



HAL
open science

**Place de la pompe à LHRH dans l'induction de fertilité
pour hypogonadisme hypogonadotrope congénital
masculin: étude comparative versus gonadotrophines et
revue de la littérature**

Véronique Lockart

► **To cite this version:**

Véronique Lockart. Place de la pompe à LHRH dans l'induction de fertilité pour hypogonadisme hypogonadotrope congénital masculin: étude comparative versus gonadotrophines et revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03365069

HAL Id: dumas-03365069

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03365069>

Submitted on 5 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**
Aix-Marseille Université

**Place de la pompe à LHRH dans l'induction de fertilité
pour hypogonadisme hypogonadotrope congénital masculin :
étude comparative versus gonadotrophines et revue de la littérature.**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES
DE MARSEILLE**

Le 21 Septembre 2021

Par Madame Véronique LOCKHART

Née le 26 septembre 1992 à Toulon (83)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE, MALADIES MÉTABOLIQUES

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BRUE Thierry

Président

Madame le Professeur COURBIERE Blandine

Assesseur

Madame le Professeur METZLER-GUILLEMAIN Catherine

Assesseur

Madame le Docteur ALBAREL Frédérique

Directeur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Place de la pompe à LHRH dans l'induction de fertilité
pour hypogonadisme hypogonadotrope congénital masculin :
étude comparative versus gonadotrophines et revue de la littérature.**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES
DE MARSEILLE**

Le 21 Septembre 2021

Par Madame Véronique LOCKHART

Née le 26 septembre 1992 à Toulon (83)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE, MALADIES MÉTABOLIQUES

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BRUE Thierry

Président

Madame le Professeur COURBIERE Blandine

Assesseur

Madame le Professeur METZLER-GUILLEMAIN Catherine

Assesseur

Madame le Docteur ALBAREL Frédérique

Directeur



FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
Assesseurs :		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur : **Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON



ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUBE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

MM MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUIEU Régis
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	<i>GUYYS Jean-Michel Surnombre</i>
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry	JOUVE Jean-Luc KAPLANSKI Gilles
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTHET Marc	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard LAUNAY Franck
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe	LAVIEILLE Jean-Pierre
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence	LE CORROLLER Thomas
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BERBIS Julie	EBBO Mikaël	LEONE Marc
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier	MACE Loïc MAGNAN Pierre-Edouard
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BOYER Laurent	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy MOUTARDIER Vincent
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	NAUDIN Jean
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLLAS Richard NGUYEN Karine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	OLIVE Daniel
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	OLLIVIER Matthieu
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	OUAFIK L'Houcine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	PADOVANI Laetitia
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric	

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	TURRINI Olivier
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine	VALERO René
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	VAROQUAUX Arthur Damien
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	VELLY Lionel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	VEY Norbert
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VIDAL Vincent
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VIENS Patrice
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VILLANI Patrick
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VITON Jean-Michel
PHAM Thao	SCAVARDA Didier	VITTON Véronique
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric	VIVIER Eric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor	XERRI Luc
POINSO François	SIMON Nicolas	
RACCAH Denis	STEIN Andréas	
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal	
REGIS Jean	THUNY Franck	
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick	
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
 THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)
FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE : RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
VIEWEWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
 DARIEL Anne (MCU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,**RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETTELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/MITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2020 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2020)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**PHILOSOPHIE 17**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401**PHYSIOLOGIE 4402**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre***THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

PETIT Philippe (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**UROLOGIE 5204**

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

AU PRÉSIDENT DU JURY

À MONSIEUR LE PROFESSEUR THIERRY BRUE

Chef du Service d'Endocrinologie de l'Hôpital de la Conception - Marseille

Merci pour ce sujet passionnant que vous m'avez donné à travailler.

Merci pour vos recommandations auprès du Pr Bertherat.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse.

Je vous prie d'accepter l'assurance de ma gratitude et de mon profond respect.

À MA DIRECTRICE DE THÈSE

À MADAME LE DOCTEUR FREDERIQUE ALBAREL

Praticien Hospitalier attaché au service d'Endocrinologie de l'Hôpital de la Conception - Marseille

Je te remercie pour le choix de ce sujet de thèse. Tu as, par ta disponibilité, tes encouragements, tes conseils précieux et ta patience, permis l'aboutissement de ce travail.

Je te remercie pour le temps que tu as donné dans la relecture attentive de toutes ces pages. Merci pour la finesse de ton analyse, de tes remarques et corrections. Merci pour ta gentillesse et ta disponibilité.

Je te remercie également pour l'exemple que tu m'as donné au cours de ces deux semestres de stage dans le service du Pr Brue. Tes compétences et ton engagement pour les patients et pour notre formation m'ont édifiée.

AUX MEMBRES DU JURY

À MADAME LE PROFESSEUR BLANDINE COURBIERE

Chef du CPMA de l'Hôpital de la Conception - Marseille

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ce travail et je vous en remercie. Merci de m'avoir si bien accueillie au sein de votre service. Merci pour tout ce que vous m'avez enseigné sur le dialogue avec les couples, et la prise en charge en PMA de patientes aux situations gynécologiques parfois très compliquées.

Ce travail n'est qu'un début, je serais ravie de pouvoir continuer à travailler avec vous dans les mois, voire les années à venir. Je n'oublie pas d'ailleurs que j'ai un travail en cours avec vous. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À MADAME LE PROFESSEUR CATHERINE GUILLEMAIN - METZLER

Chef du Laboratoire de Biologie de la Reproduction de l'Hôpital de la Conception - Marseille

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de siéger dans ce jury et de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Et je vous remercie beaucoup pour la coordination (d'autant plus par temps de covid), et l'enseignement très intéressant du D.U. d'oncofertilité et médecine de la reproduction.

À TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUÉ À MA FORMATION MÉDICALE :

Je remercie toutes les équipes soignantes qui m'ont accueillie dans leurs services au cours de mes études. Grâce à vous, mon expérience d'externe puis d'interne a été très enrichissante.

C'est auprès de vous que j'ai appris, pas à pas, à écouter, interroger et examiner mes patients, à les informer de leur état de santé et à leur proposer des soins adaptés. Vous m'avez appris à être présente auprès d'eux et vous m'avez encouragée, par votre exemple et votre enseignement, à prendre soin des malades dans le respect de leur dignité.

Je remercie tout particulièrement les médecins, qui m'ont permis, pendant mes études, d'augmenter mes connaissances et d'enrichir mes compétences. Merci pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre présence pédagogique à mes côtés.

Je remercie aussi les cadres de santé et les secrétaires de ces différents services qui m'ont souvent rendus, il faut le souligner, de chouettes services.

Merci à toute l'équipe médicale et paramédicale des services de diabétologie de l'Hôtel-Dieu, notamment au Pr José Timsit et son équipe qui m'ont donné le goût de la clinique et de l'endocrinologie.

À tous les médecins du pôle ENDO de l'AP-HM auprès de qui ç'a été un réel plaisir de travailler et de me former : notamment Pr Valéro, Pr Béliard, Dr Grandjeot, Dr Begu, Dr Dubois, Pr Dutour, Pr Darmon, Dr Boullu, Dr Ronsin, Dr Tintignac, Pr Brue, Pr Castinetti, Dr Morange, Dr Cuny, Dr Vermalle, Dr Treglia.

Aux IDE avec lesquels c'est toujours un plaisir de travailler, même si parfois les conditions sont un peu sport... Merci à Paquita, Laurence, Elena, Céline, Vanessa, Nathalie, Sophie, Nomen, Marina, Marion, Virginie, Stéphane et tous les autres.

À l'équipe de néphrologie à Toulon pour votre accueil chaleureux. Merci aux Dr Knefati, Dr Mondain, Dr Faure, et à une équipe paramed au top.

Au Pr Netchine et son équipe à Trousseau, Dr Brioude, Dr Giabicani, Dr Busiah, Dr Houang, Dr Dufourg. Votre immense expérience est un atout majeur pour vos jeunes patients, et votre bienveillance envers moi m'a toujours beaucoup touché.

À toute l'équipe du CPMA auprès de qui j'ai passé un excellent semestre, et avec qui m'a initiée, entre autres, à la pratique de ce bel outil qu'est l'échographie. Merci à vous toutes : Blandine, Audrey, Pauline, Lise, Laura, Hortense, Marianne, Marie, Coralie, Christelle, Dahbia et Joëlle.

À l'équipe du Pr Touraine, Pr Bachelot, Dr Chakhtoura, Dr Courtillot, Dr Ly, Dr Sarfati, Dr le Poulennec, Dr Dubreuil, Dr Bialot, Dr Dosso. Merci de m'avoir accueillie pour ces six mois. J'ai eu une grande chance de profiter de vos enseignements, et travailler avec vous a été une grande richesse et un plaisir quotidien.

Et aux voisins du bâtiment IE3M avec qui c'était un plaisir de travailler, Dr Ghander, Pr Hartemann, Dr Faucher, Dr Bel Lassen, Dr Chalopin, Dr Lhote, Dr Bedock.

Enfin, Merci au Dr Hubert Tesson, vrai modèle de relation médecin-malade.

À de magnifiques rencontres parisiennes en 2020 : mes cointernes de la Ptité, notamment Charlotte, Charlotte, Camille, Jade, Marion, Marine, Tati, Jeanne, Aglaé qui m'a lancé sur mon avenir à Paris, Aziza, Émilie, Hélène, Sarah, ... fin avril nous avons vaincu le covid.

À mes cointernes, actuels et à ceux déjà devenus chefs : A Pauline, binôme favori, Alice, Cécile, Mercedes, Flo, Nico, Lorenzo, Santa, Lauranne, Léa, Manon, Vincent, Clara, Marine, Rachel, Adèle, Ahmad, Philippine, Aurélie ma première binôme, Claire, Eva et Alice.

A MA FAMILLE :

A GREGOIRE,

Merci pour tout ce que tu fais et donnes pour notre foyer !

J'admire la personne que tu es, je sais que j'ai énormément de chance de vivre avec toi, d'avoir toujours droit à ta gentillesse, ton intelligence, ta générosité, ton rire, de pouvoir partager tes idées, tes projets et tes étourderies... J'ai hâte de voir où la vie va nous mener, je te remercie du fond du cœur pour ta patience pour cette fameuse thèse, tu as su m'accompagner et me soutenir pendant les étapes de cette fin d'internat, merci et bravo !

A MES PARENTS,

Merci pour votre soutien indéfectible et votre présence aimante tout au long de ces années d'étude. Merci pour toute la joie que vous me donnez.

Merci pour tout ce que vous m'avez transmis, le sens de l'entraide et de la fidélité, le goût de l'effort, le goût de la voile, le goût de la montagne, le goût des légumes méditerranéens, de la grillade et du bon vin !

À votre exemple, j'ai continué à déménager souvent, je compte presque autant de déménagements avec vous, que depuis le début de mes études !

A MES FRERES ET SŒURS,

Fratricie de zazous, inventifs et tendres, merci pour votre présence à mes côtés depuis si longtemps !

À Stéphanie, passionnée de musique et de questionnements,

À Claire, dont le parcours entre la philo et la finance trouve aujourd'hui un nouveau sens,

A Guillaume, heureux comme Ulysse sur la mer jolie dans les traces de nombreux autres hardis navigateurs !

À MA BELLE-FAMILLE,

Claire et Cyril, Florent et Marie, Mathilde, Béa, merci de votre soutien, merci de toujours nous accueillir aussi chaleureusement. Merci pour le Fretay, qui était magnifique et vous aussi, le 5 septembre dernier. Merci d'avoir si bien veillé sur Grégoire !

À MES GRANDS-PARENTS,

Vous avez façonné mes parents, vous leur avez donné notamment l'humour et la sagesse qui les rend uniques. Merci pour votre accueil lors des vacances, et lors de mes études, vous m'avez appris à jouer à la crapette, au bridge, à tricoter et tant d'autres choses encore. Avant de perdre la mémoire, vous nous avez raconté souvent vos histoires et celles de la famille sur plusieurs générations.

À MES CHERS ONCLES ET TANTES,

À tante Laurence et oncle Etienne pour leur accueil à St Flo. A oncle Jérôme et tante Marie-Hélène pour leur accueil à Roma, à Dupleix et à la Roche, à Oncle Bruno pour son attention aux talents de ses neveux, à TM pour son affection qui nous a vus grandir, à Doncali qui nous a précédé là-haut.

A oncle Thier pour son affection et son humour, à oncle Bert pour son talent de dessinateur et qui partage ce même humour !

À tante Marie-Ange et oncle Bert pour leur accueil si chaleureux à Azolette et en souvenir d'une sortie en mer, sans vent mais avec de la pluie...

Et à tous les autres oncles et tantes que je n'ai pas cités, faute de place sur ce papier, mais qui savent bien la place qu'ils occupent dans mon cœur.

AUX COUSINS COUSINES

Et à tous ceux qui agrandissent la famille, à la nouvelle génération en train de se construire : pour tous les excellents moments ensemble, passés et à venir.

À Christophe, Ombeline et Christophe et leurs enfants, Diane et Édouard et leurs enfants, merci pour votre grande affection et vos rires si communicatifs, même si vous avez été trop souvent confrontés à la dureté parfois de l'hôpital.

À Inès, Delphine et Pilou et leur merveille, Antoine et Bruno pour toutes ses vacances au bord de l'eau à pêcher la crevette et inventer des jeux.

À Loïc et son cata, Max et son cata, Mimi, Matthieu & Matthieu, Rémi, Erwan si fin cuisinier de caramel, les familles Mortamet et Couëtoux, pour les crêpes et les concours en tous genre, pour la joie de cousiner et de voir les familles qui s'agrandissent et les projets qui se concrétisent.

Mention spéciale pour tante Jo pour son l'atelier broderie. À tante Rose pour le bateau de son mari. À tante Pilou pour sa tyrolienne, à tante Maguy, et tante Baby les trinitaines permanentes.

À Mik, Thibaut, Bilou, PE et vos petites familles pleines de vie, à Anne, Béa, Chouch, Malou, Typh', Maia, Gus, Guillemette, Laeti, Caro, Théo, Louis-Jo pour tous les souvenirs familiaux que nous partageons. Mention spéciale à PE pour ses années marseillaises, à Chouch pour ses talents au théâtre que nous avons hâte d'admirer. Et à Malou pour avoir voulu s'installer à Beaune !

A MES AMIS,

Du Sud-Est ou d'ailleurs, merci pour ces moments si précieux passés ensemble.

A Brune, Thérèse et Micka pour avoir accepté de témoigner à mon mariage, et surtout pour être des amies formidables. En souvenir de notre premier (et unique) naufrage en mer, avec Brune !

A Bernie et Maguelone, copines d'enfance dont l'amitié fidèle me réjouit beaucoup, à vos enfants et vos chers maris. À Charlotte et Manu, merci pour l'amitié conservée malgré la distance des déménagements.

Aux fidèles amies du collège, Sixtine, Flo, Camille et Marine, pour ces douces années passées ensemble. Et toutes les bonnes occasions de se retrouver.

À Apolline, que ton chemin avance sereinement sous le Soleil.

A Jean, que Flo m'a fait rencontrer il y a longtemps maintenant, et qui m'a fait rencontrer non seulement Marco mais surtout ce cher Grégoire ! On se refait une bouffe quand tu veux !

A Luise, Bertille, Cécile, Etienne, Renaud, Mathilde, Henri, Pauline, Anne-Victoire, mes coloc de choc. À vos conjoints, pour ceux qui ont déjà rencontré l'âme sœur, et à vos enfants, avec une mention spéciale à Philémon, que vous avez enterré avec beaucoup de courage, chère Mathilde et cher Henry.

À Marguerite, complice de l'aventures de la P1 et d'un voyage à Rome, pour ta confiance, ton amitié, ta joie de vivre!

A Camillou, je te remercie chaleureusement pour ton précieux soutien au cours des années d'externat, pour ta grande disponibilité et ton écoute.

A tous les copains de l'externat, Arnaud, Farrouk, Benoit, Olivier, Victoire, Marie, Marie-Edith, Mathilde, Laurène, Adrien, Basile, Sophie, Jeanne, Claire, Louis, Élodie. À vos projets, vos carrières et vos enfants !

À la Terranga des habitants de Dakar, Marguerite, Robert, Véronique, Fadola, Maguette, et tous les autres.

À Maylis et ses compagnons à 4 sabots, merci pour toutes ses occasions de cavalier en pleine nature.

À Mickaël, pour tous ses souvenirs partagés, joyeux ou tristes qui ont mené notre amitié jusqu'au déploiement de nos métiers.

À tous les amis de Marseille, Alix et Jacques, Albane, Charles, Erwan et MH, Anne-Cé, Marie, Pif, Matthieu, Hub, Albin, Jaja, Laeti, Astrid, Paul, et cie.

À la joyeuse bande des PCR, FX, Philippe, Guillaume et Cécile, Manon, Luc et Soph', Astrid et Nico, Constance et Gus, Isa et Fred, pour que la fête ait lieu souvent !

À Marie et Jullien, merci pour la simplicité de votre amitié et encore bravo d'avoir voulu maintenir votre mariage à la date prévue ! À Annick, pour ta présence si précieuse, merci pour tout ce que tu nous as transmis.

Au bretons qui gardent la pêche même dans le crachin, Clémence, Gautier, Gabrielle, Solenn, Domi, Nico, Mat', Claire et Francis.

À mes amis de Sitio et Betha, avec lesquels je suis « en famille », LE, Loui-Jo, Caro, Gus, Gab, Olivia, Paul, Eloi, Elo, Sixtine, Solenn, Ambroise, Charlotte et Tim, Thomas, Mix, Barbara, Yves, Jeff et Claire, pour votre amitié, votre disponibilité, votre enthousiasme et votre joie.

Aux familles Fourneraut et Fontenay, pour leur accueil inconditionnel dans la jolie ville de Tours. À Pascale et son équipe qui m'ont formée aux techniques de culture cellulaire dans le labo de l'INRA de Nouzilly.

À René et Isabelle Écochard, je tiens à vous remercier chaleureusement pour votre amitié, votre disponibilité et votre gentillesse. Je remercie aussi de tout cœur, tous les enseignants et les étudiants du Master, pour votre amitié et la qualité de cette formation.

A tous ceux que je n'ai pas cités, mais qui m'ont entourée, et qui ont, par leur présence et leur amitié, rendu ces années belles et inoubliables !

À tous ceux et celles qui sont déjà dans l'Éternité et qui veillent sur moi.

SOMMAIRE

Introduction	3
Comment diagnostiquer un HHC ?	6
Présentation clinique.....	6
Diagnostic différentiel.....	8
Explorations hormonales.....	8
Prévalence.....	10
Aspects génétiques.....	10
Syndrome de Kallmann.....	11
Autres syndromes.....	12
Les thérapeutiques de l'induction de fertilité	14
La pompe à LH-RH	14
Histoire de la pompe.....	14
Doses de GnRH.....	15
Modalités de prescription.....	15
Les gonadotrophines	15
Place actuelle dans la prise en charge.....	15
Priming ou prétraitement par FSH.....	17
Le cas de l'HH partiel.....	17
Induction de la minipuberté	18
Synthèse	18
Étude des patients du service	20
Traitement par pompe	20
Matériel & Méthodes.....	20
Résultats de la pompe.....	22
Stylos de gonadotrophines	23
Matériel & Méthodes.....	23
Résultats des gonadotrophines.....	25
Résultats comparés de nos deux cohortes.....	27
Revue de la littérature	28
Méthodologie	28
Résultats des 18 études : 477 patients traités par pompe à LHRH	29
Taux de succès de la spermatogenèse, regard global.....	32

Discussion	33
Concernant nos deux groupes de patients au sein du service	33
Concernant la revue de la Littérature.....	37
Conclusion de la thèse	45
Perspectives.....	46
Figures et tableaux	47
Bibliographie	72
Abréviations	81

INTRODUCTION

Chez l'homme, qu'il soit congénital ou acquis, l'hypogonadisme hypogonadotrope (HH) est une cause rare d'infertilité, accessible à un traitement. En général, ceux qui sont atteints présentent non seulement un impubérisme ou une hypo-androgénie, mais aussi une infertilité du fait d'une azoospermie et/ou une aspermie (1), c'est à dire d'une absence de production de spermatozoïdes, et/ou d'une absence de synthèse de sperme, ou bien, plus rarement une spermatogénèse existe, mais elle est très partielle, ou incomplète, donnant une Oligo-Asthéno-Térato-Spermie (OATS) sévère à l'examen du spermogramme (1), à l'origine de l'infertilité.

Dans cette pathologie, la FSH et la LH endogènes étant insuffisamment sécrétées par les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse, il s'ensuit ce défaut de la spermatogénèse. En effet pour une spermatogénèse de bonne qualité il faut une stimulation des cellules de Sertoli contenant les spermatogonies par la FSH, pendant au moins 2 à 3 mois, dans des tubes séminifères de testicules intègres, en présence de testostérone endogène synthétisée sous l'action de la LH.

La sécrétion de LH et de FSH physiologique, pulsatile, est présente durant la vie foetale et la période de la mini-puberté (jusqu'à 6 mois après la naissance), elle s'inactive ensuite, pour se remettre en place à la puberté, toujours de façon pulsatile (2). Elle est sous la dépendance de la GnRH, hormone hypothalamique dont la sécrétion, pulsatile également (3), provient des neurones à GnRH. Ces derniers intègrent de multiples signaux notamment neuronaux, dont ceux provenant des neurones KNDy(4) (neurones à kisspeptine, sensibles à la leptine) pour aboutir à la libération de la GnRH dans le système porte hypophysaire.

Toute anomalie, morphologique ou de fonctionnement, des derniers acteurs cités, qu'elle soit congénitale ou acquise, peut être à l'origine d'un hypogonadisme hypogonadotrope et donc d'une infertilité par azoospermie sécrétoire. Si l'HH survient avant la puberté, cette dernière ne pourra pas démarrer spontanément.

FIGURE 1 : REPRESENTATION DE L'AXE HHG

La GnRH hypothalamique entraîne la libération de FSH et LH dans le sang, qui entraînent la synthèse des stéroïdes gonadiques ; ces derniers exercent un rétrocontrôle à différents niveaux de l'axe HHG (5).

Cliniquement, dans cette pathologie, il existe une très bonne réponse aux thérapies hormonales. Chez l'homme, la prise en charge thérapeutique habituelle repose sur l'administration d'androgènes, ce qui est très efficace pour induire et/ou maintenir des caractères sexuels secondaires masculins et une fonction sexuelle normale (6). Néanmoins, le traitement par androgènes ne permet ni la croissance et la maturation testiculaire, ni la stimulation de la spermatogenèse (7). C'est pourquoi la prise en charge la plus répandue du désir de fertilité, ou de préservation de la fertilité, s'appuie sur l'administration sous-cutanée de FSH et d'HCG recombinantes en plusieurs injections hebdomadaires (8). Effectivement, l'HCG ayant une bio-activité proche de la LH, elle est utilisée dans cette indication, en pratique clinique (9).

Toutefois, lorsque l'origine de l'hypogonadisme hypogonadotrope (HH) est supra hypophysaire, autrement dit, lorsque l'antéhypophyse est en soi fonctionnelle, mais inactive du fait d'une inactivité ou d'un dysfonctionnement des acteurs d'amont ou d'une section de la tige pituitaire, l'administration pulsatile de LHRH¹ par pompe à injection sous-cutanée ou intraveineuse (10), est une possibilité thérapeutique qui permet également l'initiation d'une spermatogenèse (1). Cette thérapeutique agit à un niveau supérieur de l'axe hypothalamus-hypophyse-gonade (HHG), par rapports au traitement par FSHr et HCGr. En effet elle stimule les cellules gonadotropes antéhypophysaires qui vont donc sécréter de la FSH et de la LH endogènes, à des taux physiologiques et de façon pulsatile (11).

¹ Ou acétate de gonadoréline, décapeptide de synthèse identique à la GnRH hypothalamique(10)

En cas d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital (HHC) l'axe HHG n'est pas activé en anténatal en fin de grossesse, ni en post-natal lors de la mini-puberté. De ce fait, la descente testiculaire et la croissance du pénis, normalement induites par la testostérone, dont la synthèse est stimulée par la LH sous la dépendance de la GnRH, ne se font pas toujours correctement. Il en résulte une plus grande fréquence de cryptorchidie et de micropénis par rapport à la population générale (12). Pour autant, chez ces patients, la différenciation sexuelle est normale, car celle-ci ne dépend pas des neurones à GnRH. En effet, la différenciation sexuelle a lieu durant le premier trimestre de la grossesse, sous la dépendance des gonosomes et des nombreux gènes impliqués dans la différenciation sexuelle (gonadique : SRY, NR5A1, WT1, SOX9, DAX1, FGF9, WNT4, et phénotypique : AMH, AMHR, LHR, SRD5A2, AR, etc.) (13)(14), bien avant la mise en place du réseau des neurones à GnRH.

D'un individu à l'autre et même d'une période à l'autre de sa vie, il peut exister aussi une variabilité d'expression de ce défaut d'activité de l'axe gonadotrope. C'est pourquoi tous n'ont pas exactement le même degré d'hypovirilisation. De plus, le déficit est parfois partiel, si bien que la puberté et la spermatogenèse peuvent avoir débuté, puis être interrompues ou stagner, avant la virilisation complète (15).

FIGURE 2 : ACTIVITE DE L'AXE HHG AU LONG DE LA VIE.

(16)

C'est pour les mêmes raisons d'absence d'imprégnation préalable en FSH et LH à des taux efficaces, et donc d'absence de maturation des cellules de Sertoli lors des périodes d'activité de l'axe HHG, que l'induction de spermatogenèse est plus longue pour un HHC que pour un hypogonadisme hypogonadotrope acquis (HHA) (7). Et cette durée semble être plus courte en cas de stimulations itératives, en contexte de désir de plusieurs enfants (17).

