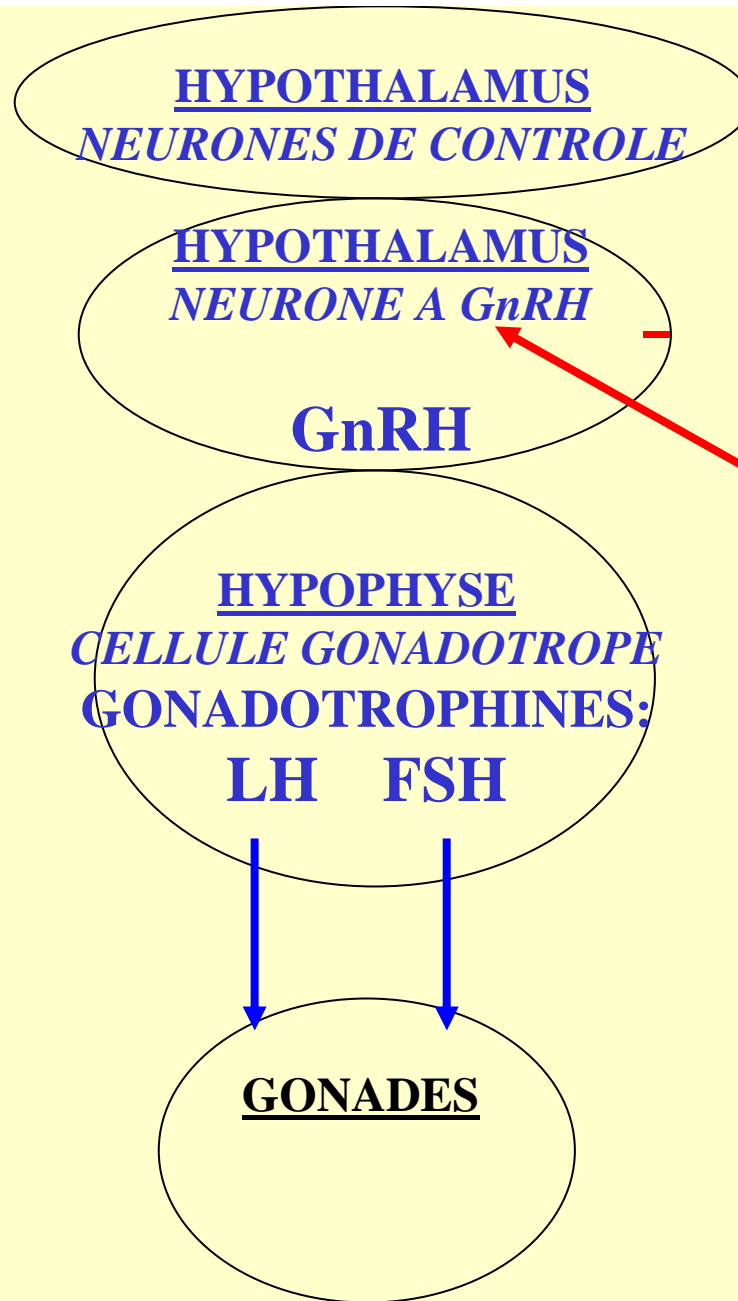


**HYPERPROLACTINEMIE
HYPOGONADISMES CENTRAUX
LES AMENORRHEES
HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRES**

**Dr. A. Bennet
Service d'Endocrinologie
CHU Toulouse**

Anomalies
Génétiques

Anomalies
Acquises
-Tumorales
-Autres:
M. Système
M. Infiltratives
M. Métaboliques
Iatrogènes
(Radiothérapie)



Anomalies extérieures
à GnRH-Gonadotrophines
causes réversibles (?)

HYPER-PRL

**CAUSES PSYCHO-
NUTRITIONNELLES**

- NeuroMédiateurs centraux
- Adipocyte
- Autres

HYPERCORTISOLISME

Autres dysfonctions endocriniennes
Hyperoestrogénie exogène ou
tumorale

**IATROGENES : médicaments
inhibiteurs de GnRH et/ou
Gonadotrophines**

SIGNES CLINIQUES d'UNE HYPERPROLACTINEMIE

□ GALACTORRHEE bilatérale lactée

*Si taux d'oestradiol le permet

*Diagnostic différentiel

-causes locales

-autres endocrinopathies : hypothyroïdie, acromégalie

□ INHIBITION GONADOTROPE +/- importante

1) « Dysovulation », troubles des cycles

2) Spanioménorrhée, Aménorrhée par anovulation

3) Aménorrhée hypooestrogénique

□ (STIMULATION ANDROGENES SURRENALIENS)

INDICATIONS DU DOSAGE DE PROLACTINEMIE

(Consensus SFE 2006)

FEMME

- Aménorrhée, Oligo-Spanioménorrhée
- Galactorrhée
- Troubles Sexuels : Diminution de la Libido, Dyspareunie
(si par hypo-oestrogénie et sans ménopause)
- Ostéopénie par Hypo-oestrogénie
- Infertilité, au moins en cas de troubles du cycle

