de considérer l'HH comme étant simplement lié à l'âge et de négliger l'enquête étiologique.

La situation est moins commode lorsque la TT est comprise entre 2 et 3 ng/ml. Ici 4 éventualités sont à envisager. Tout d'abord il peut s'agir d'une baisse partielle liée à l'âge qui serait relativisée par l'existence de normes de testostérone adaptées à l'âge du sujet. En deuxième lieu il est souhaitable de vérifier s'il existe une maladie chronique, une obésité, un syndrome métabolique ou des prises médicamenteuses pouvant retentir sur le fonctionnement gonadique. La troisième possibilité est celle d'un chiffre bas par le simple fait que le prélèvement a été effectué au moment d'un nadir de la sécrétion de testostérone qui est rappelons-le pulsatile. Dans ce cas un deuxième prélèvement, à réaliser dans tous les cas, montrant un chiffre normal, permet d'écarter un hypogonadisme. Finalement, un chiffre de testostérone totale compris dans cet intervalle peut témoigner d'un hypogonadisme débutant ce qui nous ramène à la situation précédente.

Trancher entre ces quatre possibilités est un véritable défi quotidien pour l'endocrinologue.

A ce stade, nous devons répéter que compte tenu de la sous-estimation très fréquente de la testostérone circulante par les kits du commerce de mesure de la « testostérone libre » ce type de dosage, qui risque de déclencher une épidémie de faux hypogonadismes, ne peut être que déconseillé [16, 23].

Conclusion

Les hypogonadismes masculins sont à la fois une maladie et un symptôme dont il faut toujours chercher la cause. Leurs manifestations cliniques vont dépendre de la date d'apparition et de la sévérité des déficits testiculaires. Faire le diagnostic

d'un hypogonadisme réel et sévère est souvent aisé par une simple mesure de testostérone totale. La mesure des gonadotrophines permet dans la grande majorité des cas de trancher entre une cause primitivement testiculaire et une origine hypothalamo-hypophysaire.

V. Kerlan, J. Young
jacques.young@aphp.fr

RÉFÉRENCES

1. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2536-59.
2. Young J. Approach to the male patient with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:707-18.
3. Bouvattier C, Maione L, Bouligand J, et al. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 8:172-82.
4. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11:547-64.
5. Giton F, Trabado S, Maione L, et al. Sex steroids, precursors, and metabolite deficiencies in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism and pan-hypopituitarism: a GCMS-based comparative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:E292-6.
6. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010; 363:123-35.
7. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:622-26.
8. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med* 2012; 366:443-53.
9. Lawaetz JG, Hagen CP, Mieritz MG, et al. Evaluation of 451 Danish boys with delayed puberty: diagnostic use of a new puberty nomogram and effects of oral testosterone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:1376-85.
10. Abitbol L, et al. Evaluation of delayed puberty: what diagnostic tests should be performed in the seemingly otherwise well adolescent? *Arch Dis Child* 2016; 101:767-71.
11. Harrington J, Palmert MR. Clinical review: Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:3056-67.
12. Dwyer AA, Raivio T, Pitteloud N. Management of endocrine disease: Reversible hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol* 2016; 174:R267-74.
13. Salenave S, Trabado S, Maione L, et al. Male acquired hypogonadotropic hypogonadism: diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)* 2012; 73:141-6.
14. Winters SJ. Endocrine evaluation of testicular function. *Endocrinol Metab Clinics North Am* 1994; 23:709-723.
15. Muram D, Zhang X, Cui Z, Matsumoto AM. Use of Hormone Testing for the Diagnosis and Evaluation of Male Hypogonadism and Monitoring of Testosterone Therapy: Application of Hormone Testing Guideline Recommendations in Clinical Practice. *J Sex Med* 2015; 12:1886-94.
16. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3666-72.
17. Mosbah H, et al. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016; Congrès SFE, CO 040.
18. Young J. [Endocrine consequences of hemochromatosis]. *Presse Med* 2007; 36:1319-25.
19. Young J. Syndrome de Klinefelter. In *Traité d'Endocrinologie*. Chanson P, Young J, Paris Flammarion, 2007.
20. Kerlan V, Bouvattier C. Le syndrome de Klinefelter à l'âge pédiatrique et à l'âge adulte. *Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète (MCED)* 2015; 68:48-53.
21. Levine J. Fertility preservation in children and adolescents with cancer. *Minerva Pediatr* 2011; 63:49-59.
22. Adler RA. Clinical review 33: Clinically important effects of alcohol on endocrine function. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:957-60.
23. Handelsman DJ, Liu PY. Andropause: invention, prevention, rejuvenation. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16:39-45.