Dans ce travail, nous allons analyser les résultats des deux options thérapeutiques, la pompe à LHRH et les gonadotrophines, proposées aux patients ayant un HHC avec un désir de fertilité ou de préservation de fertilité dans le service d'Endocrinologie du Pr Brue à l'Hôpital de la Conception à

Marseille. La restauration de la spermatogénèse est représentée par l'augmentation du volume testiculaire, et quantifiable par l'apparition de spermatozoïdes au spermogramme, avec des modifications du bilan hormonal : élévation de la FSH (et de la LH avec la pompe), de la testostérone, et de l'inhibine B. Nous nous sommes ensuite intéressés aux données d'observance et de coût de ces deux traitements. Enfin nous avons comparé ces données à une revue de la littérature.

COMMENT DIAGNOSTIQUER UN HHC ?

PRESENTATION CLINIQUE

Le diagnostic d'HHC se fait devant un impubérisme : un volume testiculaire < 4 mL après 16-17 ans, associé à une testostéronémie basse (< 900 pg/mL le plus souvent (18)) et des gonadotrophines basses, ou anormalement normales en regard, du fait du déficit ou de l'inefficacité de la GnRH, selon l'étiologie de l'HHC. Lorsque l'HHC est partiel, la puberté peut débuter puis s'arrêter non achevée (15). Le diagnostic se fait alors sur une stagnation du VT en dessous de la norme adulte, associé à un taux de testostérone qui n'atteint pas les valeurs normales de l'homme pubère. La spermatogénèse est altérée, c'est à dire que le spermogramme peut montrer une azoospermie ou une OATS sévère (7).

La puberté chez l'homme commence rarement avant 10 ans, et en moyenne vers 12 ans, toutefois, le retard simple de puberté n'étant pas rare chez l'homme, il est légitime d'attendre 15-17 ans pour lancer les explorations diagnostiques, en l'absence d'histoire familiale d'HHC ou de critères cliniques évocateurs (19). Tout en prenant en compte le retentissement psychologique important que peut avoir cet impubérisme, car on peut retrouver chez les patients avec un HH, plus d'anxiété ou de symptômes dépressifs, une diminution de l'estime de soi, un trouble de l'image corporelle, et parfois des troubles de l'identité sexuelle (20)(21)(22)(23)(24).

Actuellement on emploie le terme d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital (HHC), car cette pathologie provient le plus souvent d'un défaut de développement en anténatal² et peut être associée à des signes parfois visibles à la naissance (micropénis, cryptorchidie), bien que le diagnostic ne soit souvent pas fait avant l'adolescence (6).

Cliniquement la sévérité du déficit gonadotrope peut être appréciée sur les critères suivants : degré d'imprégnation androgénique anténatale (cryptorchidie et micropénis à la naissance), début de puberté spontanée (taille des testicules (25) et du pénis), ainsi que des paramètres biochimiques : taux de testostérone, FSH, LH, AMH et inhibine B (7)(26).

Avant la mise en route d'un traitement, les patients avec un HHC ont, pour la plupart, une dysfonction érectile sévère avec souvent une absence d'éjaculation, ce qui rend difficile la réalisation d'un spermogramme (27). Les traitements d'induction de la fertilité permettent à ces patients de produire du sperme, et également d'avoir des érections avec éjaculation ce qui est sous la dépendance de la testostérone. Les normes de l'OMS (28), basées sur plus de 4500 hommes de 14 pays, donnent au spermogramme comme limites inférieures des normes : 1.5 mL de volume, 15 M de spermatozoïdes par mL, 40% de mobilité et 4% de formes typiques. Mais, chez les patients avec HHC, il a été observé que les paramètres suffisants pour obtenir une grossesse sont souvent bien inférieurs à ces normes (29). Lors d'un traitement d'induction de la fertilité, il est recommandé de faire un spermogramme de départ quand cela est possible, puis, régulièrement après l'initiation du traitement, pour évaluer son efficacité.

² Le plus souvent, un défaut de la migration ou de la maturation du réseau de neurones à GnRH.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il convient d'éliminer tous les diagnostics différentiels à l'HHC, c'est à dire les causes pouvant être à l'origine d'un HHA : les pathologies hypophysaires (adénome, kyste de la poche de Rathke, apoplexie, tumeur cérébrale à proximité, irradiation, pathologie infiltrative comme la sarcoïdose, l'hémochromatose, ou l'histiocytose, ou bien l'insuffisance induite par les opioïdes, le mésusage de stéroïdes anabolisants, etc.) et les causes fonctionnelles (excès d'activité physique ; dénutrition par malnutrition, par restriction alimentaire, ou par malabsorption, comme la maladie cœliaque ; maladie chronique sévère, l'insuffisance rénale terminale par exemple).

L'IRM cérébrale (avec notamment des coupes sur les bulbes olfactifs) et hypophysaire est indispensable car elle permet de visualiser l'aspect hypophysaire (lésion, atrophie), d'observer la morphologie des bulbes olfactifs, de la ligne médiane, et des canaux circulaires³.

EXPLORATIONS HORMONALES

On réalise un bilan hormonal antéhypophysaire incluant, en plus des explorations de l'axe gonadotrope (FSH, LH, testostéronémie), la prolactine, le bilan thyroïdien, l'ACTH/cortisol de 8h et l'IGF1. La courbe de croissance apporte des informations intéressantes. En cas de suspicion d'insuffisances somatotrope ou corticotrope, il convient de réaliser des tests dynamiques pour les confirmer. Le bilan hormonal est généralement complété par le dosage d'Inhibine B et d'AMH.

L'inhibine B est une hormone sécrétée, sous l'impulsion de la FSH, par les cellules de Sertoli, son taux reflète donc leur nombre et leur fonctionnalité (30)(19). La plupart du temps, en cas d'HHC, surtout avec une absence de puberté, une cryptorchidie et/ou un micropénis, le taux d'inhibine B est bas, ce qui signifie que les cellules de Sertoli sont moins nombreuses(6). Cela est dû

³ Voir plus loin les associations phénotypiques.

au fait qu'elles n'ont pas été stimulées durant la vie fœtale et la mini-puberté, puisque l'axe gonadotrope n'a pas été activé.

Le taux d'inhibine B est corrélé au volume testiculaire, et lorsque l'inhibine B est basse, cela semble être un marqueur de moins bon pronostic pour la fertilité (7)(31)(32).

FIGURE 3 : PROFIL HORMONAL DES PATIENTS AVEC HHC VERSUS CONTROLES SAINS (17-29 ANS).

(16)

Concernant l'AMH, elle est synthétisée par les cellules de Sertoli. En période prénatale, son rôle est de faire disparaître les canaux de Müller, c'est pourquoi à la naissance elle est élevée chez le petit garçon. Ses taux ont été étudiés chez les patients avec HHC : en l'absence de traitement, ils ont un taux plus élevé que les hommes adultes, correspondant à un taux d'AMH pré-pubère (33). L'administration d'un traitement par HCG, chez les HHC, induit une augmentation de la synthèse de testostérone intra-testiculaire, qui fait diminuer franchement ce taux d'AMH (12). Ainsi, puisque la sécrétion d'AMH est freinée par la testostérone intra-testiculaire, elle est considérée comme un marqueur de l'action des cellules de Leydig sur l'activité de synthèse des cellules de Sertoli (34).

Le dosage de l'INSL3 est moins utilisé en pratique courante, mais son évolution est aussi dépendante de l'axe HHG : elle est sécrétée par les cellules de Leydig pendant la vie fœtale et la mini-puberté, puis son taux décroît pendant l'enfance, jusqu'à la puberté où il augmente à nouveau pour atteindre son maximum à l'âge adulte (35)(36)(37).

FIGURE 4 : EVOLUTION DES TAUX HORMONAUX SELON L'ACTIVITE DE L'AXE HHG AU COURS DE LA VIE ET EVOLUTION DU VOLUME TESTICULAIRE ET DE SA COMPOSITION AU COURS DU TEMPS.

(35)

PREVALENCE

La prévalence de l'HHC est difficile à connaître du fait d'un sous-diagnostic probable, toutefois elle est estimée, dans la population masculine entre 1/4 000 et 1/10 000 (6). Un sous-type d'HHC, le syndrome de Kallmann de Morsier, caractérisé par une anosmie ou une hyposmie associée à cet HHC a une prévalence est évaluée à 1/30 000-1/86 000 dans des études épidémiologiques en Finlande et en Sardaigne (19).

Il peut arriver chez 10 à 20 % des patients que l'HHC soit réversible (38), ce qui n'est pas anodin pour la prise en charge des patients et qui suggère une certaine plasticité du réseau de neurones à GnRH (39).

ASPECTS GENETIQUES

Depuis la première description des aspects génétiques de l'HHC par le Dr Kallmann en 1944, la compréhension des origines génétiques de ce phénotype n'a cessé de se complexifier, avec plus de 30 gènes différents connus à ce jour, avec une hétérogénéité clinique. Toutefois, à l'heure actuelle, dans 50% des cas, on ne parvient pas encore à identifier de cause génétique (19) (40).

Le timing du déclenchement de la puberté est gouverné par de nombreux gènes, répartis sur des loci très divers, dont l'expression semble régulée sur le plan épigénétique, notamment par les fluctuations d'IMC et les variations de la balance énergétique (41). Et l'on remarque que certains des gènes qui sous-tendent l'HHC (FGF8, GnRH1, KAL1, KISS1, NROB1, TACR3) sont situés dans, ou à proximité, de ces loci (19).

FIGURE 5 : CHRONOLOGIE DES DECOUVERTES DES GENES EN CAUSES DANS L'HHC, ET ROLES DE CES GENES DANS LE SYSTEME DES NEURONES A GnRH.

(19)

Les découvertes successives de mutations, sur les gènes impliqués dans la mise en place ou l'activité des neurones à GnRH, ont été très utiles pour comprendre l'organisation de ce réseau de neurones. Il y a 4 grandes sortes de conséquences de ces mutations : défaut de différenciation, défaut de migration, défaut de fonctionnement (sécrétion neuroendocrine), défaut des récepteurs de la GnRH.

Il existe différents modes de transmission de ces anomalies génétiques : autosomique dominant (gènes : FGFR1, CHD7, SOX10, FGF8), autosomique récessif (gènes : GNRHR, KISS1R, TACR3, PROKR2), ou lié à l'X (gènes : KAL1 ou ANOS1, DAX1) (42). La pénétrance est variable, ce qui donne une expression phénotypique hétérogène au sein d'une même famille. Des phénomènes d'oligogénicité ont également été rapportés, dans environ 10% des HHC (43), avec parfois l'identification de variants dont la pathogénicité n'est pas toujours facile à établir (44). Le conseil génétique délivré au patient porteur d'un HHC doit être adapté au mode de transmission, il peut donc être difficile en cas d'oligogénicité.

Il est intéressant de rechercher les particularités phénotypiques associées à l'HHC car elles peuvent orienter vers un diagnostic, et avoir une utilité pour le conseil génétique.

SYNDROME DE KALLMANN :

Il s'agit d'un HHC associé une anosmie ou une hyposmie. Ce déficit sensoriel provient d'une hypoplasie ou une aplasie des bulbes olfactifs. Les neurones à GnRH sont une population neuronale particulière puisqu'ils apparaissent vers 7SA dans la placode olfactive, d'où ils vont migrer pendant la vie fœtale afin de rejoindre, vers 17SA, le noyau arqué et l'aire pré-optique de l'hypothalamus (19), pour étendre leurs axones vers les capillaires fenestrés du système porte hypothalamo-hypophysaire. Ainsi tout défaut de la placode olfactive peut s'associer à un HHC.

AUTRES SYNDROMES :

L'HHC peut être isolé, c'est à dire que seule la fonction gonadotrope est déficitaire, ou associé à d'autres déficits antéhypophysaires, on parle dans ce cas de déficits hypophysaires congénitaux combinés⁴.

Il peut aussi exister d'autres anomalies cliniques ou para-cliniques associées comme : des troubles de l'audition pouvant passer inaperçus, des syncinésies, des agénésies dentaires, fentes labiales ou palatines, des défauts de la ligne médiane, des malformations urologiques ou une agénésie rénale, des anomalies squelettiques comme une scoliose, polydactylie ou clinodactylie, des défauts de pigmentation cutanée.

L'HHC s'intègre alors dans un syndrome, comme :

- La dysplasie septo-optique (entité clinique hétérogène définie par une triade : hypoplasie des nerfs optiques, déficits hormonaux hypophysaires et malformations cérébrales de la ligne médiane.)
- Le syndrome CHARGE (Colobome, Heart defect : défaut cardiaque, Atrésie des choanes, Retard de croissance, anomalie Génitale ou urologique, Ear anomalies : anomalies des oreilles ou surdité)
- L'hypoplasie surrénalienne congénitale associée à l'HHC
- Le syndrome de Waardenburg de type 2 (hypoacousie neurosensorielle, hétérochromie irienne, anosmie, hypogonadisme),
- le syndrome de Bardet Biedl (ciliopathie entraînant une atteinte multiviscérale : obésité, rétinopathie pigmentaire, polydactylie, atteinte rénale, hypogonadisme et difficultés d'apprentissage.),
- le syndrome de Gordon Holmes (ataxie cérébelleuse, hypogonadisme), et d'autres...

TABLEAU 1 : TABLEAU SYNTHETIQUE DES SYNDROMES GENETIQUES

(19)

⁴ CHD en anglais

Avant l'arrivée du NGS⁵, c'est grâce à une description précise du phénotype qu'on orientait les analyses génétiques pour séquencer certains gènes en priorité :

FIGURE 6 : ASSOCIATIONS PHENOTYPIQUES FACILITANT L'IDENTIFICATION DU GENE EN CAUSE POUR L'HHC.

Exemples pour KAL1 (ANOS1), SOX10, IL17RD, CHD7 et FGFR1. Abréviations: CHH : HHC; KS, syndrome de Kallmann; SHFM : split-hand/foot malformation. (ectrodactylie), anomalie squelettique avec absence ou développement incomplet des rayons centraux des mains ou des pieds.(16)

Ainsi, en synthèse, voilà l'arbre qui est proposé (19) pour avancer dans le diagnostic devant une puberté qui ne démarre pas, ou n'évolue pas favorablement spontanément chez le jeune homme.

FIGURE 7 : RESUME DE L'EVALUATION D'UN HHC POUR CONCLURE AU DIAGNOSTIC A L'ADOLESCENCE.

⁵ Le séquençage à haut débit ou next-generation sequencing (NGS) est une méthodologie développée depuis 2005, qui peut maintenant séquencer simultanément des quantités importantes de molécules d'ADN. Cela permet d'obtenir plus rapidement le séquençage de nombreux gènes d'intérêt pour un patient.

LES THERAPEUTIQUES DE L'INDUCTION DE FERTILITE

LA POMPE A LH-RH

Actuellement, l'approche la plus physiologique pour la fertilité est le traitement par GnRH, puisque cela rétablit le fonctionnement de tout l'axe HHG en aval. La pulsatilité de l'administration de GnRH étant nécessaire pour obtenir son effet (45), ce traitement est administré par l'intermédiaire d'une pompe, avec le plus souvent aujourd'hui, un cathéter inséré en sous-cutané. La dose initiale habituelle est d'environ 25 ng/kg/120 min avec une titration possible sur le taux de testostéronémie. La réponse au traitement est variable selon plusieurs facteurs pronostiques, dont le degré de déficit en GnRH. Plus le déficit est sévère plus la réponse sur le VT et la spermatogenèse pourra être lente et parfois incomplète.

HISTOIRE DE LA POMPE

La démonstration de la pulsatilité du système hypothalamo-hypophysaire a été faite dans les années 70 (46). L'efficacité d'un traitement par GnRH pulsatile pour rétablir un axe HHG fonctionnel, en cas d'HH, a été démontré d'abord chez les singes (47) puis chez l'homme (48)(2)(49)(50). Et en parallèle, l'inefficacité des traitements par analogues de la GnRH de longue durée d'action, non pulsatile, dans la restauration de l'axe HHG a aussi été décrite (11)(51).

Les premières pompes délivraient le traitement par voie intra veineuse, cette voie a très vite été abandonnée au profit de la voie sous cutanée du fait, notamment, de la survenue de thromboses lors de l'administration IV.

DOSES DE GnRH

Dans les années 1980 Valk décrit la dose de 0,025 ng de GnRH/kg/2h pour obtenir une réponse des gonadotrophines pituitaires et des gonades par voie IV (52) mimant la physiologie normale (51)(45). Par la suite, par voie sous cutanée, les divers essais ont montré deux façons de procéder : soit à partir d'une dose standard de 10 µg/90 à 120 min avec adaptation selon la réponse clinique et hormonale ; soit en dose poids, à partir de 25 ng/kg/90 à 120 min, ce qui donne une large gamme de doses possibles.

MODALITES DE PRESCRIPTION

En France, la prescription d'un traitement par pompe pour l'induction de fertilité n'a pas d'autorisation de mise sur le marché chez l'homme, il s'agit donc d'une prescription hors AMM qui doit se faire dans un centre spécialisé. On utilise des pods à usage unique, d'une durée de 72 h, à remplir avec l'analogue de la GnRH (½ flacon pour 3 jours). La dose et la fréquence des pulses sont à renseigner. La manipulation du système est très simple, ne nécessitant le plus souvent qu'une séance d'apprentissage initiale.

LES GONADOTROPHINES

PLACE ACTUELLE DANS LA PRISE EN CHARGE

Le traitement combiné par FSH et HCG est l'autre option pour l'induction de fertilité chez les hommes avec un HHC. Les doses varient de 75 à 225 UI deux à trois fois par semaine pour la FSH, titré sur le dosage plasmatique de FSH, l'inhibine B et le spermogramme ; et de 500 à 2500 UI deux à trois fois par semaine pour l'HCG, titré sur la testostéronémie, (en effet, l'HCG et l'HCGr, bien qu'ayant une bio-activité comparable à la LH (9), ne sont pas reconnues par le dosage biologique de LH). Les gonadotrophines sont conditionnées dans des stylos, rechargeables ou jetables, L'auto injection est aisée et ne nécessite le plus souvent, aussi, qu'une séance d'apprentissage initiale.

Depuis les années 70, de nombreux articles ont été publiés concernant la fertilité de plus de 1000 patients avec HHC (19), dont plus de 80% ont été traités par gonadotrophines. En effet, bien que la pompe soit efficace, elle n'est disponible que dans peu de pays : l'Allemagne, la France, le Danemark, et depuis peu, en Chine et en Corée. Aux USA elle n'a été utilisée qu'à des fins de recherche. Il s'agit d'un traitement assez onéreux puisqu'un mois de traitement, en France coûte 1860 € environ. De plus la contrainte de porter une pompe en permanence, jour et nuit, durant plusieurs mois peut aussi être un frein.

Ces deux thérapeutiques sont efficaces et il ne semble pas y avoir de supériorité de l'une sur l'autre qui ait été démontrée avec de grands effectifs. Toutefois certaines études que nous décrivons ont montré une tendance à une obtention plus rapide de spermatogenèse avec la pompe (53–55).

Le taux de succès de ces deux modalités thérapeutiques, (bien que la seconde soit plus employée que la première) sur la spermatogenèse varie selon les études de 60 à 95% avec des concentrations de spermatozoïdes allant de 0 à plusieurs centaines de millions par millilitre (19). Globalement, on peut dire qu'il y a en moyenne 75% d'efficacité (56)(16). Néanmoins certains patients, décrits dans la littérature, n'ont pas pu produire de spermatozoïdes, après un traitement allant jusqu'à 24 mois dans certaines études. Pour analyser cela, des facteurs pronostiques ont été décrits, tels que le VT, ou le taux d'inhibine B initiaux, probablement associés à des facteurs génétiques, non identifiés à ce jour.

En l'absence de pathologie tubaire ou ovarienne chez la conjointe, la majorité des grossesses décrites dans la littérature ont été conçues naturellement, sinon des techniques de FIV ou ICSI ont été nécessaires.

Concernant la fragmentation de l'ADN gamétique et la qualité de la méiose, une étude de 2010 avait montré qu'il n'y avait pas de différence entre les spermatozoïdes de patients dont la spermatogenèse était induite par gonadotrophines de ceux dont la spermatogenèse était normale (57).

PRIMING OU PRETRAITEMENT PAR FSH

En 2013 une étude contrôlée randomisée explorait l'addition d'un prétraitement par FSH avant la pompe à GnRH pulsatile chez 13 hommes atteints d'un déficit sévère en GnRH (VT <4mL) sans traitement préalable par gonadotrophines. Après 4 mois, le volume testiculaire augmentait sans augmentation de la testostéronémie, mais avec une augmentation de l'inhibine B. À l'histologie, les tubes séminifères avaient augmenté de diamètre du fait d'une prolifération des cellules de Sertoli et des spermatogonies (58). Et de fait avec le traitement par GnRH, les hommes prétraités par FSH ont eu tendance à avoir davantage de spermatozoïdes dans leur sperme, toutefois il y avait un très petit nombre de patient, donc la différence statistique n'a pas été atteinte.

Deux autres études retrouvent également cette tendance de l'amélioration de la spermatogenèse avec un prétraitement quelques mois par FSHr avant l'administration conjointe de FSHr et HCGr, mais à nouveau sur des effectif très réduit dans un contexte d'induction de puberté : 3 adolescents en 1997 (59) et 14 adolescents en 2007 (60). D'autres études prospectives multicentriques avec davantage de patients (et notamment des patients avec un moins bon pronostic de fertilité comme les patients avec une cryptorchidie) sont nécessaires pour certifier l'intérêt de cette modalité thérapeutique.

LE CAS DE L'HH PARTIEL

Inversement, en cas d'HHC partiel, comme dans l'HHA, avec des marqueurs sertoliens encourageant (inhibine B non effondrée, VT prétraitement > 6 mL et FSH dosable, il suffit parfois de traiter par HCGr seule pour obtenir une normalisation de la testostéronémie avec une spermatogenèse de bonne qualité (61), et donc également, une virilisation et une fonction sexuelle normales.

INDUCTION DE LA MINIPUBERTE

Lorsque le diagnostic d'HHC est porté en période néonatale, du fait notamment d'une histoire familiale qui entraîne un dépistage systématique, ou bien du fait de suspicion clinique voire échographique, il est souvent proposé un traitement d'induction, par pompe ou par gonadotrophines, pour mimer hormonalement une mini-puberté (62)(12). Cela peut permettre de diminuer la sévérité d'une cryptorchidie voire de la corriger, et également de normaliser la taille du pénis en cas de micropénis (63)(33). Cela permet ainsi une première activation de l'axe HHG avec une prolifération des cellules de Sertoli, et par conséquent, peut améliorer le pronostic de fertilité ultérieur (64).

SYNTHESE

L'hypogonadisme hypogonadotrope congénital présente une hétérogénéité clinique et génétique importante. Il peut être difficile d'en faire le diagnostic. La cryptorchidie avec ou sans micropénis peut le suggérer à la naissance chez le garçon. Autour de 15 ans, il n'est pas toujours évident de faire la part entre le retard simple de puberté et l'HHC. La présence d'une anosmie ou d'une anomalie des bulbes olfactifs à l'IRM peut orienter vers un syndrome de Kallmann, des anomalies cliniques peuvent aussi être évocatrices, comme un VT très petit et non évolutif, des syncinésies ou une perte de l'audition. Les taux plasmatiques de FSH, LH, Testostérone, AMH et Inhibine B ne sont pas toujours informatifs pour confirmer le diagnostic. C'est pourquoi à l'âge de la puberté, quand il est difficile de trancher entre le RPS et l'HHC, un traitement androgénique à petite dose est parfois transitoirement proposé, pour améliorer l'impact psychologique du retard pubertaire, puis, secondairement, l'axe HHG est réévalué sur le plan clinique et biologique, afin de voir si la puberté évolue ensuite spontanément. Si cela n'est pas le cas, on peut alors faire un diagnostic d'HHC plus définitif.

Dans ce type de pathologie chronique, « la transition », c'est à dire le passage de la pédiatrie vers la médecine adulte, est importante à assurer, puisqu'une poursuite de la prise en charge à l'âge adulte est indispensable

chez ces patients. En effet, dans le cadre de l'HHC, un arrêt de la prise en charge pendant cette période peut avoir des conséquences considérables tant sur le plan osseux, métabolique, que psychologique (65). De nombreux modèles existent donc, ayant pour objectif d'assurer la transition avec des programmes plus ou moins structurés (66). Le consensus européen promeut une préparation de la transition en âge pédiatrique et un suivi rapproché lors de celle-ci afin de s'assurer que la suite de la prise en charge s'organise dans de bonnes conditions (67). L'âge au moment de la transition n'est pas fixe ou imposé, il dépend du développement psychologique et émotionnel du patient, de sa capacité d'autonomie dans sa maladie, mais aussi des spécificités des systèmes de santé (16).

Enfin, les bases génétiques de l'HHC se complètent progressivement avec les avancées du séquençage et de la recherche génétique, accéléré depuis l'avènement du NGS, et maintenant les études pan-génomiques qui peuvent être proposées dans les HHC en France, en cas de négativité de la recherche par NGS. Aujourd'hui, on trouve une anomalie génétique dans environ 50% des cas, mais l'interprétation des résultats de génétique devient complexe, lorsque les anomalies sont oligogéniques, ce qui concerne finalement, avec ces nouvelles techniques, une proportion importante de patients (3-15% selon les études) (44). De plus, les cas de réversibilité du phénotype à l'âge adulte soulèvent la question du possible rôle de l'interaction entre les gènes et l'environnement, par le biais de l'épigénétique, qui est peut-être sous-estimé (19).