2 SEXES ET A TOUT AGE

- Syndrome Tumoral Hypophysaire :
 - ❖ Céphalées (frontales ou rétro-orbitaires, ou bi-temporales, non pulsatiles)
 - ❖ Troubles visuels par compression chiasmatique
- Toute Anomalie Hypophysaire :
 - ❖ Incidentalome hypophysaire
 - ❖ Acromégalie
 - ❖ Altération d'une autre fonction hypophysaire

HOMME

- Troubles sexuels : Diminution de la Libido, Dysérection
- Galactorrhée (rare)
- Gynécomastie (même chez adolescent)
- Infertilité, au moins si diminution de la libido

ENFANT-ADOLESCENT

- Retard pubertaire ou Arrêt pubertaire
- Retard statural

DIAGNOSTIC POSITIF = BIOLOGIQUE

LES CONDITIONS DE PRELEVEMENT

- Prolactine : Physiologie de la sécrétion :

- ❖ élevée la nuit et en fin de nuit
- ❖ sensible au stress (y compris stress de prélèvement)

- Conditions Classiques pour prélèvements:

- ❖ Mise en place d'un cathéter
- ❖ Pool de 3 prélèvements à ¼ h d'intervalle
- ❖ A partir de 10h
- ❖ Après petit déjeuner sans matières grasses

- Consensus SFE 2006:

- ❖ Conditions de Repos (pas de stress)
- ❖ N'impose pas la pose d'un cathéter
- ❖ Ne justifie pas des prélèvements multiples
- ❖ Pas nécessaire de tenir compte d'horaire (mais en évitant fin de nuit)
- ❖ Pas nécessaire de tenir compte du cycle ou des repas
- ❖ Si élévation < 5 fois la normale, re-contrôler, si possible avec une trousse de dosage différente (s'affranchir des « macroprolactinemies »)

STRUCTURE DE PROLACTINE

*PRL monomère 199 aa (23 kD)

Little PRL

*PRL monomère glycosylée (25 kD)
Little PRL (variante glycosylée)

*PRL dimère, 50 kD :

Big PRL

*Agglomérats de PRL et
d'anticorps anti-PRL, > 150 kD :

Big Big PRL

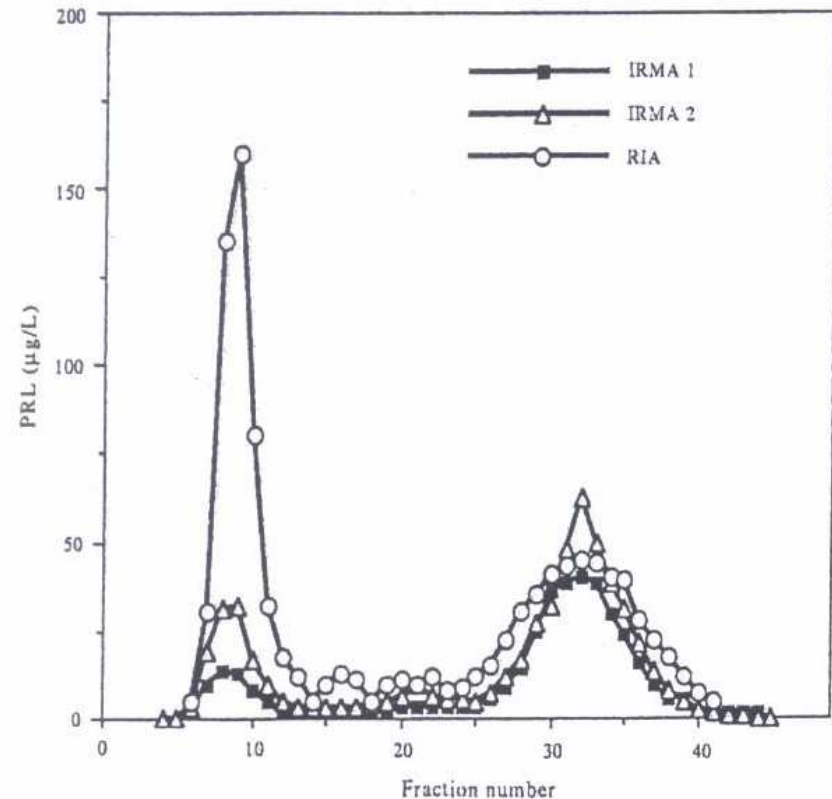
Formes macromoléculaires : activité
biologique réduite

En général, si hyperPRL due à
macroprolactinémie, signes cliniques
modestes ou absents, et pas d'adénome
hypophysaire

Méthodes de dosage de PRL :

*reconnaissent toutes « Little PRL »

*reconnaissent peu, moyennement, ou
beaucoup les formes macromoléculaires



INDICATIONS ET MOYENS DE LA RECHERCHE DE MACROPROLACTINEMIE

INDICATIONS

- ❖ Si HyperPRL < 5 fois la normale avec pas ou peu de signes d'hyperPRL et pas d'adénome visible à IRM hypophysaire
- ❖ Si HyperPRL avec une méthode de dosage et pas avec une autre

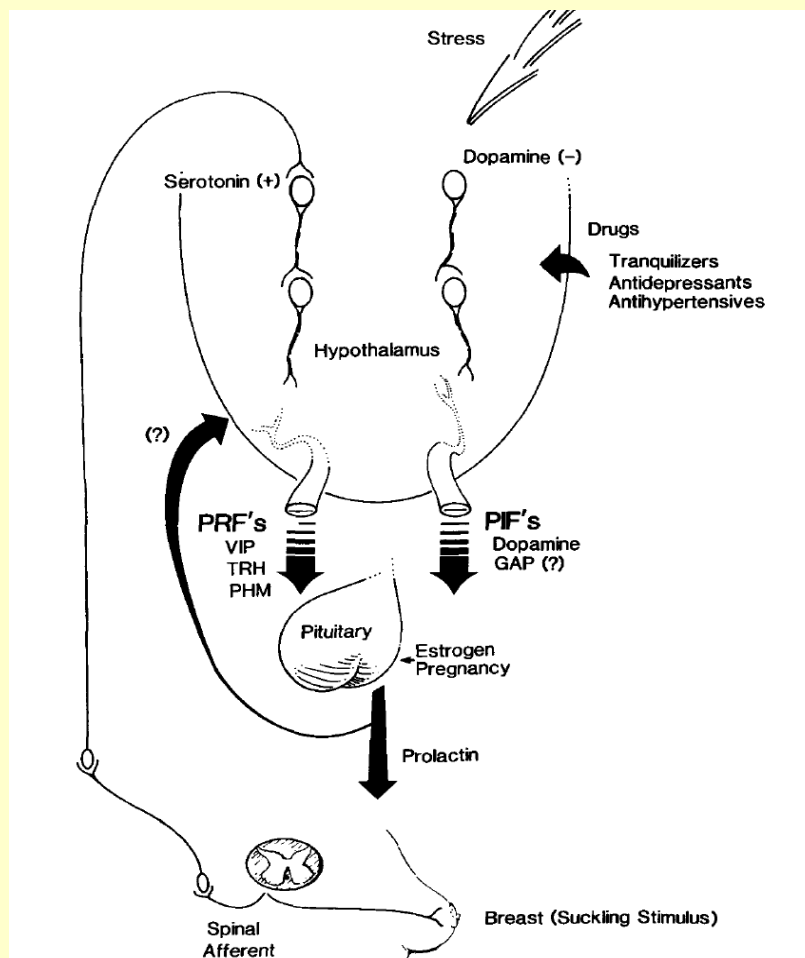
MOYENS :

- ❖ Comparaison des résultats obtenus avec méthode « high reacting » et méthode « low reacting » pour formes macromoléculaires
- ❖ PEG (précipite Ig)
- ❖ Méthode de Référence : Chromatographie de la PRL

Références sur macroprolactinémies :

- ***Vallette-Kasic S et al., J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87, 581-588***
- ***Mc Kenna TJ Clin Endocrinol, 2009, 71, 466-469***

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DES HYPERPROLACTINEMIES



LES PRINCIPES ET PARADOXES DU DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DES HYPERPROLACTINEMIES

□ UNE HYPERPROLACTINEMIE N'EST PAS TOUJOURS DUE A UNE PATHOLOGIE : Grossesse et allaitement, Médicaments

□ MEME SI ELLE EST DUE A UNE PATHOLOGIE, CE N'EST PAS TOUJOURS UNE PATHOLOGIE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIAIRE
Hypothyroïdie, Insuffisance Hépatique ou Rénale, +/- SOPMK