C'est dans ce contexte maladie rare, et de désir de fertilité ou de préservation de la fertilité, que nous avons décidé d'analyser, au sein du service, des patients avec un HHC ayant eu une induction de fertilité par pompe à LHRH ou gonadotrophines. Nous avons ensuite comparé nos résultats à ceux, disponibles dans la littérature, des patients ayant reçu un traitement par pompe à LHRH, ou ayant été inclus (et parfois randomisés) dans des études comparant les deux options thérapeutiques.

ÉTUDE DES PATIENTS DU SERVICE

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique portant sur les patients avec un HHC pris en charge dans le service, depuis 2012, en vue d'une induction de fertilité, traités par :

- pompe à LHRH (administration pulsatile sous-cutanée de GONADORELINE-ACETATE), dit groupe traité par pompe, ou par :

- gonadotrophines (injections sous-cutanées de FOLLITROPINE ALFA et CHORIOGONADOTROPINE ALFA), dit groupe traité par stylos.

L'étude a été enregistrée auprès du service délégué à la protection des données de l'AP-HM : déclaration RGPD n° est : 2021-87.

Compte tenu des faibles effectifs de patient, il a été décidé, après avis auprès de biostatisticien, de réaliser une analyse descriptive et non statistique sur les résultats obtenus.

TRAITEMENT PAR POMPE

MATERIEL & METHODES

Patients :

4 patients avec HHC ont été traités par pompe-à-LHRH. Ils étaient âgés de 17, 27, 17 et 18 ans, respectivement deux syndromes d'interruption de tige (SIT1 et SIT2, qui avaient eu une induction de puberté par Androtardyl), un hypogonadisme hypogonadotrope congénital partiel sans anosmie (HC, qui n'avait pas reçu de traitement hormonal avant la pompe, car sa puberté avait débuté spontanément mais interrompue) et un syndrome de Kallmann (Kall, pour lequel il faut signaler qu'il a reçu un traitement antérieur par gonadotrophines pendant un an et demi, à base de FSHr 3 fois par semaine et d'Ovitrelle 2 fois par semaine). Ceux ayant un SIT avaient d'autres déficits hypophysaires associés. On note une chirurgie de hernie inguinale droite chez SIT2 à l'âge d'un an. Les patients de ce groupe n'ont pas bénéficié d'une induction de mini puberté.

Intervention :

La pompe à LHRH était posée la première fois au cours d'une séance d'éducation thérapeutique. La posologie initiale d'Acétate de Gonadoreline était de 10 µg par 90 minutes, et elle est restée la même durant le traitement pour tous les patients, sauf pour SIT2 où elle a été augmentée à 15 µg/90min.

Les patients étaient suivis régulièrement sur le plan clinique et biologique afin d'évaluer l'efficacité du traitement. La fréquence des bilans sanguins était : un mois après la pose de la pompe, puis 3 mois après la pose de la pompe, puis tous les 3 mois jusqu'à la fin du traitement. L'évaluation clinique était autant que possible, trimestrielle. L'évaluation du spermogramme était proposée le plus souvent après 6 mois de traitement, mais cela était aussi adapté au souhait du patient.

Techniques de dosages :

Pour les gonadotrophines, elles étaient dosées par électrochimiluminescence (ECLIA). Les normes de laboratoire utilisées, chez l'homme à partir de 13 ans, sont les suivantes : LH 1.7-8.6 ; FSH 1.5-12.4. Les normes de testostéronémie sont de 2500 à 8400 pg/mL, dosée par ECLIA.

Pour l'inhibine B (dosée par ELISA chez Biomnis) : 11,5-369 ng/L (médiane 136) ; et l'AMH (dosée par ECLIA) : de 12 à 17 ans : N<128 ng/mL (moyenne 18,1) ; et après 17 ans : 1,5-15,2 ng/mL (moyenne 6,3).

Les spermogrammes étaient réalisés pour la majorité des patients, au CECOS de l'hôpital de la Conception, ou sinon en laboratoire spécialisé en assistance médicale à la procréation.

TABLEAU 2 : CARACTERISTIQUES INITIALES DES PATIENTS TRAITES PAR POMPE

RESULTATS DE LA POMPE

Un début d'augmentation du volume testiculaire (VT) était objectivé dès 3 mois de traitement pour 3 patients / 4, et dès 6 mois de traitement pour le quatrième. Le VT médian est passé de 6.8 (\pm 3.4) à 16.5 mL (moyenne : 16.5 mL \pm 5.4) en fin de traitement. La durée médiane de traitement était de 23 mois (minimum 14 mois et maximum 26 mois, moyenne 21.5 mois)

Les modifications des taux hormonaux étaient visibles également dès 3 mois de traitement, on observait des modifications des taux des gonadotrophines hypophysaires et de testostéronémie. La médiane de la testostéronémie finale, qui est globalement représentative de la testostéronémie au cours du traitement, était à 3390 pg/mL (minimum : 1900 ; maximum 6020 pg/mL ; moyenne 3675 pg/mL) contre 545 pg/mL initialement (minimum 90 ; maximum 1700 ; moyenne : 720 pg/mL). La LH médiane finale était à 6,45 UI/L (moyenne 6.5) contre 0.7 UI/L avant la pompe. Pour la FSH, la médiane est passée de 1.5 UI/L avant traitement à 2.9 UI/L (moyenne 3.1) en fin de traitement.

Lorsqu'elles étaient dosées, l'AMH avait tendance à diminuer et l'inhibine B à augmenter avec le traitement : chez SIT1 l'inhibine B passait de 149 à 166 ng/L et l'AMH de 9.1 à 6.1 ng/mL, chez SIT2 l'inhibine B passait de 80 à 163 ng/L. Chez HC, l'inhibine B n'augmentait pas car elle était déjà dans les valeurs normales (260 et 235 ng/L) et l'AMH en revanche passait de 9.4 à 6.5 ng/mL. Pour les autres, les données ne sont pas disponibles.

TABLEAU 3 : CARACTERISTIQUES FINALES DES PATIENTS TRAITES PAR POMPE

L'apparition des premiers spermatozoïdes est survenue dès 6 mois pour Kall, et 9 mois pour SIT2. SIT1 et HC ont fait leur premier spermogramme au bout de 12 mois et il était positif. À 12 mois, le spermogramme montrait en moyenne : 63 M de spermatozoïdes/mL pour HC, Kall et SIT1 ; 2.8 M/mL pour SIT2 chez qui on avait augmenté la posologie de la pompe de 10 à 15 μ g/90min après 9 mois de traitement ; en moyenne on observait 57% de vitalité, 40% de formes typiques, 40% de mobilité.

Pour SIT2 (27 ans), il a été obtenu chez sa conjointe une grossesse gémellaire par ICSI. Pour les autres (qui n'avaient pas de désir de paternité immédiat), une autoconservation de 22 à 26 paillettes de bonne qualité (utilisables en FIV) a été réalisée au CECOS à la fin du traitement (après 14 à 26 mois de traitement selon les patients).

FIGURE 8 : EVOLUTION DU VT, DE L'INHIBINE B, DE LA TESTOSTERONEMIE CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR POMPE.

Concernant l'observance, on peut noter que 3 patients sur 4 ont eu, pour des raisons techniques, ou de séjour à l'étranger, entre une et trois interruptions du traitement d'une durée de quelques jours, mais il n'a pas été rapporté d'interruption prolongée du traitement ou d'arrêt prématuré.

FIGURE 9 : CONCENTRATION FINALE DES SPERMATOZOÏDES CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR POMPE

STYLOS DE GONADOTROPHINES

MATERIEL & METHODES :

Patients :

11 patients porteurs d'HHC ont bénéficié d'un traitement par gonadotrophines entre 2012 et 2020 dans le service. Certains (trois patients) ont eu recours plusieurs fois à ce traitement, deux du fait d'un désir de plusieurs enfants, et un du fait d'une induction pubertaire par gonadotrophines avant un traitement par Androtardyl, ayant précédé l'induction de fertilité. L'âge médian était de 32.9 ans et les âges s'étalaient de 15,3 à 45.2 ans.

Les HHC de ces 11 patients se répartissaient ainsi : 3 syndromes de Kallmann (KAL1 KAL2 et KAL3), 4 HHC qui n'étaient pas des syndromes de Kallmann et avec une origine génétique identifiée : (MUT1, MUT2, MUT3 et MUT4) respectivement : deux mutations de FGFR1, une mutation de PROP1 et une mutation de LHX4. Les deux dernières étant associées à un panhypopituitarisme (déficits thyroïdienne, corticotrope et somatotrope). Un

patient porteur d'une mutation génétique classée à part car il s'agit d'une mutation du récepteur à la GnRH (GNHR) qui a été diagnostiquée secondairement. Ce patient avait dans un premier temps reçu un traitement par pompe à LHRH, sans efficacité. Il y avait également un syndrome d'interruption de tige (SIT) avec panhypopituitarisme. Enfin, il y avait deux HHC sans anosmie et sans étiologie génétique retrouvée : HC1 et HC2.

SIT et GNHR présentaient une cryptorchidie bilatérale opérée entre 2 et 5 ans, KAL1 a été opéré d'une hydrocèle à 12 ans et MUT2 avait eu une biopsie testiculaire vers 19 ans à la recherche de spermatozoïdes. Sauf MUT1 le patient de 15 ans, et HC2, tous les autres avaient eu une induction de puberté, par androgènes injectables, initiée entre 15 et 26 ans. Aucun des 11 patients n'a bénéficié d'une induction de mini puberté.

Intervention :

HC1, HC2, et MUT4 ont bénéficié d'un priming à la FSH durant 2 à 3 mois. MUT1 a eu des posologies progressivement croissantes de LHr et FSHr avant d'atteindre les posologies suivantes : FSHr 137.5 x 3 et Ovitrelle : HCGr 1400 UI x 2 par semaine, qui sont des posologies proches de celles employées chez l'homme adulte.

La posologie habituelle était de 150 UI 3 fois par semaine pour la FSHr, et 1400 à 1600 UI d'Ovitrelle 2 fois par semaine, sauf HC2 qui recevait 1000 UI d'Ovitrelle 2 fois par semaine. KAL1 et GNHR n'ont pas reçu de FSHr mais de la Menotropine (une association de LH et FSH extraites des urines de femmes ménopausées) à 150 UI 2 à 3 fois par semaine, et ils ne recevaient pas non plus d'Ovitrelle mais de l'HCG à 1500 UI 2 fois par semaine.

Les patients étaient suivis régulièrement sur le plan clinique et biologique afin d'évaluer l'efficacité du traitement. La fréquence des bilans sanguins était : un mois et trois mois après le début des injections, puis tous les 3 mois jusqu'à la fin du traitement. L'évaluation clinique était, autant que possible, trimestrielle. L'évaluation du spermogramme était proposée le plus souvent après 6 mois de traitement, mais cela était aussi adapté au souhait du patient.

Techniques de dosages :

Les analyses et les techniques sont les mêmes que pour le traitement par pompe à LHRH.

TABLEAU 4 : CARACTERISTIQUES INITIALES DES PATIENTS TRAITES PAR GONADOTROPHINES

RESULTATS DES GONADOTROPHINES

Le VT médian, en mL, est passé de 3 (\pm 1.2) à 11 (moyenne 14 ± 6.6) en fin de traitement. Soit une augmentation médiane de 8 mL. La médiane de la durée du traitement était 24 mois (16 à 35 mois pour les extrêmes, sauf le cas particulier de KAL1 : 103 mois, moyenne 25 mois). GNHR n'a pas eu d'augmentation du VT. Pour les autres, l'augmentation minimale était de 4.5mL chez MUT4 et la maximale était de 17.5 mL chez MUT1.

Les modifications des taux hormonaux s'observaient dès 3 mois de traitement, avec une augmentation des taux de FSH et de testostéronémie. La médiane de la testostéronémie finale, qui est globalement représentative de la testostéronémie au cours du traitement, était à 11 670 pg/mL (moyenne 10 158pg/mL) contre 466 pg/mL (moyenne 429pg/mL) initialement. (A noter que la testostéronémie était parfois trop élevée pour être dosable donc la valeur gardée pour le patient est le seuil maximal de mesure donnée par le laboratoire.)

La LH médiane finale était à 0.0 UI/L (0-0) contre 0,1 UI/L (minimum : 0 - maximum : 1.1 UI/L ; DS : 0.5 UI/L). Pour la FSH, la médiane est passée de 0.6 à 5.6 UI/L (moyenne 5.4 UI/L). Lorsqu'elles étaient dosées, l'AMH avait tendance à diminuer et l'inhibine B à augmenter avec le traitement. L'inhibine B médiane est passée de 50 (minimum 16, maximum 113 ; moyenne 51 ng/L) à 130 ng/L (minimum 18, maximum 220 ; moyenne 128) et l'AMH médiane est passée de 16 (minimum 5, maximum 49 ; moyenne 20 ng/mL) à 4 ng/mL

(minimum 1.5, maximum 12 ; moyenne 5). GNHR est le seul qui ait vu diminuer son inhibine B sous traitement de 55 à 18 ng/L en 24 mois.

TABLEAU 5 : CARACTERISTIQUES FINALES DES PATIENTS TRAITES PAR GONADOTROPHINES

L'apparition des premiers spermatozoïdes est survenue dès 4 mois pour KAL3, 5 mois pour MUT2, 6 mois pour MUT3 et KAL2. Le délai médian au bout duquel le spermogramme se positivait était de 9 mois. Toutefois, KAL1 n'a pas réalisé de spermogramme de suivi, mais une grossesse est survenue spontanément après 6 ans de traitement.

Dans le groupe gonadotrophines, la médiane de la quantité maximale de spermatozoïdes dans l'éjaculat, après 12 à 24 mois de traitement était de 5 millions, avec des taux très différents entre les patients : de 0.4 à 120 M. Et les paramètres du sperme étaient variables également avec des spermogrammes rarement normalisés. Ainsi, SIT avait au mieux les paramètres suivants : 1M/mL ; mobilité 15/20/65, vitalité 32% et FT2%. Ou bien HC1 : 0,85M/mL, mobilité 55/05/40, vitalité 37%, FT2%.

Il a été obtenu chez les conjointes de SIT, HC1, MUT2, KAL1, et KAL3, spontanément, une grossesse, ainsi que par FIV pour MUT3 et par ICSI pour GNHR. Le délai médian de conception était de 12 mois. Pour HC2 et MUT4, des paillettes ont été conservées en vue d'une PMA chez la conjointe. Pour MUT1, SIT, MUT2, MUT3, KAL3, GNHR une autoconservation de 12 à 34 paillettes de bonne qualité (utilisables en FIV, ou en ICSI pour GNHR) a été réalisée au CECOS.

KAL1 n'a pas souhaité auto-conserver de sperme au CECOS. KAL2 a arrêté le traitement sans obtenir de grossesse, ni réaliser d'autoconservation ; car il n'avait plus, à terme, de désir de parentalité.

Par la suite, KAL 3 a eu un deuxième projet de paternité avec sa conjointe, 2 ans après le premier traitement, la durée du traitement pour obtenir cette deuxième grossesse a été de 5 mois vs 12 mois pour la première grossesse. Ces deux grossesses ont été spontanées.

FIGURE 10 : EVOLUTION DU VT, DE L'INHIBINE B, DE LA TESTOSTERONEMIE CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR GONADOTROPHINES

Concernant l'observance des gonadotrophines, chez les 11 patients, il n'a pas été rapporté de difficultés techniques, ni d'interruption prolongée du traitement ou d'arrêt prématuré.

FIGURE 11 : CONCENTRATION DES SPERMATOZOÏDES CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR GONADOTROPHINES

RESULTATS COMPARES DE NOS DEUX COHORTES

On ne met pas en évidence de différences entre nos deux groupes de patients. Que ce soit sur l'augmentation du volume testiculaire (+9 mL pour la pompe et +8 mL pour les gonadotrophines), sur le délai de spermatogenèse (délai médian de 10.5 mois pour la pompe, mais 2 spermogrammes sur 4 n'ont pas été fait avant 12 mois, et de 10 mois pour les gonadotrophines) ou sur le délai de conception (délai de 20 mois pour la pompe, concernant 1 seul patient, et 12.5 mois pour les gonadotrophines, avec un délai de 6 ans pour 1 patient). Le traitement le plus court a été de 14 mois, c'était avec la pompe, il s'agissait d'un HHC partiel. En termes de durée médiane de traitement, on ne retrouve pas de différence entre les deux groupes : 23 mois pour la pompe contre 24 pour les stylos de gonadotrophines.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

METHODOLOGIE :

Nous avons cherché les études publiées sur l'induction de fertilité masculine par pompe à LHRH dans la base de données PubMed avec les mots clés suivants : « congenital hypogonadotropic hypogonadism », « idiopathic GnRH deficiency », « central hypogonadism », « Kallmann syndrome » et « LHRH pump » « pulsatile GnRH », « male fertility » ou « induction of spermatogenesis ». Les études décrivant effectivement l'induction de fertilité obtenue chez des hommes porteurs d'un HH, par pompe à LHRH pendant au moins 3 mois, ont été analysées.

Un total de 18 études, publiées entre 1982 et 2019, traitent effectivement de l'induction de fertilité masculine par pompe à LHRH, (51)(48)(49)(11)(45)(68)(69) (70)(27)(71)(17)(72)(7)(73)(74)(53)(54)(75)(55). Soit 477 patients ayant eu une stimulation de spermatogenèse par pompe à LHRH. Parmi ces 18 études, il y en a quelques-unes qui réalisaient une comparaison entre le traitement par pompe et celui par gonadotrophines.

FIGURE 12 : FLOWCHART DE LA RECHERCHE D'ETUDES SUR L'EMPLOI DE LA POMPE A LHRH CHEZ L'HOMME

Afin de pouvoir réaliser avec un outil de méta-analyse (logiciel Review Manager), une analyse sur les données disponibles des quelques études, portant sur la comparaison entre les deux modalités de traitement, nous avons estimé que les médianes fournies par les auteurs pouvaient être considérées comme des moyennes.

RESULTATS DES 18 ETUDES : 477 PATIENTS TRAITES PAR POMPE A LHRH

La première étude que nous avons retenue a été publiée en 1982, et la plus récente en 2019. L'hétérogénéité entre les études est importante, concernant : la méthodologie, le nombre de patients, le type d'HH, l'âge, la recherche d'antécédents testiculaires comme éventuel critère d'exclusion, les traitements reçus au préalable, la dose de LHRH administrée. Cependant, certains résultats sont constants : l'amélioration des paramètres hormonaux avec la normalisation de la testostéronémie, l'augmentation du volume testiculaire, et la production de spermatozoïdes, pour la grande majorité des patients.

Le tableau suivant détaille ces éléments à partir des données publiées. L'âge moyen des 477 patients décrits était de 23,2 ans. Il n'a pas été possible de séparer les HHA et les HHC dans les résultats présentés de 4 études du fait de l'absence de cette distinction dans les résultats, mais, nous avons exclu les HHA publiés conjointement dans les autres études, puisque la distinction y avait été faite. Le pool des 477 patients contient donc 89% d'HHC, 6% d'HHA et 5% pour lesquels cela n'était pas précisé. Le syndrome de Kallmann représente 40% des patients, et il y a 12% de déficits hypophysaires combinés. Chez les 70 patients où cela était recherché, il y avait 20% de micropénis. Chez les 295 patients où l'antécédent était précisé, il y avait 23% de cryptorchidie uni ou bilatérale. L'imagerie hypophysaire était décrite dans 388 cas sur 477 et elle était le plus souvent normale. 60% des patients avaient reçu un traitement préalable : une androgénothérapie pour la moitié d'entre eux, des gonadotrophines pour environ $\frac{1}{4}$ et pour le quart restant la précision manquait. Le plus souvent le délai d'arrêt du traitement, androgènes ou gonadotrophines, était d'au moins 3 mois. La testostéronémie initiale était basse, avec des gonadotrophines basses et un volume testiculaire moyen à 3 mL. Il y avait une très grande variabilité dans la dose administrée par pompe LHRH puisqu'elle se situait entre 0,5 et 30 μg / 90 à 120 min. Mais le plus souvent la dose était autour de 11 μg par 90 min.

TABLEAU 6 : CARACTERISTIQUES INITIALES DES 477 PATIENTS TRAITES PAR POMPE

Le volume testiculaire a augmenté en moyenne de 9 mL, et la spermatogenèse est apparue dans un délai moyen de 7 mois et demi pour les 206 patients pour lesquels la donnée est disponible. Au total 287 patients ont eu au moins un spermogramme positif, soit 60% des patients. À noter que ceux qui ne positivaient pas leur spermogramme avaient souvent eu une durée de traitement courte (environ 3-6 mois). La LH et la FSH se sont élevées sous traitement passant de 1.1 et 1.6 en moyenne à 7.3 et 7.9 UI/L. Et la testostéronémie finale moyenne était à 3800 pg/mL (contre 336 pg/mL en base). La moyenne de la concentration maximale de spermatozoïdes obtenue en fin de traitement est de 6.4 M/mL. La durée du port de la pompe était en moyenne de 15 mois et le délai de conception de 8.9 mois. Il y a 49 grossesses rapportées sur 253 patients ayant un désir de paternité (concernant les autres patients, certains patients étaient trop jeunes, certaines études n'étaient pas dessinées pour étudier ce paramètre) soit un taux de 19.4%. Concernant la tolérance, il y a eu de très rares cas de gynécomastie, d'apparition anticorps anti LHRH (7)(71) et d'infections de point de ponction rapportées.

TABLEAU 7 : CARACTERISTIQUES FINALES DES 477 PATIENTS TRAITES PAR POMPE

COMPARAISONS ENTRE POMPE A LHRH ET STYLOS DE GONADOTROPHINES

Dans les 18 études décrites ci-dessus, sept sont dessinées pour comparer le traitement par pompe à LHRH versus les gonadotrophines, nous en avons retenu six pour les analyser avec un outil de méta-analyse. La septième a été exclue car elle ne proposait que de l'HCG comme gonadotrophines, (traitement nous semblant inapproprié pour les HHC complets).

TABLEAU 8 : CARACTERISTIQUES INITIALES DES 6 ETUDES COMPARATIVES

TABLEAU 9 : CARACTERISTIQUES FINALES DES 6 ETUDES COMPARATIVES

Il y a deux points principaux que l'on observe dans les résultats de ces études : non seulement le taux de testostéronémie est significativement plus élevé en cas de traitement par gonadotrophines qu'avec le traitement par pompe, mais surtout, la pompe à LHRH semble plus efficace pour induire la spermatogenèse. En effet, le délai pour induire la spermatogenèse apparaît significativement plus court, dans ces études avec la pompe, par rapport aux gonadotrophines. Et de plus, à durée de traitement égale, on trouve davantage de patients avec une possibilité de fertilité, établie par un spermogramme positif, dans les groupes traités par pompe, par rapport aux groupes traités avec les stylos de gonadotrophines.

FIGURE 13 : DELAI DE SPERMATOGENESE, META-ANALYSE POMPE VERSUS GONADOTROPHINES

FIGURE 14 : TAUX DE SUCCES TOTAL DE SPERMATOGENESE, META-ANALYSE POMPE VERSUS GONADOTROPHINES.

Concernant le taux de grossesse, il n'y a pas de différence entre les 2 groupes. Mais la grossesse n'était pas toujours l'objectif de ces études, elles étaient plutôt centrées sur la rapidité et la qualité de la spermatogenèse, ou sur les facteurs pronostics de réussite de l'induction de spermatogenèse.

TAUX DE SUCCES DE LA SPERMATOGENESE, REGARD GLOBAL

Si l'on compare le groupe des patients traité par gonadotrophines (398 patients, G1) avec le groupe comparatif de ceux traités par la pompe (192 patients, G2) et avec le groupe plus global des 477 patients de la littérature traités par pompe (G3, incluant les 192 comparés aux gonadotrophines), on trouve :

- un taux de positivité du spermogramme de 50% avec les gonadotrophines (G1) contre 60% pour les 2 groupes de pompes G2 et G3 en fin de traitement ;

- un délai pour obtenir un spermogramme positif de 14.3 mois pour les gonadotrophines (G1) contre 6.7 et 7.5 mois respectivement pour les deux autres groupes (G2 et G3);

- une durée de traitement de 21 mois pour les gonadotrophines (G1) contre 14.6 et 15 mois respectivement pour les deux autres groupes (G2 et G3).

- un taux de grossesse de 8.2% avec les gonadotrophines (G1) contre 12.2% avec la pompe (G2), et 19% sur l'ensemble des cas de pompe recensés dans notre tableau ci-dessus (G3).

Concernant le lien éventuel entre taux de grossesse et taux de spermatozoïdes, il n'a pas été possible d'en établir un. En effet, selon les études, il y a une variation importante de la concentration de spermatozoïdes obtenue, qui ne semble pas du tout corrélée au taux de grossesses. Par exemple, les 103 patients de l'étude de Lin *et al* (55) ont obtenu un taux médian de 10.3 millions de spermatozoïdes par mL et pourtant il n'y a eu que 7 grossesses rapportées (6.8%), alors que Buchter *et al* (17) et Skakkekaek *et al* (72) rapportent des taux médian de 1.6 et 0.34 millions de spermatozoïdes par mL respectivement, et pourtant ils obtiennent des taux de grossesse de respectivement 3/6 et 7/11 soit 50 et 63%.

DISCUSSION

Cette étude, analysant 15 patients suivis par notre équipe (dont 4 traités par pompe), ainsi que 477 cas de d'induction de fertilité masculine par pompe à LHRH publiés dans la littérature, dont 192 comparés à 398 cas d'induction de fertilité par gonadotrophines, nous a permis de constater que la pompe à LHRH a une très bonne efficacité sur la croissance du volume testiculaire et la stimulation de la spermatogénèse pour les HHC à hypophyse fonctionnelle, tout comme le traitement par gonadotrophines. La pompe à LHRH semblerait même permettre d'obtenir une spermatogénèse plus rapidement que les gonadotrophines.

CONCERNANT NOS DEUX GROUPES DE PATIENTS AU SEIN DU SERVICE

Les modifications des taux hormonaux survenaient, dans les deux cas, assez rapidement, puisque dès 3 mois de traitement, on observait des taux de FSH et de testostéronémie qui atteignaient déjà la gamme des valeurs observées en fin de traitement. Une réelle différence de testostéronémie sous traitement s'observe entre gonadotrophines et LHRH pulsatile, avec des taux souvent 3 fois supérieurs avec le traitement par FSHr + HCGr (11 670 pg/mL) par rapport à la pompe (3390 pg/mL). Cela se retrouve également dans la littérature (69)(27)(54)(55), sans que l'impact de cette différence soit clair.

L'administration de LHRH pulsatile donne probablement des taux plus physiologiques de testostérone, car produits sous l'impulsion de la LH endogène. En effet, comme le souligne l'étude de Lin en 2019(55), les pulses de GnRH entraînent une stabilité du niveau de la sécrétion pulsatile de LH pituitaire, ce qui permet de maintenir également une certaine stabilité dans le taux de testostérone intra-testiculaire alors que celui-ci fluctue davantage lors d'un traitement par HCG injectable (76), ce qui pourrait expliquer une production de sperme plus rapide avec la GnRH pulsatile.

De plus, on trouve une expression du récepteur de la GnRH dans les cellules de Sertoli et dans les spermatozoïdes matures, et de la GnRH dans le sperme (77)(78), ce qui permet de supposer un rôle de la GnRH dans le testicule, possiblement dans la régulation de la production et de la maturation des spermatozoïdes. Ainsi, le traitement par GnRH pulsatile pourrait avoir également un rôle direct de promotion de la spermatogenèse et de la transformation de l'activité des cellules de Sertoli qui a lieu normalement à la puberté.

À cause du caractère rétrospectif de notre étude, il y a quelques données manquantes (volume testiculaire avant gonadotrophines ou taux d'AMH ou d'inhibine B initial par exemple) pour certains de nos 15 patients, sans que cela nous mène à les exclure de l'étude, car cela ne semblait pas fausser les résultats. Et du fait des petits effectifs et de l'efficacité des deux thérapeutiques, on ne met pas en évidence de différences sur les autres paramètres biologiques, ni sur l'efficacité pour l'obtention de la spermatogenèse, ou sur la durée de traitement, entre nos deux groupes de patients. Les effectifs de notre étude sont modestes, car il s'agit d'une maladie rare. De même, la plupart des articles sur l'induction de fertilité chez ces patients sont soit des cases report, soit des études avec un petit nombre de patients, qui est parfois gonflé par d'autres pathologies (HHA par exemple). Ainsi, même en centre de référence, la cohorte de patients ayant reçu ce traitement n'est pas très grande, d'autant plus qu'il s'agit de traitements pouvant être considérés comme contraignants et longs : la durée est de plusieurs mois, souvent plus d'une année.

Le traitement le plus court a été de 14 mois, et c'était avec la pompe à LHRH, mais il s'agissait d'un HHC partiel, donc avec un excellent pronostic de réponse. En termes de durée médiane de traitement, on observe 23 mois pour la pompe contre 24 pour les stylos de gonadotrophines. À noter que 3/11 de nos patients traités par gonadotrophines avaient déjà reçu un traitement par gonadotrophines au préalable (1 induction de puberté : HC2 ; et 2 inductions de fertilité avec obtention de grossesse avec naissance vivante : MUT2 et KAL2), et 1/4 chez les patients traités par pompe à LHRH. Cela peut aussi participer à l'absence de différence, pour le délai de spermatogenèse et pour

le délai de conception, entre le groupe traité par pompe à LHRH et le groupe traité par gonadotrophines, car souvent les cycles de traitements suivant le premier cycle produisent leur effet plus rapidement (17).

Concernant l'observance, il n'y a pas eu de problèmes chez les 4 patients traités par pompe. Chez nos 11 patients traités par gonadotrophines, il n'a pas été rapporté de difficultés particulières, et d'ailleurs, la FSH médiane est passée de 1.0 à 6, ce qui semble un marqueur de la bonne observance du traitement (1). Cependant, en accord avec le clinicien qui le suivait, KAL2, un des patients traités par gonadotrophines a arrêté le traitement d'induction de la fertilité, pourtant efficace, sans que sa conjointe ait débuté une grossesse et sans autoconservation après 32 mois. En effet, finalement, le couple, qui avait déjà bénéficié du traitement pour avoir d'autres enfants, n'avait plus de désir d'un nouvel enfant. Cela met en exergue l'importance de discuter de ce sujet avec les patients, avant et au cours de la telle prise en charge. En effet, en expérimentant la possibilité de concevoir un enfant, ou en raison d'autres évènements, les patients peuvent parfois changer d'avis sur leur projet. Un suivi psychologique de cet aspect-là semble donc important à proposer en parallèle de la prise en charge médicale pour ces patients afin de les accompagner dans leur projet (27).

Dans la littérature, on trouve une tendance à la persistance d'un mal-être chez les patients traités pour HHC (visible sur des score de dépression, d'anxiété, de qualité de vie, d'estime de soi, d'image corporelle) (79), ce qui doit conduire à rester vigilant sur l'observance déclarée du traitement par le patient, qui peut être partielle dans ce contexte psychologique. Effectivement, comme pour d'autres maladies chroniques, il est difficile aux patients atteints d'HHC d'avoir une bonne adhérence aux traitements. En moyenne, 48% des hommes et 38% des femmes atteints rapportent avoir fait des interruptions de tout traitement hormonal pendant plus d'un an (80) et plus de la moitié d'entre eux (57%) ont un faible niveau d'observance (81). La sous-évaluation du retentissement émotionnel et psychologique de l'HHC par les soignants participe probablement à ce phénomène, associé à une information peut être insuffisante sur l'importance de cette observance par le patient. En effet, la correction d'un trouble, ou l'amélioration d'une condition physique n'aboutit pas toujours à une amélioration du bien-être émotionnel (80).

Néanmoins, l'induction de fertilité est une période particulière chez ces patients, car il s'agit d'un traitement pour une durée déterminée (1 à 2 ans) versus toute la vie pour l'androgénothérapie, et la motivation de paternité ou fertilité augmente l'adhésion au traitement. Dans une étude de 2017 sur des patients avec un HHC, les facilitateurs de l'observance au traitement par androgènes avaient été recherchés, et il avait été retrouvé comme facteurs principaux : l'acquisition d'une autonomie pour l'administration (l'auto-administration) du traitement, le soutien de l'entourage et la durée de suivi par le même soignant. Les barrières à l'adhérence étaient : la dépression, l'augmentation de la fatigue en fin d'action du traitement, la mauvaise compréhension de l'HHC et son traitement (déroulement du traitement et effets attendus), et les difficultés de communication avec le médecin (81).

Les traitements de l'induction de la spermatogenèse chez l'homme avec un HHC remplissent certains de ces critères de la facilité d'observance. Ainsi, l'association à leur prescription, d'une explication claire de leur utilité et d'une éducation à l'auto-injection (82), pourrait permettre d'optimiser le bon suivi du traitement. Dans nos patients, l'observance du traitement, quel qu'il soit était vraiment bonne. Et effectivement, ils avaient tous eu une séance d'éducation thérapeutique afin d'être capable de s'administrer le traitement de façon autonome.

Sur la question précise du coût du traitement, si l'on estime celui-ci pour 3 mois, soit 13 semaines de traitement, avec les gonadotrophines, il est évalué ainsi, en France : Ovitrelle : 1 stylo représente 27.8 € et 24 clicks (4 800 UI) soit 3 injections de 1600 UI. À raison de 2 injections par semaine, pour 13 semaines, il faut 8.7 stylos soit 241 €. + FSHr : Gonal-F le plus souvent, une unité représente 0.29 €. À raison de 3 injections de 150 unités par semaine soit 450 unités, soit 131€ par semaine. Donc pour 13 semaines = 1703 €. Le total du coût pour 3 mois de traitement par gonadotrophines recombinantes est donc, en France, de 1944 €. Quant à la pompe : 1 flacon de LHRH (372 €) représente 6 jours de traitement donc il revient à 5640 € pour 13 semaines (3 mois). Soit un ratio de 2.9 entre ces deux stratégies de traitement.

Quelle que soit l'option choisie, il est recommandé d'encourager les patients à être observants avec leur traitement. Bien qu'elle soit plus onéreuse, la pompe donne l'impression d'être plus rapidement efficace sur les paramètres spermatiques, il semble donc légitime de la proposer également aux patients, tout en les éduquant à son utilisation afin qu'ils soient autonomes. Il est finalement très important de laisser le choix au patient, si c'est possible, afin d'optimiser l'observance, et d'avoir les meilleurs résultats possibles sur la spermatogenèse et donc également sur les chances de grossesse.

CONCERNANT LA REVUE DE LA LITTÉRATURE

Si l'on compare les patients de notre étude et ceux de ces études comparatives, on remarque des résultats similaires concernant l'augmentation du VT : autour de $+9 \text{ mL} \pm 1 \text{ mL}$. Mais ensuite, pour notre groupe traité par gonadotrophines, les résultats sont un peu différents : les 11 patients ont tous positivé leur spermogramme alors que c'est plutôt 50% de résultats positifs dans la littérature. Et ceci semble s'être produit de façon un peu plus rapide (10 mois) que dans la littérature (14 mois). Mais ensuite, du fait de différences dans les protocoles de suivi, ils ont eu, une durée de traitement semblant un peu plus longue (24 mois versus 21 mois). Le taux de conception semble également plus élevé chez nos patients traités par gonadotrophines, car il est à 70% (7/10 patients, en excluant le patient de 15 ans qui n'avait pas de désir de paternité dans l'immédiat) versus 8% dans la littérature.

Quant à la pompe, il est difficile de faire une comparaison à partir de seulement 4 patients si hétérogènes dans leur présentation. À noter que, dans les 18 études que nous avons analysées, les patients qui ne positivent pas leur spermogramme ont souvent eu une durée de traitement courte (environ 3-6 mois) pour des raisons de convenance personnelle, ce qui peut sembler insuffisant en contexte d'HHC.

Une spermatogenèse est obtenue avec une efficacité semblant significativement meilleure avec la pompe par rapport aux gonadotrophines, dans notre analyse de la littérature : un odds ratio de positivité de 2.8 % en

faveur de la pompe et un délai de spermatogenèse plus court de 5 à 6 mois. De la même manière, Young *et al.* avaient trouvé des résultats similaires dans une revue de la littérature publiée en 2019 (19). Ils avaient relevé, chez 219 patients traités par pompe à LHRH et 886 par gonadotrophines, un temps de spermatogenèse de 12 mois en moyenne pondérée avec la pompe contre 16,2 mois pour les gonadotrophines. Un taux de grossesse à 29.5% pour la pompe, et à 22.6% avec les stylos de gonadotrophines, et une azoospermie persistante à la fin du traitement (durée médiane de 5 à 55 mois selon les études, en moyenne pondérée 15.2 mois) évaluée à 19% avec la pompe, contre 25% avec l'HCGr et la FSHr. Quant à nous, dans notre revue de la littérature, nous notons une différence importante concernant la durée de traitement entre les deux possibilités thérapeutiques, puisqu'il s'agit en moyenne de 21 mois pour les gonadotrophines (398 patients) contre 14.6 (192 patients) et 15 mois (477 patients) avec la pompe à LHRH ; cela peut s'interpréter ainsi : l'objectif du traitement (grossesse, ou auto-conservation) est sans doute atteint plus vite avec la pompe à LHRH qu'avec les gonadotrophines, permettant une interruption plus précoce du traitement.

Les limites, de ces études que nous avons analysées, sont constituées par : un effectif souvent faible, des études le plus souvent non contrôlées et non randomisées ; l'inclusion de tous types d'HH : HHC, HHC partiel, HHA ; la variabilité d'inclusion des hommes avec une cryptorchidie (ce qui impacte aussi le pronostic de fertilité (17)) ; l'absence de prise en compte du diagnostic génétique et donc l'ignorance de son impact éventuel sur la prédiction de réponse au traitement. De plus, du fait de l'indisponibilité de données dans certaines études, il est difficile de savoir quel poids l'on peut vraiment donner aux moyennes calculées à partir de ces 18 études tirées de la littérature. Même les études comparatives ne sont pas toutes randomisées, ce qui diminue la force de leurs résultats. Cela peut néanmoins se comprendre puisque le choix du patient est un facteur important pour l'observance du traitement.

Toutefois on peut tirer de ces études que la concentration de spermatozoïdes s'améliore significativement avec le traitement quel qu'il soit, qu'en effet, elle atteint rarement les normes de l'OMS, ce qui ne prédit pas de la survenue d'une grossesse, comme nous l'avons vu également chez nos

patients. Les facteurs prédictifs de mauvaise réponse mis en évidence par certaines études de notre revue de la littérature sont déjà connus : il s'agit du volume testiculaire initial (25), de la cryptorchidie, et de la valeur initiale de l'inhibine B (6).

Le volume testiculaire indique le degré de déficit gonadotrope (26) et il est corrélé positivement à la possibilité de spermatogenèse (18). Chez nos patients, le VT médian est passé de 6.8 à 16.5 mL avec la pompe et de 3 à 11 mL avec les gonadotrophines. Dans les études que nous avons relevées dans la littérature, le volume testiculaire médian est passé de 3 à 12 mL avec la pompe à LHRH (n= 477), et de 2.4 à 9 mL avec les gonadotrophines (n=398). Il y a toutefois des variations importantes entre les études, et les meilleurs résultats sont obtenus dans les études incluant des formes partielles de déficit gonadotrope. À l'inverse, plus les hommes présentent un faible volume testiculaire, plus les résultats sont longs à obtenir, et ils rejoignent rarement les normes adultes. Ces patients, avec un faible volume testiculaire initial (VT 3-4 < mL) étant le plus souvent des HHC, n'ont donc pas bénéficié de l'activation de l'axe HHG durant la mini-puberté. Pour améliorer la qualité de leur spermatogenèse, ces patients auraient sans doute pu tirer un avantage d'un pré-traitement par FSH, comme décrit plus haut (58)(60), et/ou d'un traitement d'induction de la mini-puberté.

On remarque également que l'inhibine B > 50 ng/L semble donner un meilleur pronostic de VT final chez nos patients traités par gonadotrophines (chez MUT1 et MUT2 versus HC1 et MUT4), et c'est aussi ce qui est observé dans la littérature : Pitteloud *et al* fixent un seuil pronostic à 60 pg/mL d'inhibine B basale au-dessous duquel les résultats de l'induction de fertilité sont plus longs et incertains à obtenir (7). Ce seuil n'est pas absolu, car l'inhibine B n'est pas un marqueur très sensible (83), mais toutefois son évolution sous stimulation reflète bien l'efficacité du traitement sur la spermatogenèse (6)(84).

De même, la cryptorchidie uni ou bilatérale souligne la sévérité de la déficience de l'axe HHG, et elle est une des caractéristiques du déficit gonadotrope anténatal (7). Elle est négativement corrélée à la qualité de la spermatogenèse (31). Ainsi, surtout si elle est bilatérale, elle sera associée à

une moins bonne réponse au traitement en termes de spermatogénèse (12), et à un temps de traitement plus long (17). Dans notre étude, sa prévalence est d'environ 13%, les deux sujets atteints, SIT et GNHR, sont dans le groupe gonadotrophines, ils ont tous les deux été opérés dans l'enfance, après 12 mois de vie. Leur spermatogénèse a effectivement été induite par le traitement, mais sans arriver aux normes de l'OMS. Pour autant, SIT a obtenu une grossesse spontanée alors que son spermogramme montrait une OATS sévère ; et GNHR a obtenu une grossesse par ICSI. Dans le groupe des pompes, SIT2 est le seul qui a un antécédent pouvant être lié à une cryptorchidie : une chirurgie de hernie inguinale à 1 an. C'est aussi celui qui a eu les moins bons résultats au spermogramme, mais il a également pu obtenir une grossesse par ICSI. Dans les études de la littérature que nous avons analysées, autour de 23% des patients avaient une cryptorchidie (avec une prévalence de 8 à 50% selon les études incluant des patients avec une cryptorchidie), mais les deux études les plus récentes n'incluaient pas de patients avec une cryptorchidie. Un autre facteur évoqué pour expliquer le moins bon pronostic de fertilité de la cryptorchidie, serait l'apoptose des cellules germinales dans le testicule s'il reste trop longtemps dans l'abdomen, c'est pourquoi la correction chirurgicale de la cryptorchidie est recommandée avant 2 ans, idéalement entre 6 et 12 mois selon la HAS (2018) (85)(86).

L'exposition préalable aux androgènes avait été associée également à un moins bon pronostic de fertilité dans certaines études (84), mais ce facteur pronostique n'a pas été retrouvé dans d'autres études, et reste donc controversé (18)(26)(87)(56). Dans notre étude, il est effectivement difficile de trouver que l'androgénothérapie préalable soit un facteur de mauvais pronostic, quand on voit que SIT1 en a reçu pendant 4 ans, et qu'il obtient 38 millions de spermatozoïdes par mL avec la pompe à LHRH. Dans le groupe traité par gonadotrophines, il est plus difficile de faire des comparaisons car presque tous ont eu de l'Androtardyl. Et bien que l'on observe que leur numération spermatique soit rarement normale, cela n'empêche pas l'obtention de grossesses : par exemple MUT 2 a eu de l'Androtardyl pendant plus de 10 ans et obtenu 2 grossesses spontanées avec deux cycles de traitement par

gonadotrophines. HC1 a aussi obtenu une grossesse après 12 mois de traitement avec pourtant 12 ans de traitement par Androtardyl au préalable.

Dans certaines études avec la pompe à LHRH, nous avons relevé un autre facteur pronostique, plus rarement discuté : l'élévation de la FSH avec le traitement par LHRH pulsatile. En effet, l'élévation de la FSH > 10 sous pompe pourrait mettre en évidence un phénotype d'HHC plus sévère, en révélant un possible hypogonadisme périphérique partiel, qui était masqué par l'hypogonadisme central, et qui serait compensé avec le traitement par pompe (7)(69). Chez nos 4 patients traités par pompe, ce phénomène n'a pas été observé, la FSH max était de 7 UI/L sous traitement pour Kall et de 5 UI/L pour les 3 autres. Nous avons choisi de rapporter les résultats de 2 études (7)(69).

Dans la première étude (étude 1 : A et B) il y a trois groupes : 1=HHC, 2=HHC partiel et 3=HHA, tous traités par pompe à LHRH. On observe que les patients du groupe 1, ceux qui ont le phénotype de déficit gonadotrope le plus sévère, ont un VT qui augmente moins que les autres sous traitement par pompe à LHRH (A), et l'on constate également qu'ils ont une FSH semblant plus élevée avec une inhibine B qui tend à rester sous la norme adulte, alors qu'il n'y a pas de différence concernant la LH et la testostéronémie (B).

Dans la seconde étude (étude 2 : C et D) la comparaison est faite entre le traitement par pompe à LHRH et celui par gonadotrophines chez des patients qui présentent tous un HHC. On remarque également cette élévation de la FSH chez les patients sous pompe, assez marquée par rapport à celle des patients sous gonadotrophines (C), et elle paraît associée à une meilleure réponse clinique au traitement car, dans cette étude, le volume testiculaire semble augmenter davantage chez les patients traités par pompe par rapport aux gonadotrophines (D).

FIGURE 15 : LES DIFFERENCES DE RESULTATS SELON L'ELEVATION DE LA FSH SOUS POMPE A LHRH

De ce fait, le traitement par pompe à LHRH pourrait être intéressant pour améliorer le pronostic de fertilité des patients avec déficit gonadotrope complet car il semble générer une sécrétion de FSH adaptée à une éventuelle résistance

partielle des cellules de Sertoli à son action. Autrement dit, la pompe permettrait des concentrations sériques de FSH dans la limite supérieure de la norme, adaptées à une insuffisance gonadique périphérique. Ce qui donnerait probablement de meilleurs résultats sur la spermatogenèse, que ce qui aurait été observé si le taux de FSH était resté dans les normes. C'est peut-être le même effet qui a été observé sur l'amélioration de la fertilité masculine lors du traitement par FSH chez des hommes sans hypogonadisme central, mais avec un antécédent de cryptorchidie et une infertilité d'étiologie périphérique partielle d'origine indéterminée (88)(89).

Par ailleurs, en cas de déficit GH associé, le traitement par hormone de croissance, en association au traitement d'induction de la fertilité, semble également une piste intéressante à explorer. En effet, chez la femme, on sait que l'IGF1 joue un rôle dans la croissance folliculaire (96), et que la GH joue un rôle important dans l'ovulation et la qualité ovocytaire (97)(98).

A l'heure actuelle, il y a très peu de littérature sur le sujet chez l'homme, et ces quelques données suggèrent que la GH serait également nécessaire à la spermatogenèse, par le biais de l'IGF1 (99), et ce traitement a permis une induction de fertilité avec obtention de grossesses chez des patients avec GHD, qui n'auraient pas répondu aux gonadotrophines seules (100).

Concernant nos patients avec un déficit somatotrope, dans le groupe traité par pompe à LHRH, il y en a deux : SIT 1 (traité par GHr avec une observance assez faible et une IGF1 souvent basse) et SIT 2 (traité par GHr avec une IGF1 dans le tiers sup de la norme) Les deux ont obtenu une spermatogenèse, avec de meilleurs résultats chez SIT1, qui avait aussi une inhibine B initiale plus élevée. Dans le groupe traité par gonadotrophines, il y a trois patients avec un déficit somatotrope : SIT et MUT3 (traités par GHr avec une IGF1 dans le tiers sup de la norme), et MUT4 (non traité par GHr, avec une IGF1 basse), les trois ont obtenu une spermatogenèse avec une oligospermie : respectivement 1M/mL, 1.3M/mL et 0.4M/mL, les 3 avaient un désir de paternité, et SIT et MUT3 ont obtenu une grossesse après respectivement 22 et 13 mois de traitement. Pour MUT4 il n'y avait pas de début de grossesse lors de notre étude, après 16 mois de traitement. Mais des trois patients c'est aussi

celui qui avait l'inhibine B initiale la plus basse. Le faible effectif de nos patients ne permet évidemment pas de conclure sur le bénéfice du traitement par GHR dans l'induction de fertilité chez l'HHC.

Dans les 18 études que nous avons relevées dans la littérature, il y a quelques patients avec des déficits hypophysaires combinés, mais la nature du ou des déficits n'est pas toujours précisée, et la présence ou non d'un traitement en cas de déficit somatotrope ne l'est pas non plus. Toutefois, vu que l'IGF1 semble impacter la spermatogenèse, l'emploi d'un traitement par GH, associé au traitement d'induction de fertilité, en cas de déficit hypophysaire combiné, pourrait donc également s'envisager afin d'optimiser la spermatogenèse.

D'autre part, l'étude de la glycosylation des traitements par gonadotrophines (FSHr et LHR) pourrait être une piste expliquant la différence d'efficacité entre la pompe à LHRH et les gonadotrophines. En effet, c'est par la glycosylation et son évolution au cours des cycles biologiques que ces hormones (FSH et LH) produisent leur effet (90). Il a été montré chez la souris que des altérations dans les gènes à l'origine de la glycosylation pouvaient perturber la gamétogenèse (91). La GnRH et les stéroïdes sexuels exerceraient un effet sur la glycosylation de la FSH et donc sur son action sur sa cellule cible, la cellule de Sertoli et notamment la production d'inhibine B (92). Or on ne sait pas quelle est la glycosylation obtenue par l'administration de GnRH pulsatile, ni si le fait d'administrer des hormones recombinantes, toujours glycosylées de la même façon, est optimal pour le fonctionnement des cellules de Sertoli.

Pour une glycosylation adéquate au cours de la vie, il semble également nécessaire d'avoir une gonade pleinement fonctionnelle : c'est à dire des cellules de Sertoli et de Leydig, ayant pu subir une maturation évolutive au cours de la puberté, avec des modifications dans leur morphologie et leurs sécrétions, les rendant aptes au dialogue hormonal, avec l'hypophyse et de façon paracrine ; et également aptes à assurer toutes les étapes de la spermatogenèse (92). Des études sur ce sujet seraient intéressantes pour optimiser l'induction de la

spermatogenèse, et dans ce contexte la pompe à LHRH semble particulièrement appropriée car la glycosylation des gonadotrophines hypophysaires, dont elle induit la sécrétion, ressemble peut-être à la glycosylation physiologique. Elle serait donc la plus adaptée pour correspondre à la maturation progressive des cellules de Sertoli et de Leydig, permettant d'obtenir un fonctionnement optimal et pos-pubertaire des gonades.

Enfin, le traitement par Kisspeptine ou son analogue, déjà décrit dans la littérature dans les aménorrhées hypothalamiques, avec des résultats intéressants sur la reprise de fonction de l'axe gonadotrope, avec l'obtention d'ovulation (16)(69), pourrait également être intéressant à étudier chez l'homme avec HHC. En effet, comme la Kisspeptine active l'axe HHG à un étage encore antérieur au neurone à GnRH, dans les cas où l'inactivité de l'axe HHG n'est pas due à un défaut des neurones à GnRH, mais à un défaut en amont, ce traitement pourrait permettre une restauration encore plus proche de la physiologie, d'autant plus que la Kisspeptine pourrait avoir une action directe sur la spermatogenèse (93). Mais aucune étude n'a encore été réalisée chez l'homme avec HHC (94).