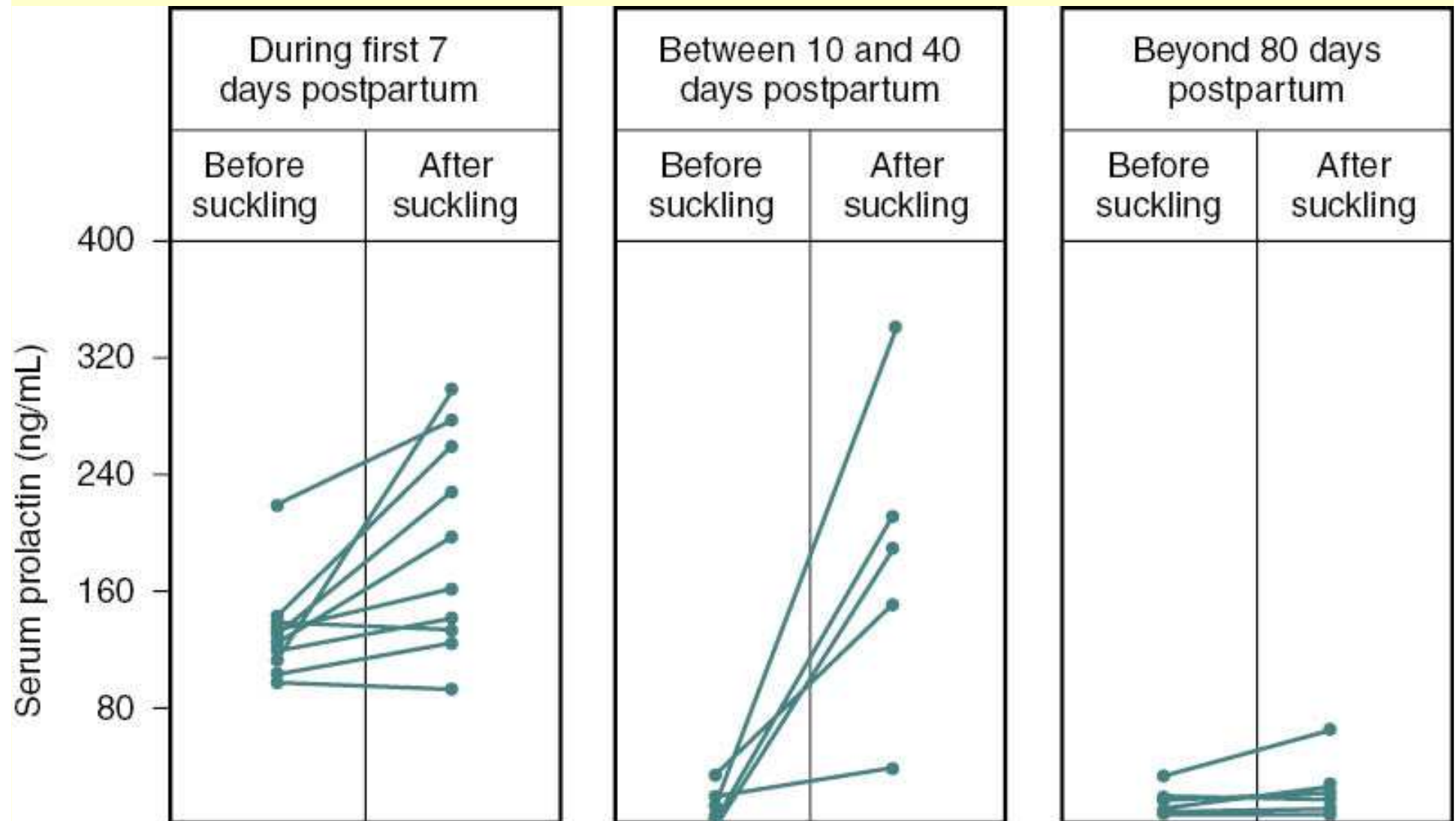
**❖ SI PAS DE CAUSE EXTRAHYPOPHYSIAIRE CERTAINE :
FAIRE IRM HYPOPHYSIAIRE**

□ MEME SI ELLE EST DUE A UNE PATHOLOGIE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIAIRE, CE N'EST PAS TOUJOURS UN ADENOME A PROLACTINE

□ MEME SI ELLE EST DUE A UN ADENOME A PROLACTINE, IL N'EST PARFOIS PAS LA SEULE PATHOLOGIE

PRINCIPE 1:
UNE HYPERPROLACTINEMIE N'EST PAS TOUJOURS DUE
A UNE PATHOLOGIE : A. Grossesse et Allaitement

- ❖ **Les valeurs normales peuvent atteindre plus de 300 ng/ml en fin de grossesse (normale de PRL chez la femme en dehors de la grossesse < 20 à 25 ng/ml suivant le dosage)**
 - ❖ **L'HyperPRL persiste pendant le 1er mois après l'accouchement**
 - ❖ **L'HyperPRL disparaît à fin de ce premier mois si pas d'allaitement**
 - ❖ **L'HyperPRL disparaît progressivement durant les 3 à 6 mois qui suivent l'accouchement dans la majorité des cas**
 - ❖ **L'HyperPRL peut persister si allaitement « intensif »**
- ***NB : La succion mamelonnaire entraînerait une inhibition gonadotrope indépendante de l'hyperPRL (effet sérotoninergique sur GnRH ?)***



(From Tyson JE. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 113:14, 1972.)

**PRINCIPE 1:
UNE HYPERPROLACTINEMIE N'EST PAS TOUJOURS
DUE A UNE PATHOLOGIE : B. Médicaments**

- ❖ **NEUROLEPTIQUES CLASSIQUES** (peuvent x 10 la PRL)
*NB : pas d'effet hyperPRL avec certains nouveaux produits:
Clozapine (Leponex*) et Aripiprazole (Abilify*)*
- ❖ **TRICYCLIQUES**
- ❖ **Inhibiteurs de re-capture de sérotonine (*discuté*)**
- ❖ **MORPHINE ET METHADONE**
- ❖ **ANTI-EMETIQUES** (molécules apparentées aux neuroleptiques)
- ❖ **Vérapamil (*chez 8,5% des patients*)
(et pas les autres inhibiteurs calciques)**
- ❖ **Oestrogènes (*discuté*)**

Tableau. Liste des principaux médicaments hyperprolactinémiants.

Neuroleptiques	Effet hyperprolactinémiant
Phénothiazines	+++
Butyrophénones	+++
Thioxanthènes	+++
Benzamides	+++
Rispéridone	+++
Veralipride	++
Loxapine Loxapac	+
Clozapine Leponex	0
Aripiprazole Abilify	0
Olanzapine Zyprexa	+
Pimozide Orap	+
Antidépresseurs	
Tricycliques	+
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la serotonine	
Fluoxétine	cas rapportés
Paroxétine	cas rapportés
Citaprolam	+/-
Fluvoxamine	+/-
Sertraline	+/-
Inhibiteurs de la recapture de la serotonine et de la noradrénaline	
Venlafaxine	+/- 0

Traitements des nausées et vomissements

Benzamides		+++
Dérivés des phénothiazines	Priméran Motilium	+++
Antihistaminiques H2		
Cimetidine (Tagamet®)		+
Ranitidine (Azantac®)		+
Famotidine (Pepsidac®)		Cas rapportés
Antihypertenseurs		
Verapamil (Isoptine®, Tarka LP®)		++
Méthyl dopa (Aldomet®)		+
Reserpine (Tensionorme®)		+
Autres		
Morphine		+
Méthadone		+
Estrogènes à forte dose		+

8,5% des patients, Inhibe Dopamine
Inhibe conversion DOPA-Dopamine

DEMARCHE SI SUSPICION DE CAUSE MEDICAMENTEUSE

Consensus SFE 2006

4 POINTS A RETENIR DANS LA DEMARCHE

1. Voir si on peut arrêter le médicament

❖ **A discuter avec médecin traitant, spécialiste, et patient**

❖ **Si Arrêt :**

✓ **Quelques heures pour anti-émétiques**

✓ **Quelques jours pour neuroleptiques non retard**

✓ **Plusieurs semaines pour neuroleptiques retard**

2. Voir si on peut le remplacer par un produit moins hyperprolactinémiant

3. Il n'est pas justifié d'interrompre une contraception orale ou un traitement hormonal substitutif dans la plupart des cas

4. Si le médicament ne peut être ni stoppé ni remplacé, faire IRM hypophysaire pour vérifier s'il y a ou non tumeur hypophysaire

LES HYPERPROLACTINEMIES DES PSYCHOTROPES

(Démarche selon Consensus SFE)

1. Ne pas traiter par les médicaments de l'hyperPRL

Risques de décompensation de la pathologie psychiatrique rapportés
(*cf par exemple Chang C et al, 2008 avec cabergoline*)

« Les agonistes dopaminergiques sont souvent inefficaces voire dangereux, exposant à un risque d'aggravation des manifestations psychiatriques. »
(*Consensus SFE 2006*)

2. Voir si possibilité d'utiliser autres médicaments

Aripirazole (Abilify*)