La pompe à LHRH constitue donc une alternative très intéressante aux gonadotrophines, et il semble y avoir plus d'un intérêt à la proposer systématiquement aux patients : optimiser l'observance pendant la période nécessaire à l'induction de fertilité ; avoir une durée de traitement plus courte du fait d'une spermatogenèse plus rapide (55)(70) ; restaurer la physiologie de l'axe HHG à une étape antérieure, ce qui participe probablement au fait qu'elle donne ces excellents résultats, que nous l'avons vu dans la littérature (11)(68)(71)(54).

CONCLUSION DE LA THESE

Dans notre étude rétrospective mono-centrique, nous avons observé que la pompe à LHRH permet, en quelques mois, l'induction de la spermatogenèse en cas d'HHC à hypophyse fonctionnelle, tout comme le traitement par gonadotrophines injectables. Les résultats en termes d'augmentation du volume testiculaire, d'amélioration des paramètres biologiques, et de délai d'obtention de la spermatogenèse et de grossesse, même sur de faibles effectifs, sont plutôt en accord avec ce qui a déjà été publié dans la littérature. De plus, dans les études comparatives entre ces deux thérapeutiques, on observe une tendance à l'obtention d'une spermatogenèse plus rapidement, et chez une proportion plus importante de patients, avec l'emploi de la pompe à LHRH.

Ainsi, les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital, peuvent, s'ils le souhaitent, bénéficier de traitements efficaces pour obtenir une fertilité. Cette pathologie rare est effectivement à l'origine d'une altération de la spermatogénèse, souvent une azoospermie, réversible avec la prise en charge thérapeutique adaptée. Des anomalies génétiques sont retrouvées chez 50% des patients. Il s'agit, de traitements longs (1 à 2 ans) et coûteux. Une bonne observance est nécessaire pour obtenir le résultat escompté. Il apparaît donc essentiel d'évaluer les facteurs d'adhésion et d'inobservance, afin de proposer le traitement qui sera le mieux suivi, car le mieux adapté au patient, et de prévoir une éducation à l'auto-administration des traitements, afin de promouvoir l'autonomie des patients. Dans ce contexte, la pompe à LHRH a sa place dans l'arsenal thérapeutique du fait de sa simplicité d'utilisation, permettant au patient d'être autonome et du délai semblant plus court pour l'obtention de la spermatogenèse.

Les deux modalités de traitement pouvant être proposées pour l'induction de la fertilité, en prenant notamment en compte le souhait du patient et sa capacité d'observance, l'analyse de nos résultats et de la littérature, est en faveur l'utilisation de la pompe à LHRH, qui a une action plus physiologique que les gonadotrophines et qui semble plus rapidement efficace chez une majorité de patients pour l'induction de la spermatogenèse.

PERSPECTIVES

Comme nous l'avons dit précédemment, la glycosylation des gonadotrophines a un impact sur leur efficacité, et elle est médiée notamment par les cellules de Sertoli. Les variations de glycosylation pouvant être associées aux variations de l'inhibine B, il serait donc intéressant de faire des études sur ce sujet chez les patients avec HHC, afin d'optimiser l'efficacité de l'induction de leur fertilité.

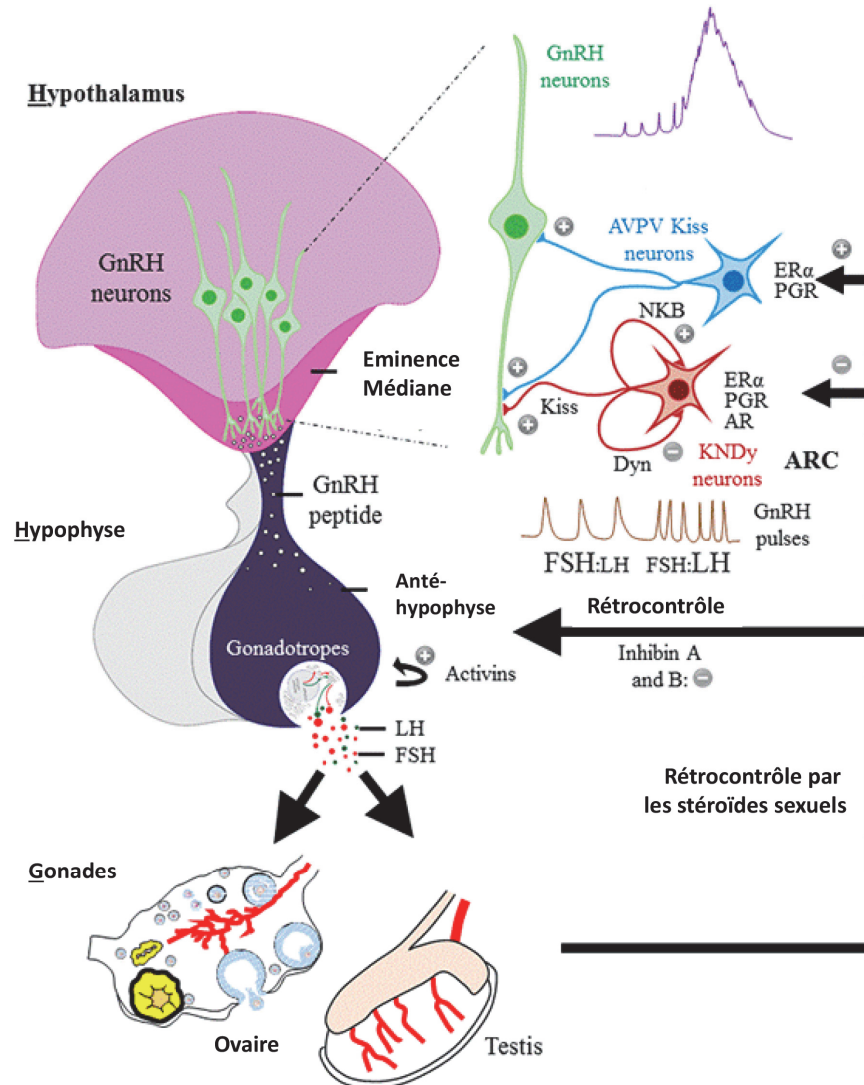
Pour aller plus loin, une étude spécifique sur l'efficacité des traitements dans les cas de cryptorchidie serait également utile pour faire la part des choses entre l'hypogonadisme hypogonadotrope et la lésion gonadique, liée à sa position ectopique après la naissance, afin d'adapter au mieux le traitement chez ces patients.

De plus, en cas de déficit hypophysaire combiné, étudier le rôle de la GH pourrait être pertinent également car son rôle semble important dans la spermatogenèse, bien que cela paraisse très peu décrit dans la littérature.

Et, à l'avenir, le traitement par kisspeptine ou son analogue (16)(69) pourrait aussi avoir une place dans la prise en charge de l'infertilité dans les HHC masculin, en participant à la restauration l'axe HHG à un étage encore antérieur au neurone à GnRH.

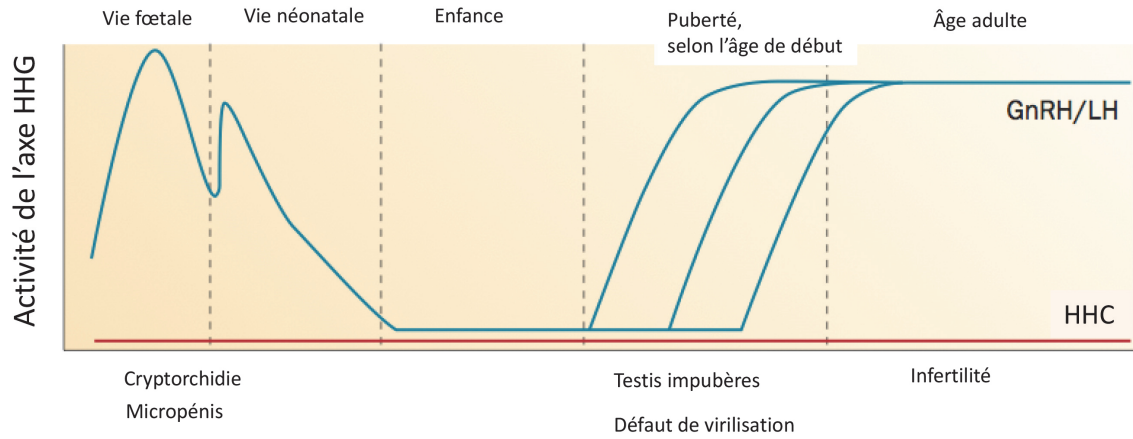
FIGURES ET TABLEAUX :

FIGURE 1: REPRESENTATION DE L'AXE HHG



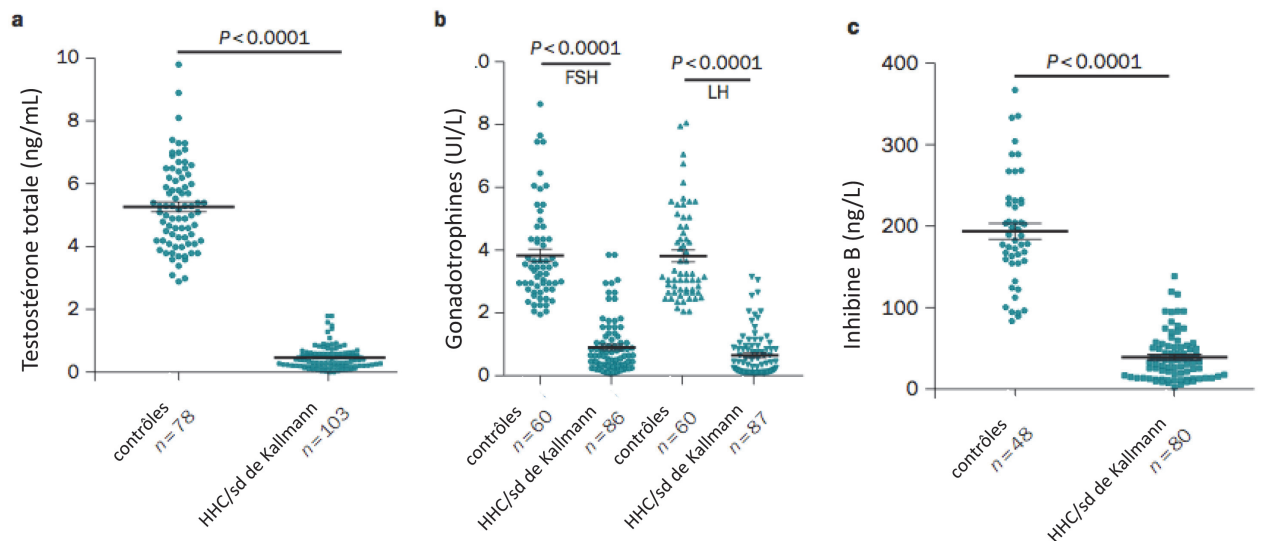
La GnRH hypothalamique entraîne la libération de FSH et LH dans le sang, qui entraînent la synthèse des stéroïdes gonadiques ; ces derniers exercent un rétrocontrôle à différents niveaux de l'axe HHG (5).

FIGURE 2 : ACTIVITE DE L'AXE HHG AU LONG DE LA VIE.



Sécrétion normale de GnRH, FSH et LH de la vie fœtale à l'âge adulte (bleu) comparée à un HHC non traité (rouge). Le phénotype constaté en fonction de l'âge est listé (16).

FIGURE 3 : PROFIL HORMONAL DES PATIENTS AVEC HHC VERSUS CONTROLES SAINS (17-29 ANS).

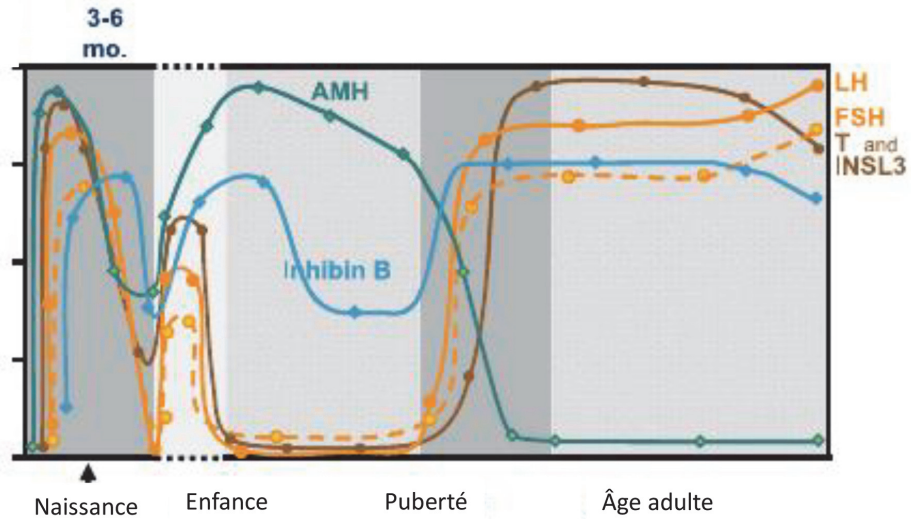


a | testostéronémie. b | taux de gonadotrophines plasmatiques (LH & FSH). c | taux d'inhibine B plasmatique. (16)

FIGURE 4 : EVOLUTION DES TAUX HORMONAUX SELON L'ACTIVITE DE L'AXE HHG AU COURS DE LA VIE ET EVOLUTION DU VOLUME TESTICULAIRE ET DE SA COMPOSITION AU COURS DU TEMPS.

(35)

(a) Évolution physiologique des taux hormonaux sanguins avec le temps



(b) Évolution physiologique du volume et de la composition testiculaire avec le temps

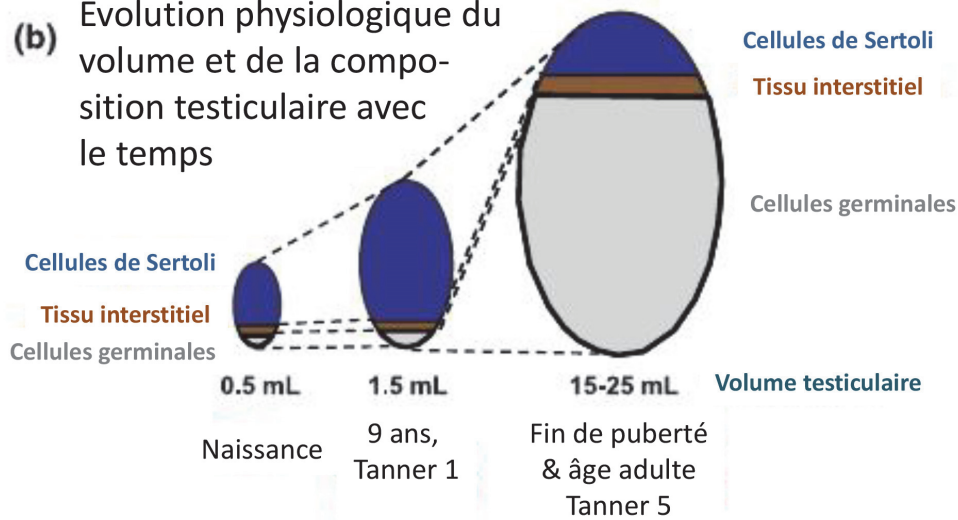
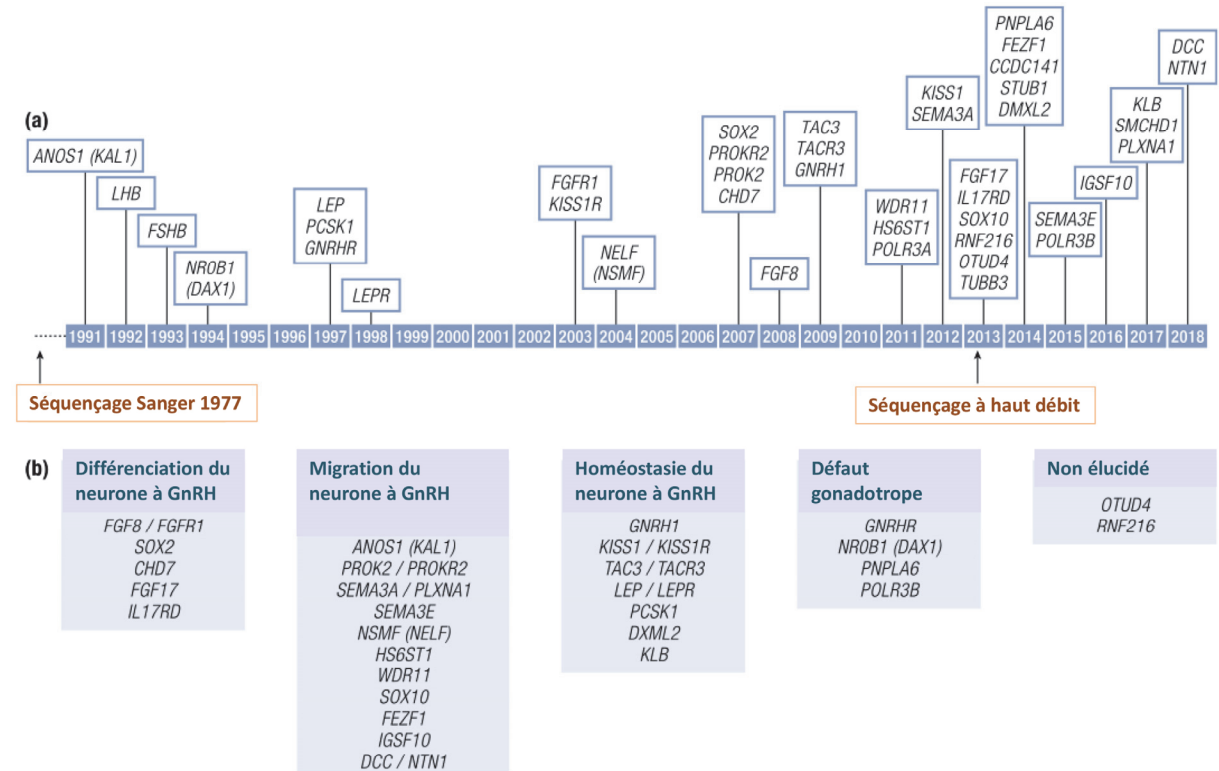


FIGURE 5 : CHRONOLOGIE DES DECOUVERTES DES GENES EN CAUSES DANS L’HHC, ET ROLES DE CES GENES DANS LE SYSTEME DES NEURONES A GnRH.

(19)

- a. Chronologie des découvertes de gènes impliqués dans l’HHC,
 b. rôles de ces gènes dans le système des neurones à GnRH

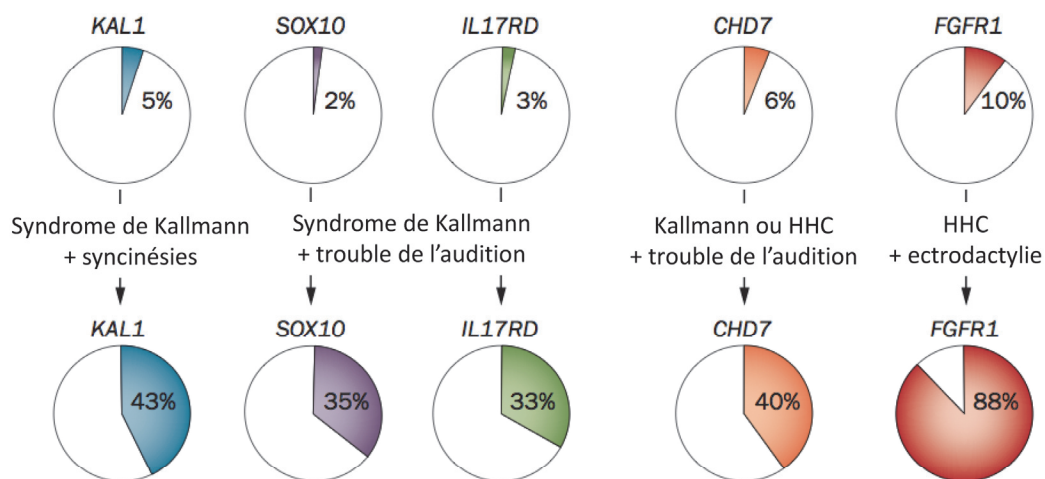


TABEAU 1 : TABLEAU SYNTHETIQUE DES SYNDROMES GENETIQUES

(19)

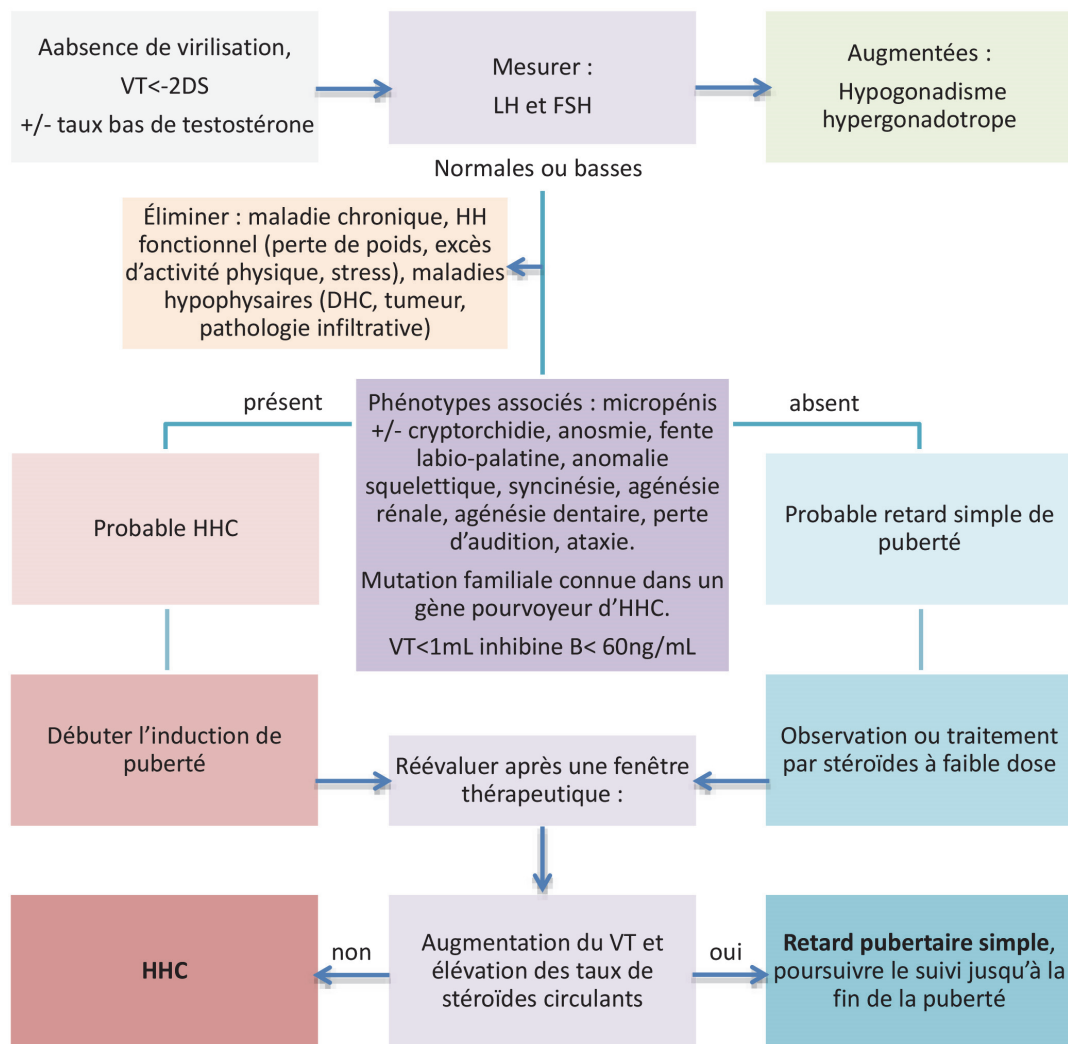
Syndrome	Signes cliniques	Origine génétique
CHARGE	Colobome, atrésie des choanes, dysplasie des canaux semi-circulaires. Défaut hypothalamo-hypophysaire , surdité de perception, retard mental, malformation cardiaque	CHD7 ; SEMA3E
Waardenburg	Surdité de perception, trouble de la pigmentation, HH , anosmie avec aplasie ou hypoplasie des bulbes olfactifs , dysmorphie faciale, mégacolon, dysplasie des canaux semi-circulaires, malformation cardiaque	SOX10
Hartsfield	Ectrodactylie, holoprosencephalie, anosmie , défaut hypothalamo-hypophysaire , syndactylie, dysmorphie faciale	FGFR1
Hypoplasie surrénalienne congénitale	HH , hypoplasie surrénalienne	NR0B1 (DAX1)
4H	HH , hypotonie, hypomyélinisation	HESX1
Dysplasie septo-optique	Hypoplasie du nerf optique, défaut hypothalamo-hypophysaire , défaut de la ligne médiane encéphalique	SOX2

FIGURE 6 : ASSOCIATIONS PHENOTYPIQUES FACILITANT L'IDENTIFICATION DU GENE EN CAUSE POUR L'HHC.



Exemples pour KAL1 (ANOS1), SOX10, IL17RD, CHD7 et FGFR1. Abréviations: CHH : HHC; KS, syndrome de Kallmann; SHFM : split-hand/foot malformation. (ectrodactylie), anomalie squelettique avec absence ou développement incomplet des rayons centraux des mains ou des pieds.(16)

FIGURE 7 : RESUME DE L'EVALUATION D'UN HHC POUR CONCLURE AU DIAGNOSTIC A L'ADOLESCENCE.



Algorithme de prise en charge du retard de puberté (19).

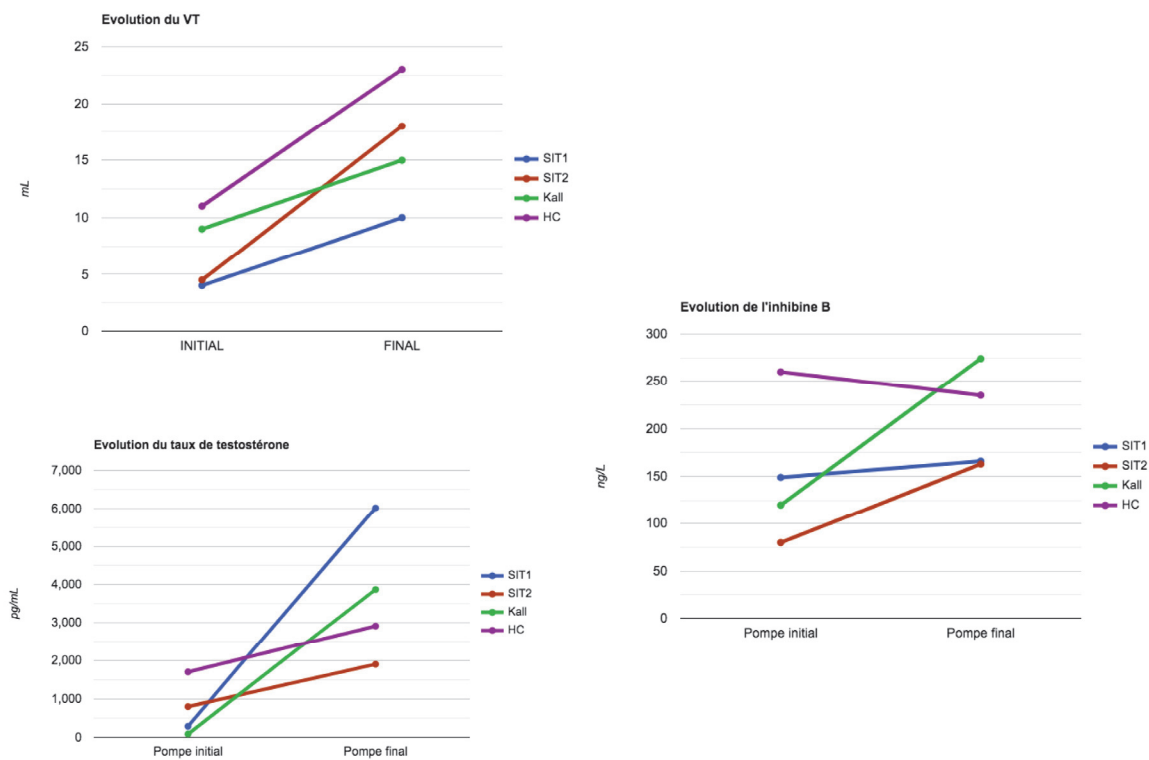
TABLEAU 2 : CARACTERISTIQUES INITIALES DES PATIENTS TRAITES PAR POMPE

Caractéristiques basales des patients	DS	SIT1	SIT2	Kall	HC
Age à la pose de la pompe (an)	5	17	27	17	18
BMI (kg/m ²)	22	17,90	24,30	19,80	29,40
ATCD			Calcium sensor	micropénis, anosmie	phimosis
Déficits pituitaires associés		GH, TSH, ACTH	GH, et TSH transitoire	Néant	Néant
Recherche d'une anomalie génétique		Négative	Négative	Mutation SPRY4	Négative
IRM		tige pituitaire non visible, post-hypophyse ectopique	tige pituitaire interrompue, post-hypophyse ectopique	hypophyse normale, bulbes olfactifs non vus	IRM normale
ATCD testiculaire (chirurgie)		Néant	hernie inguinale D chir à 1 an	Néant	Néant
Traitement préalable		testostérone pendant 4 ans	testostérone pendant 10 ans	gonadotrophines : 1,5 an	aucun
LH initiale (UI/L) (avant GF)	0,7	1	0,2	0,3	4,4
FSH initiale (UI/L) (avant GF)	1,5	2	0,4	1	3,2
Testostérone initiale (pg/mL) (avant GF)	545	290	800	90	1700
Délai d'interruption de l'Androtardyl (mois)		4	2		
Inhibine B initiale (ng/L)	149	149	80	NC	260
AMH initiale (ng/mL)	9,2	9,1	NC	NC	9,4
Volume testiculaire (mL) avant pompe	6,8	4	4,5	9	11
Spermogramme initial		non fait	azoospermie	non fait	non fait
Dose initiale (µg/90min)	10	10	10	10	10
Dose après 9 mois (µg/90min)	10	10	15	10	10

TABLEAU 3 : CARACTERISTIQUES FINALES DES PATIENTS TRAITES PAR POMPE

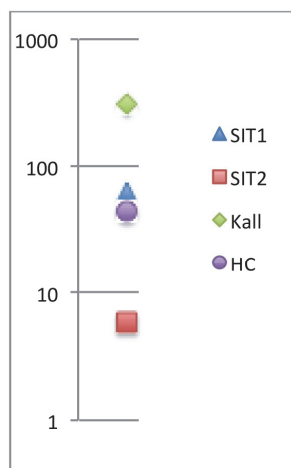
Caractéristiques finales		SIT1	SIT2	Kall	HC
Premier spermogramme + (mois)	10,5	2,9	9	6	12
LH finale (UI/L)	6,45	2,4	4,4	8,4	4,5
FSH finale (UI/L)	2,9	1,1	2,2	2,4	4,5
Testostérone finale (pg/mL)	3390	1758	1900	3870	2910
Inhibine B finale (ng/L)	200,5	54,3	163	274	235
AMH finale (ng/mL)	6,5	2,3	10,9	6,4	6,5
Volume testiculaire final (mL)	16,5	5,4	18	15	23
Augmentation de volume testic (+ x mL)	9	3,9	13,5	6	12
[spermatozoïdes]max (M/mL)	34	69	3	158	30
numération max de spz (M)	54	141	6	316	45
Paramètres au moment de la conservation		38M/mL vit 40% ; mob 35/5/60 ; FT 17%	1,5M/mL vit 48% ; mob 30/10/60 ; FT 28%	100M/mL ; vit 48% ; mob 30/20/50 ; FT 23%	2,1 M/mL ; vit 47% ; mob 40/0/50 ; FT 28%
Spermoculture		Stérile	Stérile	Stérile	Stérile
Arrêt du port de la pompe suite à :		congélations de 26 paillettes	grossesse gémellaire (ICSI) 175A et congélation de 16 paillettes	congélation de 22 paillettes	congélation de 25 paillettes
délai de conception (mois)		NC	20	NC	NC
Durée de port de la pompe (mois)	23,3	5,2	23	25,6	13,9

FIGURE 8 : EVOLUTION DU VT, DE L'INHIBINE B, DE LA TESTOSTERONEMIE CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR POMPE.



Pour Kall, puisque la valeur initiale de l'inhibine B était inconnue, nous avons choisi une valeur compatible avec son histoire, afin de pouvoir faire figurer sa valeur finale dans le tableau.

FIGURE 9 : CONCENTRATION FINALE DES SPERMATOZOÏDES CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR POMPE A LHRH (EN M/ML)



Échelle logarithmique.

TABEAU 4 : CARACTERISTIQUES INITIALES DES PATIENTS TRAITES PAR GONADOTROPHINES

Caractéristiques initiales	med	DS	HC 1	HC2	SIT	MUT 1	MUT 2
Age au début du traitement (an)	32,9	9,4	32,87	45,20	25,98	15,29	33,45
BMI (kg/m2)	21,1	4,1	21,4	22,5	20,0	20,0	21,1
ATCD			puberté déclenchée à 20 ans	retard pubertaire à 12 ans	myopathie de Becker, asthme	puberté induite chez le père et la sœur	puberté déclenchée à ? Par ? aménorrhée ire chez la sœur
Déficits hypophysaires associés			0	0	thyroïdite, corticotrope, somatotrope	0	0
Recherche d'une anomalie génétique			NGS : mutation hétérozygote de TACR3 ne pouvant expliquer le phénotype	Négative	Négative	mutation FGFR1	mutation FGFR 1
IRM			image de 5mm jouxtant la tige	normale	antéhypophyse hypoplasique, tige fine, post-H ectopique	antéhypophyse 3mm, post hypophyse en place	?
ATCD testiculaire (chirurgie)			aucun	aucun	orchidopexie à 2 ans (chrysothorchie bilat)	aucun	biopsie testiculaire vers 19 ans
traitement préalable			androtardyl pendant 12 ans	gonadotrophines à l'induction, androtardyl pdt 32 ans	androtardyl pendant 8 ans	aucun	androtardyl jusqu'à 30a puis stim à Montpellier, g spont après 1 an de ttt
LH initiale (UI/L)	0,1	0,5	0	1	nf	1,1	
FSH initiale (UI/L)	0,6	0,6	1,2	0,9	nf	1,7	
Testostérone initiale (pg/mL)	466	278,8	840	120	nf	466	
Délai d'interruption de l'Androtardyl (mois)	3	2,8	2	6	0,23	non concerné	1
Inhibine B initiale (ng/L)	49,7	30,9	35,3	*186	32,9	113,4	
AMH initiale (ng/mL)	16,1	16,2	10,7	20	5,2	13,5	
Volume testiculaire (mL) (pré GF)	2,5	1,2	2	*9	2,5	2,5	
Spermogramme initial			nf	5 ans avant OATS majeure, rares formes immobiles en majorité atypique	nf	nf	nf

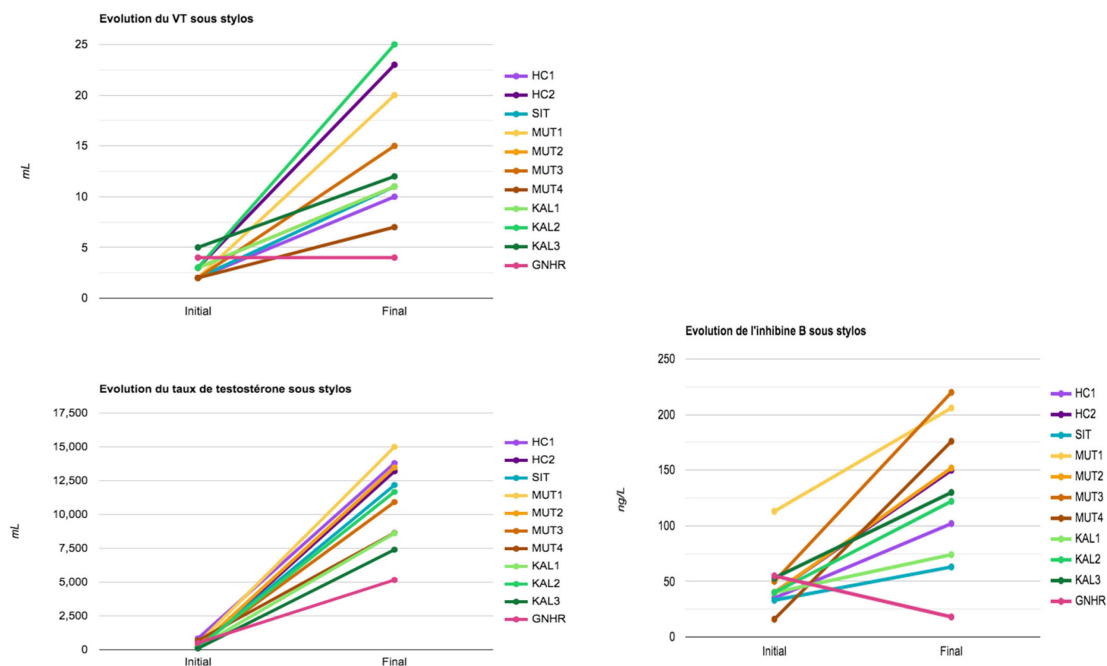
caractéristiques initiales	MUT 3	MUT 4	KAL 1	KAL 2	KAL 3	GNHR
Age au début du traitement (an)	32,30	31,55	21,48	48,61	33,14	33,02
BMI (kg/m2)	20,7	19,9	22,3	30,9	30,8	20,5
ATCD	ttt par GH à 19 ans. puberté induite par Androtardyl à 26 ans	hypoglycémies néonatal, ttt par GH jusqu'à 26 ans, ind pubertaire vers 15ans par androtardyl. 1 sœur, GPM et GMIM atteints	anosmie	anosmie	psoriasis sous stelara, pas d'anosmie	
Déficits hypophysaires associés	thyroïdisme, corticotrope, somatotrope	thyroïdisme, corticotrope, somatotrope	0	0	0	0
Recherche d'une anomalie génétique	mutation PROP 1	mutation LHX 4	SEMA3 hétérozygote, NGS neg	NGS neg	hétérozygote prokr2 et kal1	mutation GNRHR
IRM	Petit kyste poche de Ratkhe, hypoplasie hypophysaire.	?	pas de bulbes olfactifs. Arachnoïdocèle intra sellaire.	normale	bulbes olfactifs non décrits	normale
ATCD testiculaire (chirurgie)	aucun	aucun	hydrocèle opérée à 12 ans	aucun	aucun	cryptorchidie bilat opérée à 5 ans
Traitement préalable	androtardyl pendant 6 ans	androtardyl pendant 16 ans	androtardyl pendant 3 ans	5ème bébé	androtardyl pendant 6 ans	androtardyl pendant 15 ans
LH initiale (UI/L)	0	0			0,2	0,1
FSH initiale (UI/L)	0,1	0			0,6	0,4
Testostérone initiale (pg/mL)	290	690			100	500
Délai d'interruption de l'Androtardyl (mois)	3	0,5		3	6	8
Inhibine B initiale (ng/L)	49,7	16			53	55
AMH initiale (ng/mL)	41	18,7			5,3	49
Volume testiculaire (mL) (pré GF)	1,5	2,5			5	4
Spermogramme initial	azoospermie 6 mois avt le ttt	nf	après le début du ttt/GNF HCG: 0.17M sptzdes/ml (mobilité 40 %), vitalité 60%	3,8mL 0M/mL pas de spz au direct, deux têtes sans flagelle, Rares sptd	Très rares spermatozoïdes, Vol 6,2 ml, 0,01 M/ml, Numération 0,0 M	azoospermie

TABLEAU 5 : CARACTERISTIQUES FINALES DES PATIENTS TRAITES PAR GONADOTROPHINES

Caractéristiques finales	med	DS	HC1	HC2	SIT	MUT 1	MUT 2
Premier spermogramme + (mois)	10	4,8	8 mois, 0.006 M/ml, 40% progressifs	10 mois, 0.6 M/ml, mob 0%, vit 60%, FT 0%	15 mois OATS sévère: 1M/ml, mob 15/20/65, vit 32%, FT 2%	19 mois, 25 M/ml (0.2 ml), mob 30/10/60, vit 71%, FT 33%	5 mois 1,2 M/mL 0/20/80, vit 60%, FT 26%
LH finale (UI/L)	0	0,0	0	0	0	0	0
FSH finale (UI/L)	5,6	2,2	8	8	6	1,4	6
Testostérone finale (pg/mL)	11670	3080,6	13800	13190	12180	15000	13480
Inhibine B finale (ng/L)	130	61,5	102	150	63	206	152
AMH finale (ng/mL)	3,7	3,3	3,7	12	1,26	5,2	1,6
				AMH à M12			AMH à M10
Volume testiculaire final (mL)	11	6,6	10	23	11	20	11
Augmentation du volume testic (+ x mL)	8	5,4	8	14	8,5	17,5	
[spermatozoïdes]max (M/mL)	2,35	61,8	0,85	2,7	1	200	30
Numération max des spz (M)	5,15	42,4	4	5,7	3,1	40	90
Derniers paramètres ou paramètres au moment de la conservation			4,7 mL ; 0.85 M/ml, mob 55/05/40, vit 37%, FT 2%	2.7 M/ml ; mob 25/30/45 (4 h: 10/15/75), vit 60%, FT 13% (hyperviscosité)	OATS sévère: 1M/ml, mobilité 15/20/65, vitalité 32% FT2%	0,13 mL 200M/mL 25/10/65 vit 34%	30M/mL-30/25/45 vit 80%, FT 18%
Spermoculture			Négative	Négative	Négative	Négative	Négative
Arrêt du traitement suite à :			encore en cours	encore en cours	grossesse	autoC	grossesse
Délai de conception (mois)	12,5	5,8	12		22	NC	11
Durée du traitement (mois)	24	6,6	24	24	24	35	16
Projet de paternité			grossesse spontanée dès 12 mois de ttt, souhait de 2ème grossesse rapide	en questionnement	grossesse spontanée après 22 mois de ttt	NC	grossesse spontanée après 11 mois de ttt
Autoconservation de gamètes			prévue	prévue	12 paillettes	23 paillettes	19 paillettes montpellier

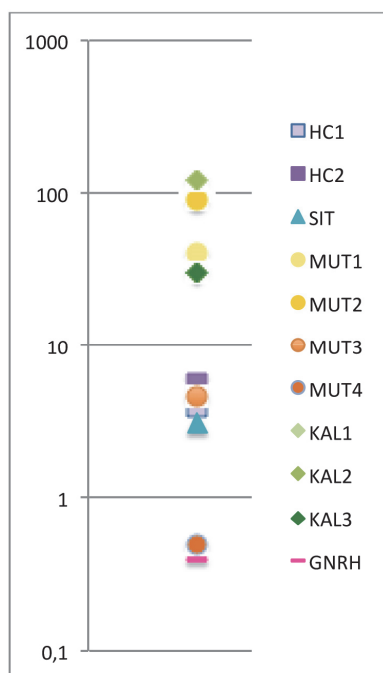
Caractéristiques finales	MUT 3	MUT 4	KAL 1	KAL 2	KAL 3	GNHR
Premier spermogramme + (mois)	6 mois : OATS, nécro totale 0,05 M/ml, mob 10/10/80, FT 0%	14 mois : 1,2mL 0,4 M/mL ; mob 50/30/20 ; vit 60% ; FT 2%	NF	6 mois 8.8 M/ml, mob 55/10/35, vit 68%, FT 12%	4 mois V 6,1 ml ; 2,5 M/ml soit 15,2 M, Vit 59 % ; Mob 40/20/40 ; FT 5%	12 mois : qqes smtz après centrifugation
LH finale (UI/L)	0	0	0	0	0	0
FSH finale (UI/L)	3,6	5,6	5	1,4	6	5,1
Testostérone finale (pg/mL)	10920	8640	8610	11670	7400	5160
Inhibine B finale (ng/L)	220	176	74	122	130	18
AMH finale (ng/mL)	4,7	8,4	2,65	6,68	1,27	3,38
	AMH à M15	INH à M12				
Volume testiculaire final (mL)	15	7	11	25	12	4
Augmentation du volume testic (+ x mL)	13,5	4,5	6		7	0
[spermatozoïdes]max (M/mL)	2	0,4	Non fait	41	9,9	0,1
Numération max des spz (M)	4,6	0,5	Non fait	120	30,4	0,4
Derniers paramètres ou paramètres au moment de la conservation	3,5mL, 1,3M/ml, mob 50/20/30, vit 56%	14 mois : 1,2mL 0,4 M/mL ; mob 50/30/20 ; vit 60% ; FT 2%	Non fait	3,1 ml ; 8.8 M/ml, vit 56%, mob 35/15/50, TF 13%	4,5 ml ; 5,4 M/ml ; vit 64%, mob 35/20/45, FT 16%	3,8 mL, 0,1 M/mL, mob 20/20/60
Spermoculture	Négative	Négative	Non fait	polymicrobienne	Négative	Négative
Arrêt du traitement suite à :	grossesse + 8 E + autoC	encore en cours	grossesse	arrêt du projet de paternité	grossesse évolutive après 4 FCS (bilan neg)	grossesse obtenue par ICSI
Délai de conception (mois)	13		*60	NC	12	24
Durée du traitement (mois)	18	16	*103	32	30	28
Projet de paternité	grossesse avec FIV sur sperme frais à 13 mois de ttt	en cours	n'a jamais fait de SMO, grossesse spontanée après 6 ans de ttt	arrêté	grossesse spontanée	grossesse obtenue par FIV
Autoconservation de gamètes	15 paillettes	prévue	conseillée	conseillée	34 paillettes	17 paillettes

FIGURE 10 : EVOLUTION DU VT, DE L'INHIBINE B, DE LA TESTOSTERONEMIE CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR GONADOTROPHINES



Pour MUT2, KAL1 et KAL2, puisque la valeur initiale de l'inhibine B était inconnue, nous avons choisi une valeur compatible avec leur histoire, afin de pouvoir faire figurer leur valeur finale dans le tableau.

FIGURE 11 : CONCENTRATION DES SPERMATOZOÏDES CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR GONADOTROPHINES (EN M/ML)



Échelle logarithmique.

FIGURE 12 : FLOWCHART DE LA RECHERCHE D'ETUDES SUR L'EMPLOI DE LA POMPE A LHRH CHEZ L'HOMME

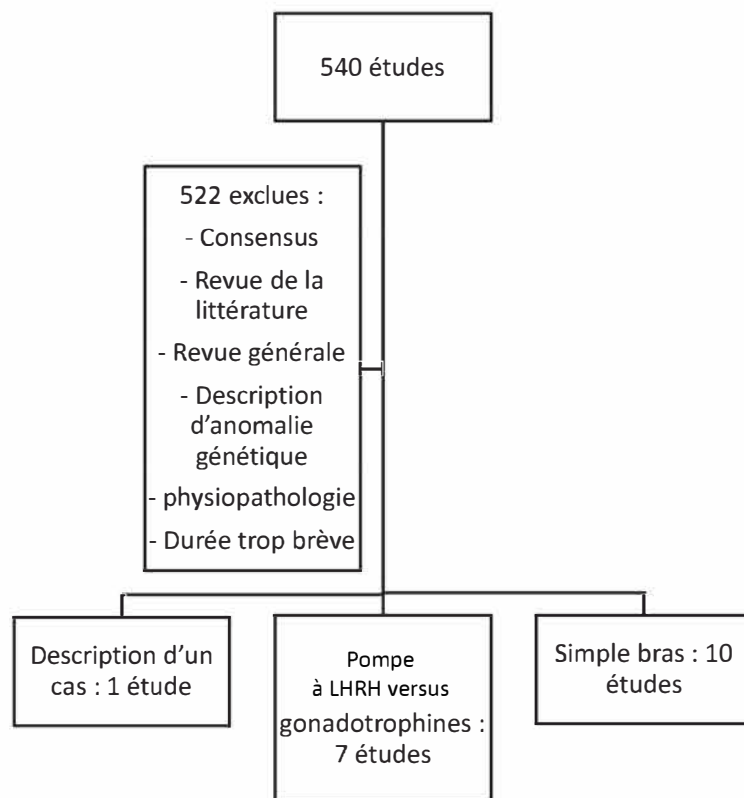


TABLEAU 6 : CARACTERISTIQUES INITIALES DES 477 PATIENTS TRAITES PAR POMPE

Auteur (et all)	TOTAL		Hoffman 1982	Morris 1984	Skarin 1984	Spratt 1986	Shargil 1987	Aulitzky 1988	Liu 1988	Schopohl 1991 et 93
Année de publication										
Caractéristiques initiales	nombre	moy p ou %								
Nombre de patients	477		6	10	1	23	12	10	5	18
Type de recueil			prospectif	prospectif	rétrospectif	prospectif	prospectif	prospectif	prospectif	prospectif
Age médian à la pose de pompe (an)		23,2	23,5	31,5	17,8	25	29	19	30,6	21,1
HHC	310	89,4%	5/6	10		20/23	12 +- partiel	10	5	18
KS	277	40,4%	1/3	4/10		8/23	0	2/10	0	8/18
HHA	310	6,1%	1		1	3 ou partiel				
Déficits pituitaires associés	328	11,9%	0	0	panhypopit	0	0	0	0	1/18
Micropénis	70 HHC	20,0%	1/6							
Imagerie hypophysaire	388	19% non décrite	Normale	Normale	Craniopharyngiome opéré	Normale	Normale	Normale	Normale	Normale
ATCD testiculaire (cryptorchidie opérée)	295	22,9%	4/6	sans précision	0	3/23	10/12	1/10	sans précision	4/18
ATCD testiculaire (biopsie)	295	4,7%	Biopsies			Crypt. Unilat.	Biopsies	Cryptorchidie		Crypt. Unilat.
Traitement préalable	288	61,5%	4/6	7/10		sans précision	6/12	sans précision	3/5	5/18
Gonadotrophines/Testostérone	SP14%	T30% G16%	probablement testostérone	les 2	aucun	les 2	T +/- G		Testostérone	Testostérone
Délai min d'arrêt du traitement (mois)	218	3,3	3	1,5		3	12	24	2,5	3
LH initiale (UI/L)	360	1,1	0,65	0,9	0,6	2,1	2,1	0,2	2,6	3
DS	359	0,5	0,12	0,52		0,5	0,4	1,26	0,3	1
FSH initiale (UI/L)	360	1,6	1,3	0,6	1,75	3,2	1,8	0,4	2,7	1,2
DS	359	0,8	0,15	0,23		0,4	0,2	0,91	0,7	0,3
Testostérone initiale (pg/mL)	371	366,2	770	318	40	490	900	200	144,2	374
DS	370	201,3	130	112		266	200	200	28	173
Volume testiculaire (mL) avant pompe	477	2,9	3 (except HHA)	4	2	2	3,8 (except ttt GF)	4	2,4	3
Spermogramme initial (si effectué)	Azoo		azoospermie à la biopsie	azoospermie	azoospermie	azoospermie	azoospermie			azoospermie
Dose initiale	1,5-30µg	11,5µg	25ng/kg/2h sc	15µg/90 min sc	20µg/90 min sc	25ng/kg/2h sc	25ng/kg/90 min sc	4-16µg/2h sc	10-20µg/2h sc	4-8µg/120 min sc

waal	Buchter	Skakkekaek	Pitteloud	Waal	Gong	Huang	Mao	Zheng	Lin
1993	1998	2002	2002	2004	2015	2015	2017	2017	2019
32	6	11	76	68	12	40	20	24	103
prospectif	prospectif	prospectif	prospectif	rétrospectif	prospectif	rétrospectif	rétrospectif	prospectif	prospectif
18,8	30,1	28	28,2	20,4	13,4	22,4	27,1	25,5	20,4
32	6	11	52 complet et 18 partiel	51/68	12	sans précision	20	sans précision	mélange HHC HHA
11/32	2/6	3/11	26/52+4/18	23/68	8/12	sans précision	11/20	sans précision	18/103
4/32	sans précision	0	6	8	0	sans précision	0	24/24	0
Non rapportée	Non rapportée	Non rapportée	11/52	8/68 tumeur cérébrale opérée	2	Non rapportée	normale	SIT	normale
13/32	3/6	3/11	21/52	20/68	1	sans précision	4/20	0	0
crypt. +/- orchidopex.	cryptorchidie	cryptorchidie	cryptorchidie	70% crypt. bilat.	cryptorchidie		cryptorchidie		
T 15/32	G arrêté > 6 mois	10/11	53/76	35/68	aucun	sans précision	4/20	29/40	aucun ?
G 6/32	Testo arrêté > 1 mois	Testostérone	26 T , 27 G	24T , 11G			G:1/20 ; T:3/20	T ou G	G ?
3	1	2,5	3	non précisé			3	1,5	6
			2,1		0,35	0,5	0,3	0,5	0,5
			0,4		0,31	0,6	0,4	0,6	0,4
			2,4		1,09	1,3	1,2	1,4	1,3
			0,3		0,68	1,1	1	1,6	1,2
		260	577		129,4	288	288	83	288
		188	115		69,2	288	288	130	260
2,5	6,8	2	3,3 (sauf HHA)	3,5	2,5	2,3	2,9	3,3	2,4
azoospermie	aspermie	azoospermie	azoospermie	non précisé	aspermie			aspermie	
20µg/90min	5-20µg/120 min sc	5µg/120min sc	5-25ng/kg/120min sc	20µg/90min	8-10µg/90min sc	10µg/90min sc	10µg/90 min sc	10µg/90 min sc	6-30µg/90 min sc