Neuroleptique qui n'augmente pas la PRL

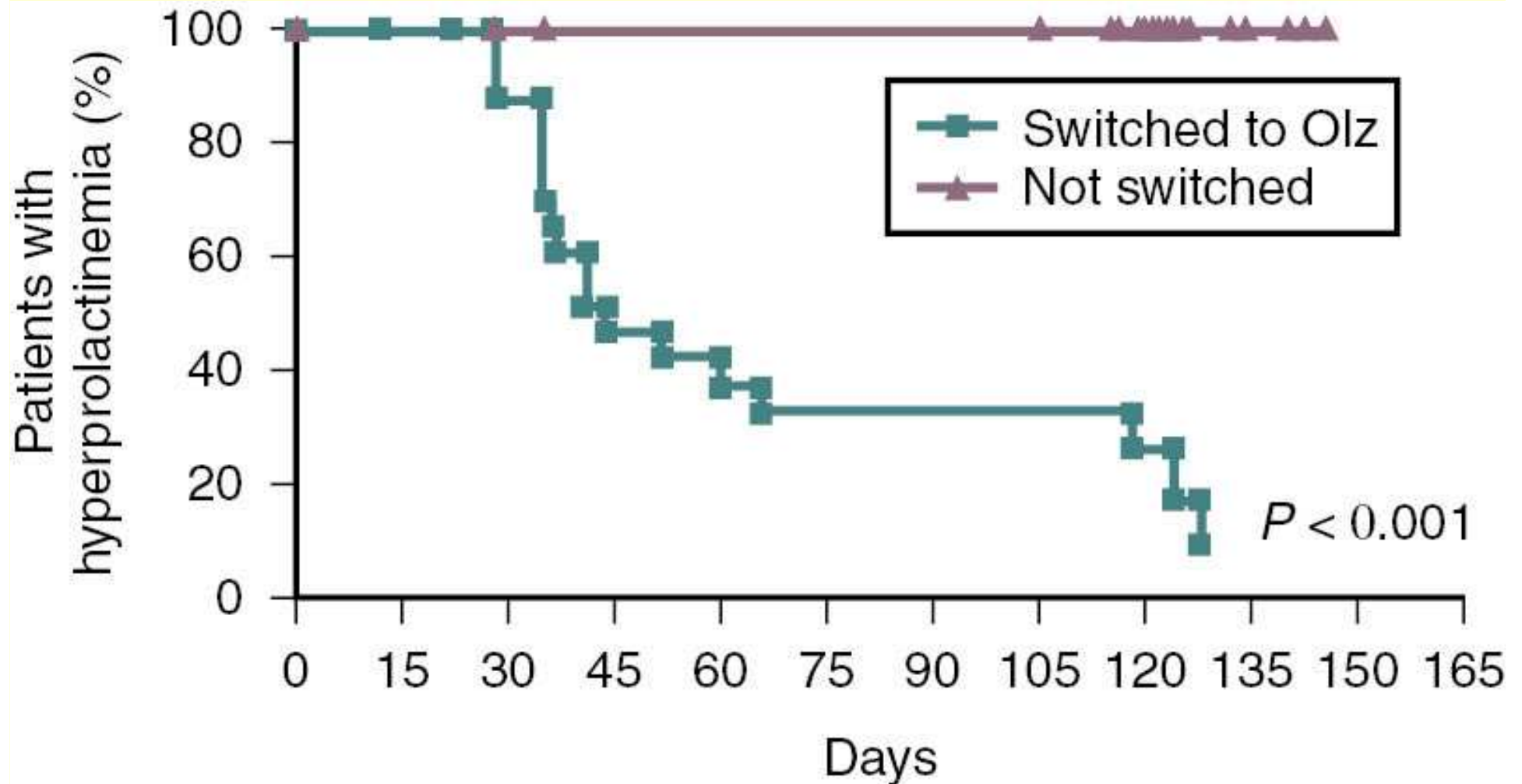
Peut être employé seul

A 30 mg/j, associé à Haldol, il corrige l'hyperPRL de l'Haldol dans 88,5% des cas
(*Shim JC et al., Am J Psychiatry, 2007, 164, 1404-1410*)

3. Traiter l'hypogonadisme causé par l'hyperPRL

« Si le médicament en cause ne peut être interrompu ou remplacé, après vérification de l'IRM hypophysaire, il pourra être proposé un traitement symptomatique, par exemple un traitement oestrogénique ou oestro-progestatif à visée substitutive ou éventuellement contraceptive » (*Consensus SFE 2006*)

Du Risperdal au Zyprexa



(Modified from Kinon BJ, Ahl J, Liu-Seifert H, Maguire GA. Improvement in hyperprolactinemia and reproductive comorbidities in patients with schizophrenia switched from conventional antipsychotics or risperidone to olanzapine. *Psychoneuroendocrinology* 31:577, 2006.)

PRINCIPE 2:
MEME SI ELLE EST DUE A UNE PATHOLOGIE, CE N'EST
PAS TOUJOURS UNE PATHOLOGIE HYPOTHALAMO-
HYPOPHYSAIRE :
Hypothyroïdie, Insuffisance Hépatique ou Rénale, +/- SOPMK

● **HYPOTHYROIDIE (doser TSH)**
(élévation modérée de PRL, < 30 ng/ml)

● **INSUFFISANCE RENALE OU HEPATIQUE**

* (Insuff rénale : 20-80 ng/ml, 73-91% F, 25-57% H)
du fait de clairance réduite

* (Cirrhose : HyperPRL plus fréquente si d'origine alcoolique)
du fait de défaut de libération de dopamine ?

● **+/- SOPMK (*discuté*)**

● ***+/- anomalies thoraciques (trauma...) (ou irritation nerf métamérique)***

HYPERPROLACTINEMIE ET SOPMK

(Démarche selon Consensus SFE 2006)

« **La mise en évidence d'une hyperPRL persistante,**
surtout si elle dépasse le double de la limite supérieure de la normale du
dosage,

chez une patiente ayant un SOPMK

DOIT CONDUIRE,

après avoir éliminé une macroprolactinémie,

à la réalisation d'une IRM HYPOPHYSAIRE.

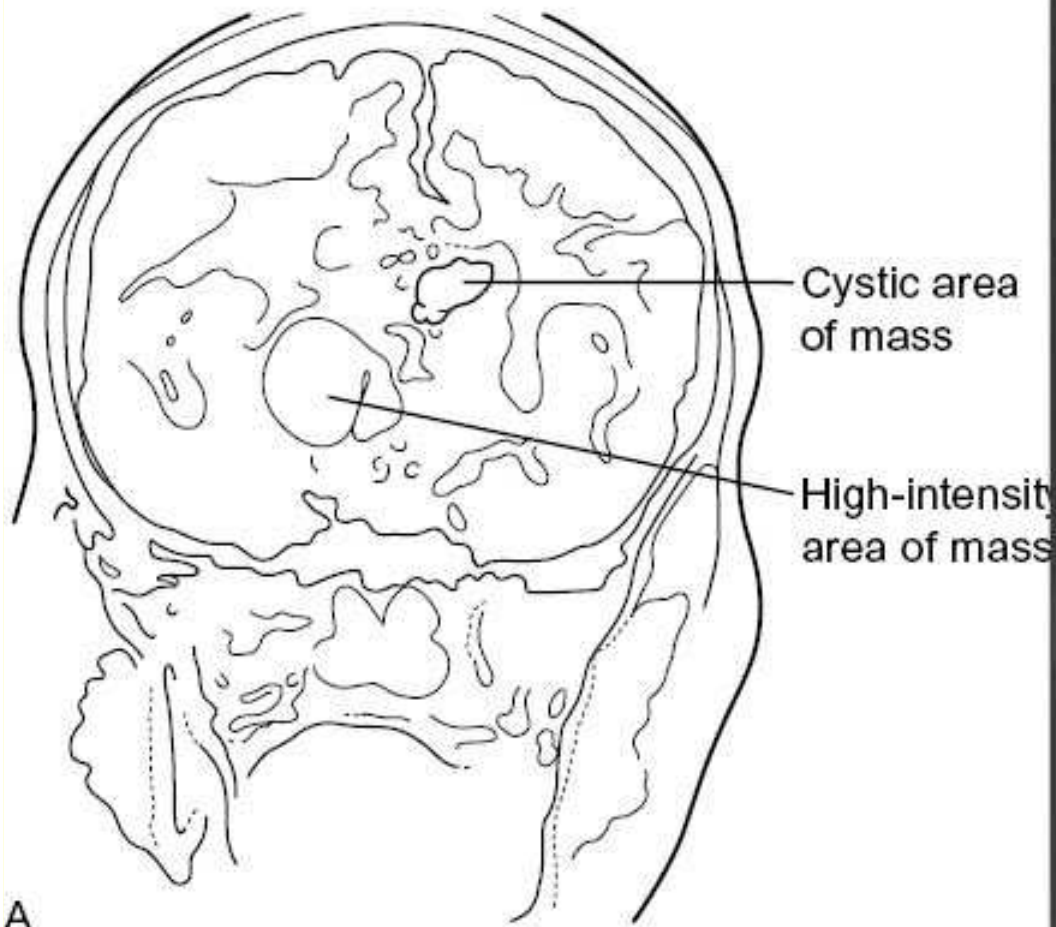
Retenir un SOPMK comme cause d'hyperPRL (peut-être par l'intermédiaire d'une hyper-oestrogénie relative) doit rester un diagnostic d'élimination. »

PRINCIPE 3 :