TABLEAU 7 : CARACTERISTIQUES FINALES DES 477 PATIENTS TRAITES PAR POMPE

Auteur (et al/)			Morris	Skarin	Spratt	Shargil	Aulitzky	Liu	Schopohl
Année de publication			1984	1984	1986	1987	1988	1988	1991 et 93
Caractéristiques finales	nombre de patients	moy p ou %							
Premier spermogramme positif (mois)	206	7,5	6	5	11	4	6	12	9,7
	sur 287	60%	7/10	1/1	20/23	10/12	10/10	2/5	10/14
LH finale (UI/L)	360	7,3	4,5	3,5	14,7	21,5	7,3	15	12,2
DS	359	2,2	2,26		1,3	1,5	2,5	3	7,8
FSH finale (UI/L)	360	7,9	2,6	3	11,3	6,8	5	9	2,9
DS	359	3,1	0,9		1,3	1,9	2,37	3	1,9
Testostérone finale (pg/mL)	403	3808,3	4182	9806	5750	7000	3050	2596	4845
DS	402	1300,2	536		330	800	1494	548	1586
Volume testiculaire final (mL)	477	11,9	12	12	15	19	14	11,5	11,1
Augmentation de volume testic (+ x mL)	477	8,9	8	10	13	12,3	10	9,1	8,1
Effets indésirables			allergie chez 1/6	infection du kt	anticorps chez 1/23	aucun	aucun	aucun	aucun
[spermatozoïdes]max (M/mL)	477	6,4	4	2	3	70	16,6	0,8	4,5
Numération max de spz (M)			15		96	210	19,8	1,8	14
Arrêt du port de la pompe suite à :			fin de l'étude	fin de l'étude	fin de l'étude	fin de l'étude	3 mois de spermatogénèse	Conception ou fin de l'étude	non compliance ou fin de l'étude
Délai de conception (mois)	26	8,9	4			5		8	12
Nombre de conception (sur 253)	49	19,4%	3/10			10/12	Trop jeunes	2/5	1/18
Durée de port de la pompe (mois)	409	15,0	12	11	12	6	12	22	6,5
Durée min - max			1-18 mois		5-36	4-8 mois	6-24 mois	12-24 mois	3 à 18 mois

waal	Buchter	Skakkekaek	Pitteloud	Waal	Gong	Huang	Mao	Zheng	Lin
1993	1998	2002	2002	2004	2015	2015	2017	2017	2019
non précisé	4	10	12	non précisé	14	6,5	6	3	6,2
23/32	5/6	9/11	24/31	58/68	1/12	20/40	14/20	8/24	62/103
		10	10		5,02	3,4	7	6	3,4
		0,9	0,9		0,75	2,4	2,5	2,6	2,4
		9,1	9,1		7,02	5,8	8,2	9,3	8,7
		0,7	0,7		1,4	3,8	4,6	5,8	5,2
6057		4730	4990		2789	2134	2423	2500	2394
1941		2524	370		1345	1500	1327	1384	1875
12	14,9	11,5	13,3	13,1	13,1	8,1	10,8	6 (3 mois)	10,3
9,5	8,1	9,5	10	9,6	10,6	5,8	7,9	2,7	7,9
rare infection de kt	aucun	point de kt	aucun	désensibilisation	trop d'érections 2/12		gynécomastie 1/20	aucun	aucun
3	1,6	0,34	3		non évaluée	non précisé	14,2	5,5	10,3
45		18	3 HHC ; 37 HHA				36	9,2	CHH
spermatogénèse sauf 9/32	spz+ / conception / fin de l'étude	fin du ttt ou découragement	fin du ttt à 70%		fin de l'étude	non précisé	fin de l'étude	fin de l'étude	fin de l'étude
	6,5	non précisé		non précisé			non précisé		18
	3/6	7/11		10/68			5/14		7/103
12	6	24	24	non précisé	12	8,2	15,6	3	18
10-17 mois	3-22 mois	6-24 mois	min 12 mois, 70% 24 mois		12	3-18 mois	12-27 mois	3	6 à 48

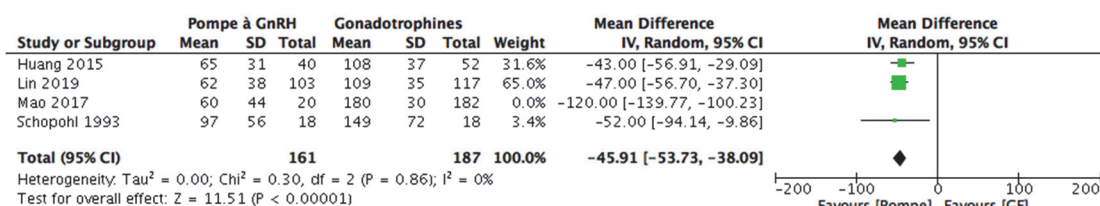
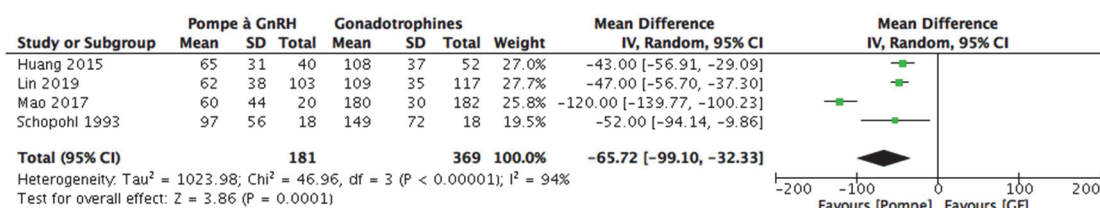
TABLEAU 8 : CARACTERISTIQUES INITIALES DES 6 ETUDES COMPARATIVES

Auteur (et all)	moy p ou %	moy p ou %	Liu	Schopohl	Buchter	Huang	Mao	Lin
Année de publication			1988	1991 et 1993	1998	2015	2017	2019
Caractéristiques des patients	HCG/H MG	GnRH	HCG/HMG	HCG/HM G	HCG/HMG	HCG/HMG	HCG/HMG	HCG/HMG
Nombre de patients (total)	398	192	11	18	18	52	182	117
Randomisation			non, choix du patient	non, choix du patient	non, choix du patient	non, choix du patient	non	oui, randomisée
Age au début du traitement (an)	21,6	22,1	23,1	23,6	29,1	20,5	21,5	20,6
HHC			11	18	6	sans précision	182	mélange HHC HHA
KS	35%	26%	0	9/18	2/6	sans précision	84/182	19/117
HHA								18/103
Déficits plutaires associés			0	0	sans précision	sans précision	0	0
Imagerie hypophysaire	18% SP	24% SP	Normale	Normale	Non rapportée	Non rapportée	Normale	Normale
ATCD testiculaire (cryptorchidie opérée)	14,60%	7,50%	sans précision	5/18	8/18	sans précision	36/182	0
ATCD testiculaire (biopsie)				Crypt. Unilat.	cryptorchidie opérée		cryptorchidie bilat à 50%	cryptorchidie bilat à 50%
Traitement préalable			9/11	6/18	G arrêté > 6 mois	article en chinois	61/182	G ?
Gonadotrophines/Testostérone			Testostérone	Testostérone	Testo arrêté > 1 mois		G:15/18; T:46/182	G:1/20; T:3/20
Délai min d'arrêt du traitement (mois)			2,5	3	1		3	3
LH initiale (UI/L)	0,5	0,8	2,7	2,2		0,3	0,3	0,3
DS			0,4	1,1		0,4	0,4	0,4
FSH initiale (UI/L)	1,1	1,3	2,6	1,2		1,3	0,8	1,2
DS	380	186	0,5	0,7		1,5	0,8	1,4
Testostérone initiale (pg/mL)	260,1	292,5	260,0	346		231	260	260
DS			58,0	230		173	144	202
Volume testiculaire (mL) avant pompe	2,4	2,6	2,1	3,6	4,4	2,3	2,1	2,4
Spermogramme initial (si effectué)				azoospermie	azoospermie	2,3	2,1	2,4
Dose initiale			2000 UI HCG + 150 UI hMG (75 UI FSH + 75 UI LH)	2500 UI HCGX3/S EM pour 3 mois	1000-2500 UI HCG x2/sem et 75-150 UI HMG x3/sem	3000 UI HCG et 75 UI HGM x2/sem	2000-3000 UI HCG x2/sem pour 3 mois	5000 UI HCG et 75-150 UI HMG x2/sem
			10-20µg/2h sc	4-8µg/120 min sc	5-20µg/120 min sc	10µg/90 min sc	10µg/90 min sc	6-30µg/90 min sc

TABLEAU 9 : CARACTERISTIQUES FINALES DES 6 ETUDES COMPARATIVES

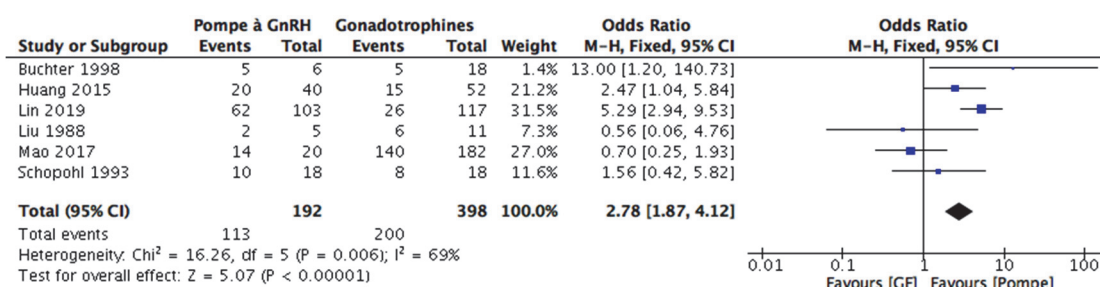
Auteur (<i>et alii</i>)	Liu		Schopohl		Buchter		Huang		Mao		Lin	
	moy p ou %	HCG/HMG	GnRH	HCG/HMG	GnRH	HCG/HMG	GnRH	HCG/HMG	GnRH	HCG/HMG	GnRH	GnRH
Année de publication				1991 et 1993	1998	2015	2017	2019				
Caractéristiques finales												
Nombre de patients (total)	398	192	186	18	18	52	182	117	20	117	103	
Premier spermogramme positif (mois)	14,3	6,7	186	14,9 p<0,02	4	10,8 p=0,001	18 p<0,001	10,9 p=0,001	6	18 p<0,001	6,2 p=0,001	
LH finale (UI/L)	50,3%	60,1%	5	8/17	5/6	15/52 p=0,038	140/182 p=0,58	26/117	14/20	26/117	62/103	
Population	8,8	5	15	8,8	12,2	3,4	7	3,4	7	3,4	3,4	
FSH finale (UI/L)	18	186	3	5,1	7,8	2,4	2,5	2,4	2,5	2,4	2,4	
Population	3,7	7,5	9	2,3	2,9	5,8	8,2	8,7	8,2	8,7	8,7	
Testostérone finale (pg/ml)	29	186	3	1,1	1,9	3,8	4,6	5,2	4,6	5,2	5,2	
DS	4603	2583	6057 p<0,01	6490 p<0,03	4845	4153	2134	4269 p<0,001	2423	4269 p<0,02	2394	
Volume testiculaire final (ml)	380	10,1	721,0	2336	1586	2307	1500	2365	1327	2538	1875	
Augmentation de volume testic (+ x ml)	9	6,9	9,0	8,4	11,1	7,6	8,1	9	10,8	8,7	10,3	
Effets indésirables				4,8 p<0,001	8,1	5,3	5,8	6,9	7,9	6,3 NS	7,9	
[spermatozoïdes] max (M/ml)				gynécomastie 8/18 (E2 élevé)	aucun	aucun	aucun	gynécomastie 16/182 acné 11/182	gynécomastie 1/20	aucun	aucun	
Numération max de spz (M)				1	4,5	non précisé	non précisé	11,7	14,2	8,62 p<0,05	10,3	
Arrêt du traitement suite à :				26	14			36	36	CHH	CHH	
Délai de conception (mois)				non compliance ou fin de l'étude	spermatogénèse / conception / fin de l'étude	non précisé	non précisé	fin de l'étude	fin de l'étude	fin de l'étude	fin de l'étude	
Durée de traitement (mois)				12	8 NS	6,5	non précisé	18	18/140	18	18	
	8,2%	12,2%	1/11 NS	1/18	3/18	3/6		5/14	5/14	2/117	7/103	
	21,4	14,6	24,0	13 NS	9	6	9,2 p=0,4	28,7	15,6	19,6 p=0,4	18	
	3-66	3-48	24,0	4-24 mois	9-48 mois	3-22 mois	3-19 mois	12-66 mois	12-27 mois	6-49 mois	6 à 48	

FIGURE 13 : DELAI DE SPERMATOGENESE, META-ANALYSE POMPE VERSUS GONADOTROPHINES



Comparaison du délai de spermatogénèse (sans et avec l'étude de Mao *et al* qui crée de l'hétérogénéité) entre les Gonadotrophines (GF) et la pompe à LHRH (Pompe) en dixièmes de mois.

FIGURE 14 : TAUX DE SUCCES TOTAL DE SPERMATOGENESE, META-ANALYSE POMPE VERSUS GONADOTROPHINES.

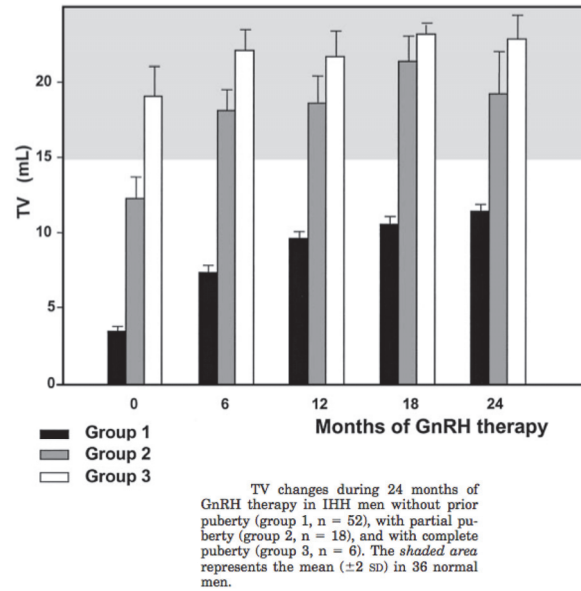


Comparaison de la proportion de patients ayant positif leur spermogramme, entre les Gonadotrophines (GF) et la pompe à LHRH (Pompe), à noter : une hétérogénéité importante entre les études.

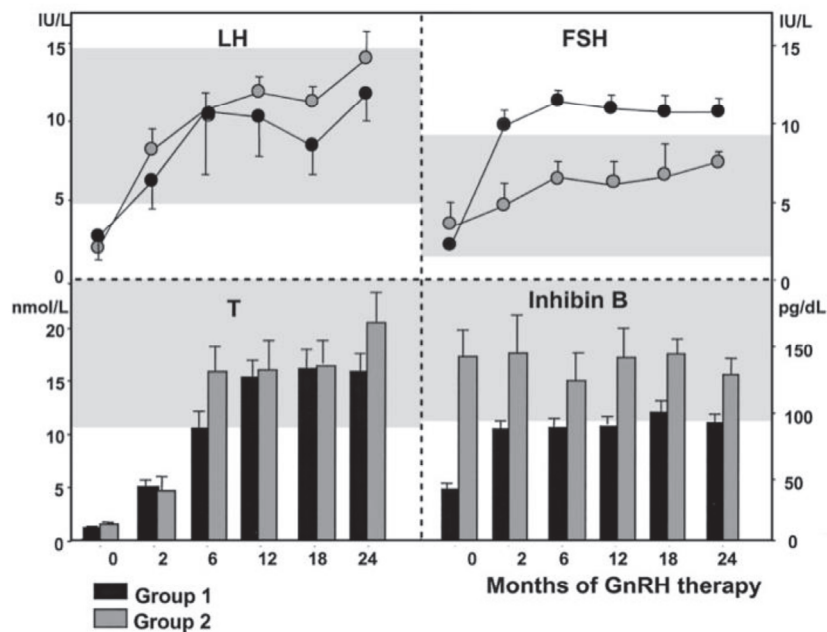
FIGURE 15 : LES DIFFERENCES DE RESULTATS SELON L'ELEVATION DE LA FSH SOUS POMPE A LHRH

Etude 1

A



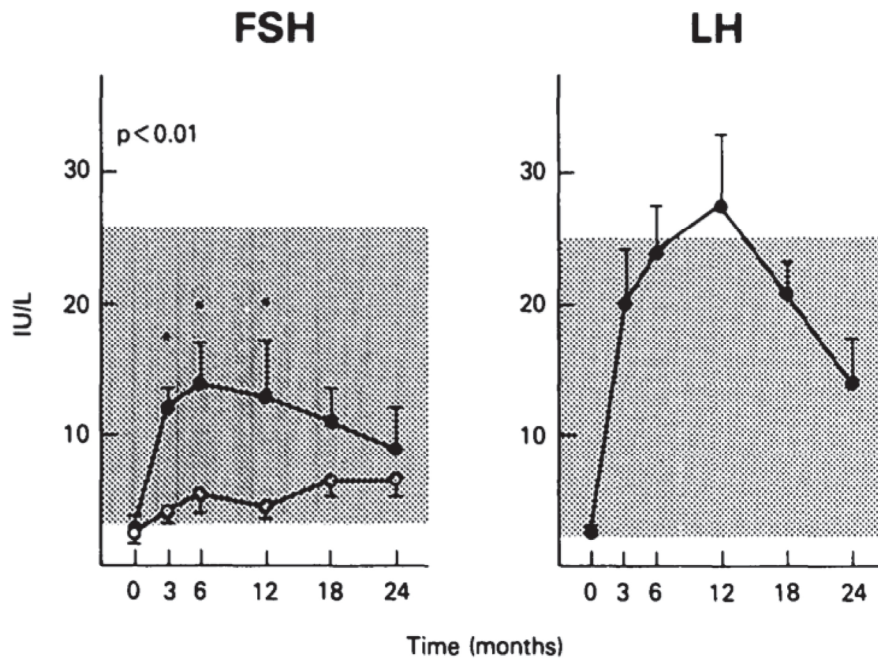
B



LH and T responses (left panels) and FSH and I_B responses (right panels) to GnRH therapy in IHH men without (group 1, n = 52) and with (group 2, n = 18) a history of some degree of spontaneous puberty. To convert values of serum T from nanomoles per liter to nanograms per decaliter, multiply by 28.84.

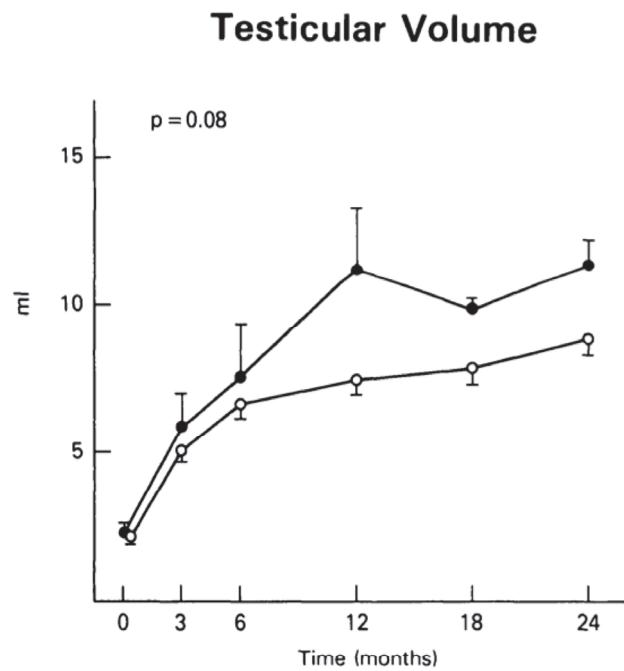
Etude 2

C



Mean (\pm SE) plasma FSH and LH levels before and during therapy in the hCG/hMG-treated (O) and GnRH-treated (●) men. The plasma LH values are shown only for the GnRH-treated men.

D



Mean (\pm SE) testicular volume before and during the first 24 months of therapy with hCG/hMG (O) and pulsatile GnRH (●). The mean values during treatment in each group did not differ significantly.

TABEAU 10 (ANNEXE) : TABLEAU DES GENES IMPLIQUES DANS L’HHC

(16)

Gène	oligogénicité déjà décrite	phénotypes d'HHC		Syndromes associés					
		KAL	HHC réversible	DHC	DHC + DSO	Syndrome de Waardenburg	syndrome CHARGE	Ectrodactylie	Syndrome de Gordon Holmes
KAL1 (ANOS1)	oui	oui	oui	non	non	non	non	non	non
SEMA3A	oui	oui	non	non	non	non	oui	non	non
SOX10	non	oui	non	non	non	oui	non	non	non
OL14RD	oui	oui	non	non	non	non	non	non	non
HESX1	non	oui	non	oui	oui	non	non	non	non
FEZF1	non	oui	non	non	non	non	non	non	non
FGFR1	oui	oui	oui	oui	oui	non	non	oui	non
FGF8	oui	oui	non	oui	non	non	non	non	non
CHD7	non	oui	oui	non	non	non	oui	non	non
FGF17	oui	oui	non	non	non	non	non	non	non
HS6ST1	oui	oui	oui	non	non	non	non	non	non
PROK2	oui	oui	non	non	non	non	non	non	non
PROKR2	oui	oui	oui	oui	non	non	non	non	non
SEMA7A	oui	oui	non	non	non	non	non	non	non
WDR11	oui	oui	non	oui	non	non	non	non	non
NSMF	oui	oui	oui	non	non	non	non	non	non
AXL	non	oui	non	non	non	non	non	non	non
GNRH1	non	non	non	non	non	non	non	non	non
GNRHR	oui	non	oui	non	non	non	non	non	non
KISS1	non	non	non	non	non	non	non	non	non
KISS1R	oui	non	non	non	non	non	non	non	non
TAC3	oui	non	oui	non	non	non	non	non	non
TACR3	oui	non	oui	non	non	non	non	non	non
LEP	non	non	non	non	non	non	non	non	non
LEPR	non	non	non	non	non	non	non	non	non
PCSK1	non	non	non	non	non	non	non	non	non
RNF216	non	non	non	non	non	non	non	non	oui
OTUD4	non	non	non	non	non	non	non	non	oui
PNPLA6	non	non	non	non	non	non	non	non	oui
NROB1	non	non	non	non	non	non	non	non	non

BIBLIOGRAPHIE

1. Bertrand-Delepine J, Leroy C, Rigot J-M, Catteau-Jonard S, Dewailly D, Robin G. [Stimulation of spermatogenesis: For whom? Why? How?]. *Gynecol Obstet Fertil*. sept 2016;44(9):505-16.
2. Santen RJ, Bardin CW. Episodic luteinizing hormone secretion in man. Pulse analysis, clinical interpretation, physiologic mechanisms. *J Clin Invest*. oct 1973;52(10):2617-28.
3. Swee DS, Quinton R. Managing congenital hypogonadotropic hypogonadism: a contemporary approach directed at optimizing fertility and long-term outcomes in males. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019;10:2042018819826889.
4. Plant TM. Neuroendocrine control of the onset of puberty. *Front Neuroendocrinol*. 1 juill 2015;38:73-88.
5. Bernard DJ, Li Y, Toufaily C, Schang G. Regulation of Gonadotropins. *Oxford Research Encyclopedia of Neuroscience*. 2019
6. Young J. Approach to the Male Patient with Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 mars 2012;97(3):707-18.
7. Pitteloud N, Hayes FJ, Dwyer A, Boepple PA, Lee H, Crowley WF. Predictors of outcome of long-term GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2002;87(9):4128-36.
8. Dwyer AA, Raivio T, Pitteloud N. Gonadotrophin replacement for induction of fertility in hypogonadal men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 1 janv 2015;29(1):91-103.
9. Young J. Le traitement combiné par les gonadotrophines de l'infertilité masculine des hypogonadismes hypogonadotropiques face à l'arrêt de la commercialisation de la gonadotrophine chorionique. *Médecine Clinique endocrinologie & diabète* | 12/2017
10. LUTRELEF 3,2 mg, poudre et solvant pour solution injectable, RCP 2017-01-20_00289986. :15.
11. Spratt DI. Long-Term Administration of Gonadotropin-Releasing Hormone in Men with Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism: A Model for Studies of the Hormone's Physiologic Effects. *Ann Intern Med*. 1 déc 1986;105(6):848.
12. Bouvattier C, Maione L, Bouligand J, Dodé C, Guiochon-Mantel A, Young J. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol*. mars 2012;8(3):172-82.

13. Ross AJ, Capel B. Signaling at the crossroads of gonad development. *Trends Endocrinol Metab.* 1 janv 2005;16(1):19-25.
14. Sreenivasan R, Croft B, Sinclair A. Genetic Control of Fetal Sex Development. In: Huhtaniemi I, Martini L, éditeurs. *Encyclopedia of Endocrine Diseases (Second Edition)*. Oxford: Academic Press; 2019
15. El Ansari N. Les hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux masculins, quelles données récentes? *Basic Clin Androl.* juin 2011;21(2):68-74.
16. Boehm U, Bouloux P-M, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* sept 2015;11(9):547-64.
17. Buchter D, Behre H, Kliesch S, Nieschlag E. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. *Eur J Endocrinol.* 1 sept 1998;139(3):298-303.
18. Pitteloud N, Hayes FJ, Boepple PA, DeCruz S, Seminara SB, MacLaughlin DT, et al. The role of prior pubertal development, biochemical markers of testicular maturation, and genetics in elucidating the phenotypic heterogeneity of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2002;87(1):152-60.
19. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamäki J, et al. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Rev.* 1 avr 2019;40(2):669-710.
20. Varimo T, Hero M, Laitinen E-M, Sintonen H, Raivio T. Health-related quality of life in male patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf).* juill 2015;83(1):141-3.
21. Aydogan U, Aydogdu A, Akbulut H, Sonmez A, Yuksel S, Basaran Y, et al. Increased frequency of anxiety, depression, quality of life and sexual life in young hypogonadotropic hypogonadal males and impacts of testosterone replacement therapy on these conditions. *Endocr J.* 2012;59(12):1099-105.
22. Huffer V, Scott WH, Connor TB, Lovice H. Psychological Studies of Adult Male Patients with Sexual Infantilism Before and After Androgen Therapy. *Ann Intern Med.* 1 août 1964;61(2):255-68.
23. Dwyer AA, Quinton R, Morin D, Pitteloud N. Identifying the unmet health needs of patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism using a web-based needs assessment: implications for online interventions and peer-to-peer support. *Orphanet J Rare Dis.* 11 juin 2014;9:83.

24. Lašaitė L, Čeponis J, Preikša RT, Žilaitienė B. Impaired emotional state, quality of life and cognitive functions in young hypogonadal men. *Andrologia*. 2014;46(10):1107-12.
25. Burris As, Rodbard Hw, Winters Sj, Sherins RJ. Gonadotropin Therapy in Men With Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism: The Response to Human Chorionic Gonadotropin Is Predicted by Initial Testicular Size. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 juin 1988;66(6):1144-51.
26. Miyagawa Yasushi, Tsujimura Akira, Matsumiya Kiyomi, Takao Tetsuya, Tohda Akira, Koga Minoru, et al. Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study. *J Urol*. 1 juin 2005;173(6):2072-5.
27. Schopohl J, Mehlretter G, von Zumbusch R, Eversmann T, von Werder K. Comparison of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin therapy in male patients with idiopathic hypothalamic hypogonadism**Presented in part at the 31th Meeting of the German Endocrine Society, Münster, Germany, March 4 to 7, 1987 and at the 70th Meeting of the American Endocrine Society, New Orleans, Louisiana, June 8 to 11, 1988. *Fertil Steril*. 1 déc 1991;56(6):1143-50.
28. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HWG, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics*‡. *Hum Reprod Update*. 1 janv 2010;16(3):231-45.
29. Burris AS, Clark RV, Vantman DJ, Sherins RJ. A low sperm concentration does not preclude fertility in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism after gonadotropin therapy. *Fertil Steril*. août 1988;50(2):343-7.
30. Johansen ML, Anand-Ivell R, Mouritsen A, Hagen CP, Mieritz MG, Søbørg T, et al. Serum levels of insulin-like factor 3, anti-Müllerian hormone, inhibin B, and testosterone during pubertal transition in healthy boys: a longitudinal pilot study. *Reproduction*. 1 avr 2014;147(4):529-35.
31. Liu PY, Baker HWG, Jayadev V, Zacharin M, Conway AJ, Handelsman DJ. Induction of Spermatogenesis and Fertility during Gonadotropin Treatment of Gonadotropin-Deficient Infertile Men: Predictors of Fertility Outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2009;94(3):801-8.
32. Warne DW, Decosterd G, Okada H, Yano Y, Koide N, Howles CM. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*. 1 août 2009;92(2):594-604.
33. Bougnères P, François M, Pantalone L, Rodrigue D, Bouvattier C, Demesteere E, et al. Effects of an early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with a continuous subcutaneous

- infusion of recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2008;93(6):2202-5.
34. Aksglaede L, Sørensen K, Boas M, Mouritsen A, Hagen CP, Jensen RB, et al. Changes in Anti-Müllerian Hormone (AMH) throughout the Life Span: A Population-Based Study of 1027 Healthy Males from Birth (Cord Blood) to the Age of 69 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 déc 2010;95(12):5357-64.
 35. Rey RA, Grinspon RP, Gottlieb S, Pasqualini T, Knoblovits P, Aszpis S, et al. Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach. *Andrology.* janv 2013;1(1):3-16.
 36. Ivell R, Heng K, Anand-Ivell R. Insulin-Like Factor 3 and the HPG Axis in the Male. *Front Endocrinol.* 27 janv 2014
 37. Trabado S, Maione L, Bry-Gauillard H, Affres H, Salenave S, Sarfati J, et al. Insulin-like peptide 3 (INSL3) in men with congenital hypogonadotropic hypogonadism/Kallmann syndrome and effects of different modalities of hormonal treatment: a single-center study of 281 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2014;99(2):E268-275.
 38. Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, Quinton R, Hayes FJ, Hughes VA, et al. Reversal of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *N Engl J Med.* 30 août 2007;357(9):863-73.
 39. Sidhoum VF, Chan Y-M, Lippincott MF, Balasubramanian R, Quinton R, Plummer L, et al. Reversal and relapse of hypogonadotropic hypogonadism: resilience and fragility of the reproductive neuroendocrine system. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2014;99(3): 861-70.
 40. Topaloğlu AK. Update on the Genetics of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* déc 2017;9(Suppl 2):113-22.
 41. Day FR, Thompson DJ, Helgason H, Chasman DI, Finucane H, Sulem P, et al. Genomic analyses identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk. *Nat Genet.* juin 2017;49(6):834-41.
 42. Festa A, Umano GR, Miraglia del Giudice E, Grandone A. Genetic Evaluation of Patients With Delayed Puberty and Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism: Is it Worthy of Consideration? *Front Endocrinol.* 19 mai 2020
 43. Cassatella D, Howard SR, Acierno JS, Xu C, Papadakis GE, Santoni FA, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty have distinct genetic architectures. *Eur J Endocrinol.* avr 2018;178(4):377-88.

44. Maione L, Dwyer AA, Francou B, Guiochon-Mantel A, Binart N, Bouligand J, et al. Genetics in endocrinology: Genetic counseling for congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome: new challenges in the era of oligogenism and next-generation sequencing. *Eur J Endocrinol.* mars 2018;178(3):R55-80.
45. Shargil AA. Treatment of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in men with luteinizing hormone-releasing hormone: a comparison of treatment with daily injections and with the pulsatile infusion pump. *Fertil Steril.* 1 mars 1987;47(3):492-501.
46. Knobil E. On the control of gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Recent Prog Horm Res.* 1974;30(0):1-46.
47. Belchetz P, Plant T, Nakai Y, Keogh E, Knobil E. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypophthalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science.* 10 nov 1978;202(4368):631-3.
48. Morris DV, Adeniyi-Jones R, Wheeler M, Sonksen P, Jacobs HS. The treatment of hypogonadotropic hypogonadism in men by the pulsatile infusion of luteinising hormone-releasing hormone. *Clin Endocrinol (Oxf).* août 1984;21(2):189-200.
49. Skarin G, Nillius SJ, Ahlsten G, Tuvemo T, Wide L. Induction of male puberty by long-term pulsatile subcutaneous LH-RH therapy. *Ups J Med Sci.* 1984;89(1):73-80.
50. Reitano Jf, Caminos-Torres R, Snyder PJ. Serum LH and FSH Responses to the Repetitive Administration of Gonadotropin-Releasing Hormone in Patients with Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 déc 1975;41(6):1035-42.
51. Hoffman AR, Crowley WF. Induction of Puberty in Men by Long-Term Pulsatile Administration of Low-Dose Gonadotropin-Releasing Hormone. *N Engl J Med.* 11 nov 1982;307(20):1237-41.
52. Valk Tw, Corley Kp, Kelch Rp, Marshall JC. Hypogonadotropic Hypogonadism: Hormonal Responses to Low Dose Pulsatile Administration of Gonadotropin-Releasing Hormone*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 oct 1980;51(4):730-8.
53. Huang B, Mao J, Xu H, Wang X, Liu Z, Nie M, et al. [Spermatogenesis of pulsatile gonadotropin-releasing hormone infusion versus gonadotropin therapy in male idiopathic hypogonadotropic hypogonadism]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 26 mai 2015;95(20):1568-71.
54. Mao J-F, Liu Z-X, Nie M, Wang X, Xu H-L, Huang B-K, et al. Pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy is associated with earlier spermatogenesis compared to combined gonadotropin therapy in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Asian J Androl.* déc 2017;19(6):680-5.

55. Lin J, Mao J, Wang X, Ma W, Hao M, Wu X. Optimal treatment for spermatogenesis in male patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Medicine (Baltimore)*. août 2019;98(31):e16616.
56. Rastrelli G, Corona G, Mannucci E, Maggi M. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology*. 2014;2(6):794-808.
57. Krabchi K, Berthaut I, Chantot-Bastarud S, Ravel C, Chabbert-Buffet N, Larouzière V de, et al. Quality assessment of induced spermatogenesis in hypogonadotrophic hypogonadic men treated with gonadotrophins. *Reprod Biomed Online*. 1 mars 2011;22(3):277-83.
58. Dwyer AA, Sykiotis GP, Hayes FJ, Boepple PA, Lee H, Loughlin KR, et al. Trial of Recombinant Follicle-Stimulating Hormone Pretreatment for GnRH-Induced Fertility in Patients with Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 nov 2013;98(11):E1790-5.
59. Raivio T, Toppari J, Perheentupa A, McNeilly AS, Dunkel L. Treatment of prepubertal gonadotrophin-deficient boys with recombinant human follicle-stimulating hormone. *Lancet Lond Engl*. 26 juill 1997;350(9073):263-4.
60. Raivio T, Wikström AM, Dunkel L. Treatment of gonadotropin-deficient boys with recombinant human FSH: long-term observation and outcome. *Eur J Endocrinol*. 1 janv 2007;156(1):105-11.
61. Prior M, Stewart J, McEleny K, Dwyer AA, Quinton R. Fertility induction in hypogonadotropic hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(6):712-8.
62. Papadimitriou DT, Chrysis D, Nyktari G, Zoupanos G, Liakou E, Papadimitriou A, et al. Replacement of Male Mini-Puberty. *J Endocr Soc*. 9 mai 2019;3(7):1275-82.
63. Lambert A-S, Bougneres P. Growth and descent of the testes in infants with hypogonadotropic hypogonadism receiving subcutaneous gonadotropin infusion. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2016
64. Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Infancy: Minipuberty. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(2):73-80.
65. Dunkel L, Quinton R. Transition in endocrinology: induction of puberty. *Eur J Endocrinol*. juin 2014;170(6):R229-239.
66. Godbout A, Tejedor I, Malivoir S, Polak M, Touraine P. Transition from Pediatric to Adult Healthcare: Assessment of Specific Needs of Patients with Chronic Endocrine Conditions. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(4):247-55.

67. Dwyer AA, Phan-Hug F, Hauschild M, Elowe-Gruau E, Pitteloud N. Transition in endocrinology: Hypogonadism in adolescence. *Eur J Endocrinol.* juill 2015;173(1):R15-24.
68. Aulitzky W, Frick J, Galvan G. Pulsatile luteinizing hormone-releasing hormone treatment of male hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril.* 1 sept 1988;50(3):480-6.
69. Liu L, Banks SM, Barnes KM, Sherins RJ. Two-Year Comparison of Testicular Responses to Pulsatile Gonadotropin-Releasing Hormone and Exogenous Gonadotropins From the Inception of Therapy in Men With Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 1988;67(6):1140-5.
70. Schopohl J. Pulsatile gonadotrophin releasing hormone versus gonadotrophin treatment of hypothalamic hypogonadism in males. *Hum Reprod Oxf Engl.* nov 1993;8 Suppl 2:175-9.
71. Henrietta A. Delemarre Van de Waal. Induction of testicular growth and spermatogenesis by pulsatile, intravenous administration of gonadotrophin-releasing hormone in patients with hypogonadotrophic hypogonadism*. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;38(5):473-80.
72. Christiansen P, Skakkebaek NE. Pulsatile Gonadotropin-Releasing Hormone Treatment of Men with Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *Horm Res Paediatr.* 2002;57(1-2):32-6.
73. Delemarre-van de Waal HA. Application of gonadotropin releasing hormone in hypogonadotropic hypogonadism--diagnostic and therapeutic aspects. *Eur J Endocrinol.* nov 2004;151 Suppl 3:U89-94.
74. Gong C, Liu Y, Qin M, Wu D, Wang X. Pulsatile GnRH Is Superior to hCG in Therapeutic Efficacy in Adolescent Boys With Hypogonadotropic Hypogonadodism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juill 2015;100(7):2793-9.
75. Zheng J, Mao J, Xu H, Wang X, Huang B, Liu Z, et al. Pulsatile GnRH Therapy May Restore Hypothalamus-Pituitary-Testis Axis Function in Patients With Congenital Combined Pituitary Hormone Deficiency: A Prospective, Self-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 2017;102(7):2291-300.
76. Źarski D, Bernáth G, Król J, Cejko BI, Bokor Z, Palińska-Źarska K, et al. Effects of hCG and salmon gonadoliberine analogue on spermiation in the Eurasian perch (*Perca fluviatilis*). *Theriogenology.* 1 déc 2017;104:179-85.
77. Ramakrishnappa N, Rajamahendran R, Lin Y-M, Leung PCK. GnRH in non-hypothalamic reproductive tissues. *Anim Reprod Sci.* août 2005;88(1-2):95-113.

78. Skinner DC, Albertson AJ, Navratil A, Smith A, Mignot M, Talbott H, et al. GnRH Effects Outside the Hypothalamo-Pituitary-Reproductive Axis. *J Neuroendocrinol.* mars 2009;21(4):282-92.
79. Dwyer AA. Psychosexual effects resulting from delayed, incomplete, or absent puberty. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 1 oct 2020;14:15-21.
80. Dwyer AA, Smith N, Quinton R. Psychological Aspects of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Front Endocrinol.* 2019;10:353.
81. Dwyer AA, Tiemensma J, Quinton R, Pitteloud N, Morin D. Adherence to treatment in men with hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf).* mars 2017;86(3):377-83.
82. COST Action BM1105, Badiu C, Bonomi M, Borshchevsky I, Cools M, Craen M, et al. Developing and evaluating rare disease educational materials co-created by expert clinicians and patients: the paradigm of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Orphanet J Rare Dis.* 20 mars 2017;12(1):57.
83. Brioude F, Bouligand J, Trabado S, Francou B, Salenave S, Kamenicky P, et al. Non-syndromic congenital hypogonadotropic hypogonadism: clinical presentation and genotype–phenotype relationships. *Eur J Endocrinol.* 1 mai 2010;162(5):835-51.
84. Rohayem J, Sinthofen N, Nieschlag E, Kliesch S, Zitzmann M. Causes of hypogonadotropic hypogonadism predict response to gonadotropin substitution in adults. *Andrology.* 2016;4(1):87-94.
85. Pertinence des soins en chirurgie pédiatrique. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2831488/fr/pertinence-des-soins-en-chirurgie-pediatrique
86. Chan E, Wayne C, Nasr A, FRCSC for Canadian Association of Pediatric Surgeon Evidence-Based Resource. Ideal timing of orchiopexy: a systematic review. *Pediatr Surg Int.* janv 2014;30(1):87-97.
87. Liu Z, Mao J, Wu X, Xu H, Wang X, Huang B, et al. Efficacy and Outcome Predictors of Gonadotropin Treatment for Male Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism: A Retrospective Study of 223 Patients. *Medicine (Baltimore).* mars 2016;95(9):e2867.
88. Casarini L, Crépieux P, Reiter E, Lazzaretti C, Paradiso E, Rochira V, et al. FSH for the Treatment of Male Infertility. *Int J Mol Sci.* 25 mars 2020;21(7).
89. Simoni M, Santi D. FSH treatment of male idiopathic infertility: Time for a paradigm change. *Andrology.* mai 2020;8(3):535-44.
90. Bousfield GR, Harvey DJ. Follicle-Stimulating Hormone Glycobiology. *Endocrinology.* 1 juin 2019;160(6):1515-35.

91. Akintayo A, Stanley P. Roles for Golgi Glycans in Oogenesis and Spermatogenesis. *Front Cell Dev Biol.* 7 juin 2019
92. Campo S, Andreone L, Ambao V, Urrutia M, Calandra RS, Rulli SB. Hormonal Regulation of Follicle-Stimulating Hormone Glycosylation in Males. *Front Endocrinol.* 2019;10:17.
93. Chianese R, Cobellis G, Chioccarelli T, Ciaramella V, Migliaccio M, Fasano S, et al. Kisspeptins, Estrogens and Male Fertility. *Curr Med Chem.* 2016;23(36):4070-91.
94. Feng T, Bai JH, Xu XL, Liu Y. Kisspeptin and its Effect on Mammalian Spermatogenesis. *Curr Drug Metab.* 2019;20(1):9-14.
95. Santi D, Crépieux P, Reiter E, Spaggiari G, Brigante G, Casarini L, et al. Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Action on Spermatogenesis: A Focus on Physiological and Therapeutic Roles. *J Clin Med.* 3 avr 2020
96. Bachelot A, Monget P, Imbert-Bolloré P, Coshigano K, Kopchick JJ, Kelly PA, et al. Growth Hormone Is Required for Ovarian Follicular Growth. *Endocrinology.* 1 oct 2002;143(10):4104-12.
97. Giampietro A, Milardi D, Bianchi A, Fusco A, Cimino V, Valle D, et al. The effect of treatment with growth hormone on fertility outcome in eugonadal women with growth hormone deficiency: report of four cases and review of the literature. *Fertil Steril.* 1 mars 2009;91(3):930.e7-930.e11.
98. Vila G, Akerblad A-C, Mattsson AF, Riedl M, Webb SM, Hána V, et al. Pregnancy outcomes in women with growth hormone deficiency. *Fertil Steril.* 1 nov 2015;104(5):1210-1217.e1.
99. Magon N, Singh S, Saxena A, Sahay R. Growth hormone in male infertility. *Indian J Endocrinol Metab.* sept 2011;15(Suppl3):S248-9.
100. Breier BH, Vickers MH, Gravance CG, Casey PJ. Therapy with growth hormone: major prospects for the treatment of male subfertility? *Endocr J.* avr 1998;45 Suppl:S53-60.

ABREVIATIONS

ADN :	acide desoxyribo-nucléique
AMH :	anti mullerian hormone
AMM :	autorisation de mise sur le marché
B (inhibine) :	hormone peptidique gonadique, versus inhibine A.
CECOS :	centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humain
DHC :	déficit hypophysaire combiné
FIV :	fécondation in vitro
FSH :	follicule stimulating hormone ; FSHr : FSH recombinante
GH :	growth hormone ; GHr : GH recombinante
GnRH :	gonadotrophin releasing hormone synonyme de LHRH
HCG :	hormone chorionique gonadotrophique souvent employée pour HCGr
HCGr :	HCG recombinante
HH :	hypogonadisme hypogonadotrope
HHA :	hypogonadisme hypogonadotrope acquis
HHC :	hypogonadisme hypogonadotrope congénital
HHG (axe) :	hypothalamus-hypophyse-gonade
ICSI :	intra-cytoplasmic spermatozoid injection
IGF1 :	insuline growth factor 1
IMC :	indice de masse corporelle
INSL3 :	insuline like factor 3
IRM :	imagerie par résonance magnétique
IV :	intra-veineuse
KNDy :	kisspeptin/neurokinin B/dynorphin
LH :	luteinizing hormone
LHRH :	luteinizing hormone releasing hormone synonyme de GnRH
M :	millions
M/mL :	millions par millilitre
NGS :	next generation sequencing
OATS :	oligo-asthéo-térato-spermie
OMS :	organisation mondiale de la santé
pg/mL :	picogrammes par millilitre
RGPD :	règlement général sur la protection des données
RPS :	retard pubertaire simple
SA :	semaine d'aménorrhée
SIT :	syndrome d'interruption de tige
T4L :	hormone T4 libre
UI :	unités internationales
UI/L :	unités internationales par litre
USA :	United States of America
VT :	volume testiculaire
X :	chromosome X

Noms des gènes cités sous le format abrégé :

AMH (Anti-Mullerian Hormone),
AMHR (Anti-Mullerian Hormone Receptor),
AR (Androgen Receptor)
CHD7 (Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 7),
DAX1 (DSS-AHC critical region on the X chromosome, *gene 1*),
FGF8 (Fibroblast Growth Factor 8)
FGF9 (Fibroblast Growth Factor 9),
FGFR1 (Fibroblast Growth Factor Receptor 1),
GNRHR (Gonadotropin Releasing Hormone Receptor),
KAL1 ou ANOS1 (Anosmin 1),
KISS1R (KISS1 Receptor),
LHR (Luteinizing hormone receptor),
NR5A1 (Nuclear Receptor Subfamily 5 Group A Member 1),
PROKR2 (Prokineticin Receptor 2)
SOX9 (SRY-Box Transcription Factor 9),
SOX10 (SRY-Box Transcription Factor 10),
SRD5A2 (Steroid 5 Alpha-Reductase 2),
SRY (Sex-determining Region on Y),
TACR3 (Tachykinin Receptor 3),
WNT4 (Wnt Family Member 4),
WT1 (Wilms' Tumor 1),

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

RÉSUMÉ

Introduction : Moins souvent utilisée que les gonadotrophines, la pompe à LHRH permet aussi d'induire une fertilité dans les hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux (HHC) masculins à hypophyse fonctionnelle.

Objectif : comparer l'effet de la pompe à LHRH sur la croissance testiculaire et la spermatogénèse chez des patients HHC, à un traitement par gonadotrophines, chez les patients du service, et revue de la littérature.

Méthodes : étude rétrospective monocentrique de patients traités par pompe-à-LHRH (administration pulsatile sous-cutanée) ou par gonadotrophines (FSHr et Lhr) depuis 2012, comparée à une revue de la littérature des articles publiés sur la question depuis 1980, sélectionnés par mots clefs sur ce sujet.

Résultats : Parmi les 15 patients avec HHC traités pour induction de fertilité, (âgés de 15 à 49 ans, moyenne 28 ans) 4 ont été traités par pompe-à-LHRH pendant 23 mois en médiane (14 à 26) et 11 par gonadotrophines pendant 24 mois en médiane (16 à 35). Le volume testiculaire (VT) augmentait dès 3 mois de traitement chez 9/15 patients. En fin de traitement, l'augmentation médiane du VT était de 9 ml avec la pompe et 8 ml avec les gonadotrophines. L'apparition des premiers spermatozoïdes est survenue à une médiane de 10 mois quel que soit le traitement, 8 grossesses ont été obtenues (1 par pompe). 10 patients ont pu auto-conserver des paillettes utilisables en FIV. Dans la littérature, nous avons retrouvé 477 patients traités pendant en moyenne 15 mois (1 à 48) par pompe à LHRH pour induction de fertilité. 60% ont obtenu une spermatogénèse et 19% une grossesse. Six études contrôlées montrent une plus grande efficacité de la pompe sur la spermatogénèse, et sur le délai d'obtention des premiers spermatozoïdes.

Conclusion : Le traitement par pompe à LHRH est efficace sur la croissance testiculaire et l'induction de la spermatogénèse pour les HHC à hypophyse fonctionnelle. Il constitue une bonne alternative aux gonadotrophines, pouvant permettre d'optimiser l'observance pendant la période nécessaire à l'induction de fertilité, et en raccourcissant la durée du traitement.

Mots-clés : hypogonadisme hypogonadotrope, induction de spermatogénèse, pompe à LHRH, gonadotrophines injectables, délai de conception.