SI PAS DE CAUSE EXTRAHYPOPHYSIAIRE CERTAINE :
FAIRE IRM HYPOPHYSIAIRE

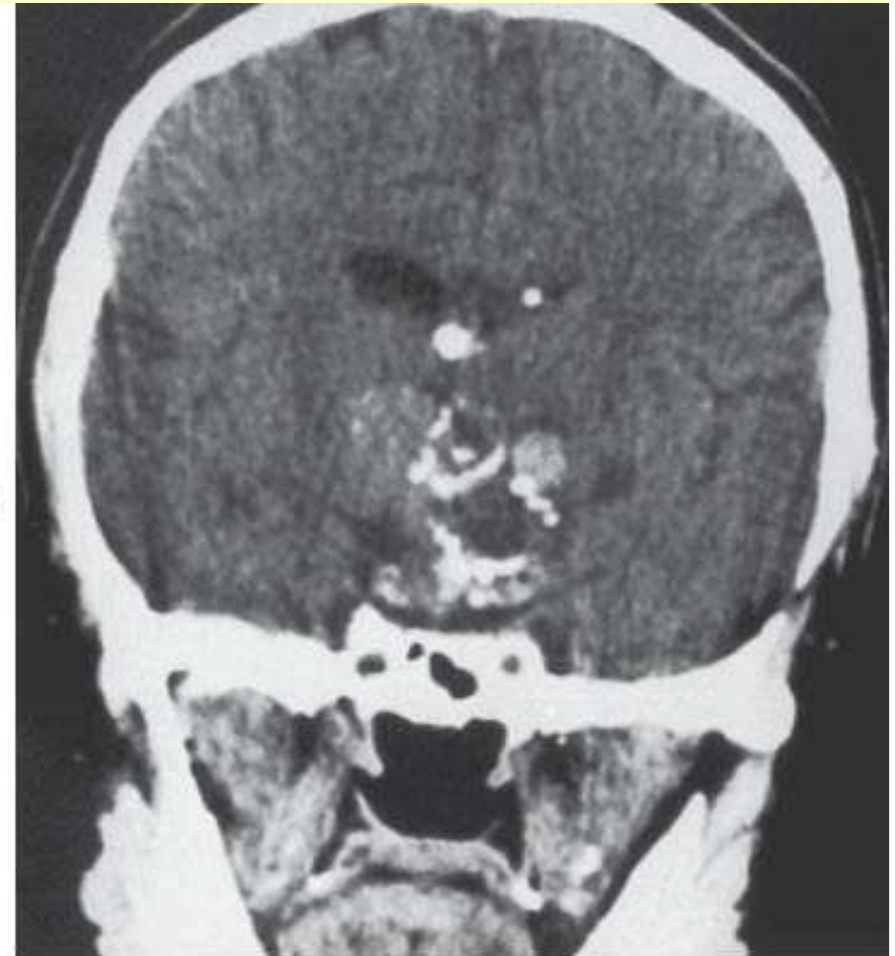
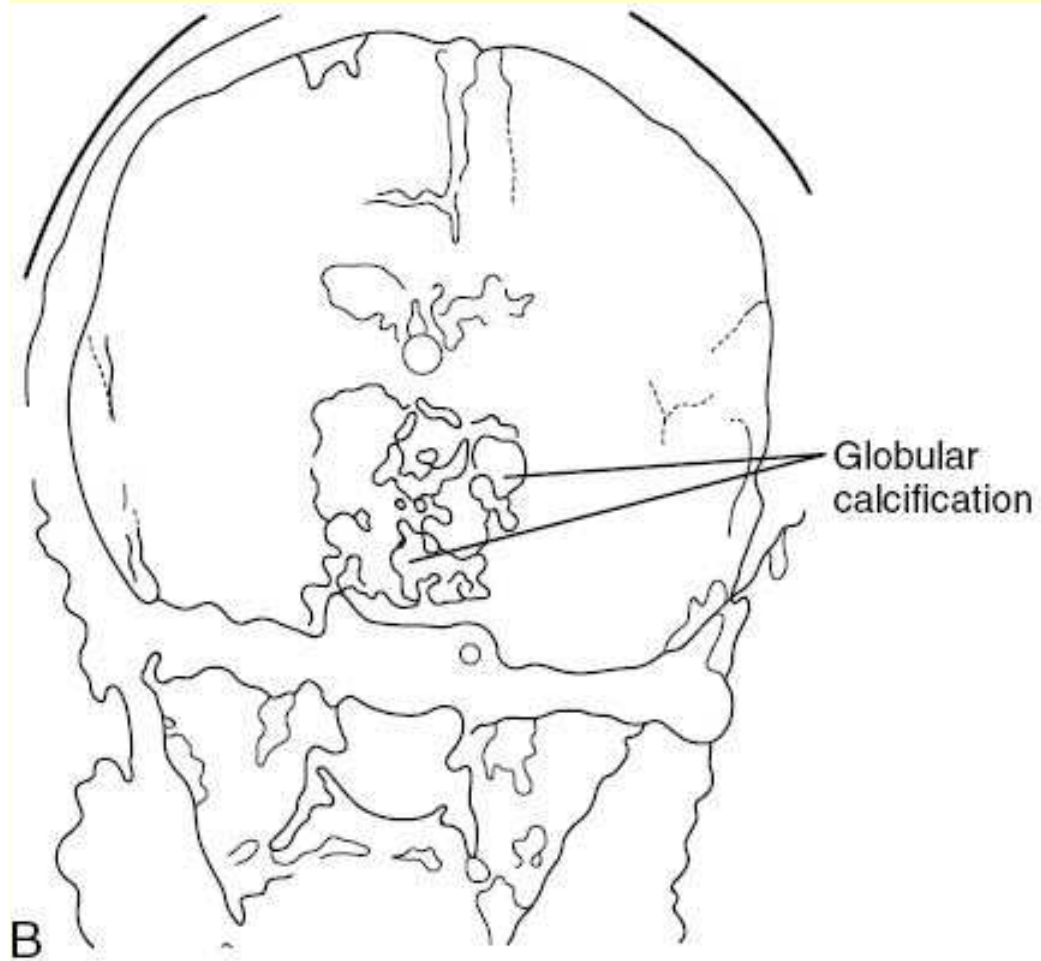
PRINCIPE 4 : MEME SI L'HYPERPRL EST DUE A UNE PATHOLOGIE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE, CE N'EST PAS TOUJOURS UN ADENOME A PROLACTINE

- **HYPERPROLACTINEMIES DE « DECONNEXION » (PRL < 200 et souvent à 100 ng/ml)**
 - ❖ **Autres tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire :
Autres Adénomes; Autres Tumeurs (Craniopharyngiome, Chordome, Métastases de néoplasie mammaire ou pulmonaire...)**
 - ❖ **Pathologies infiltratives de la région hypothalamo-hypophysaire (maladies de système...)**
 - ❖ **Hypophysites (formes tumorales possibles)**
- *SI MACROADENOME NON PROLACTINIQUE, PROBLEME DE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL : SI PRL < 100 ng/ml ou même < 200 ng/ml avec grosse lésion : possibilité de lésion non prolactinique avec déconnexion; pas de réduction tumorale avec trt médical dans ce cas.**
- *DANS LES GROSSES TUMEURS (OU INFILTRATIONS TIGE) DIFFERENTES D'ADENOME HYPOPHYSAIRE (Craniopharyngiome, etc...): POSSIBILITE ATTEINTE POST-HYPOPHYSAIRE : DIABETE INSIPIDE**
- ❖ **« Selle turcique vide »**
 - ❖ **Séquelles de radiothérapie hypothalamique**

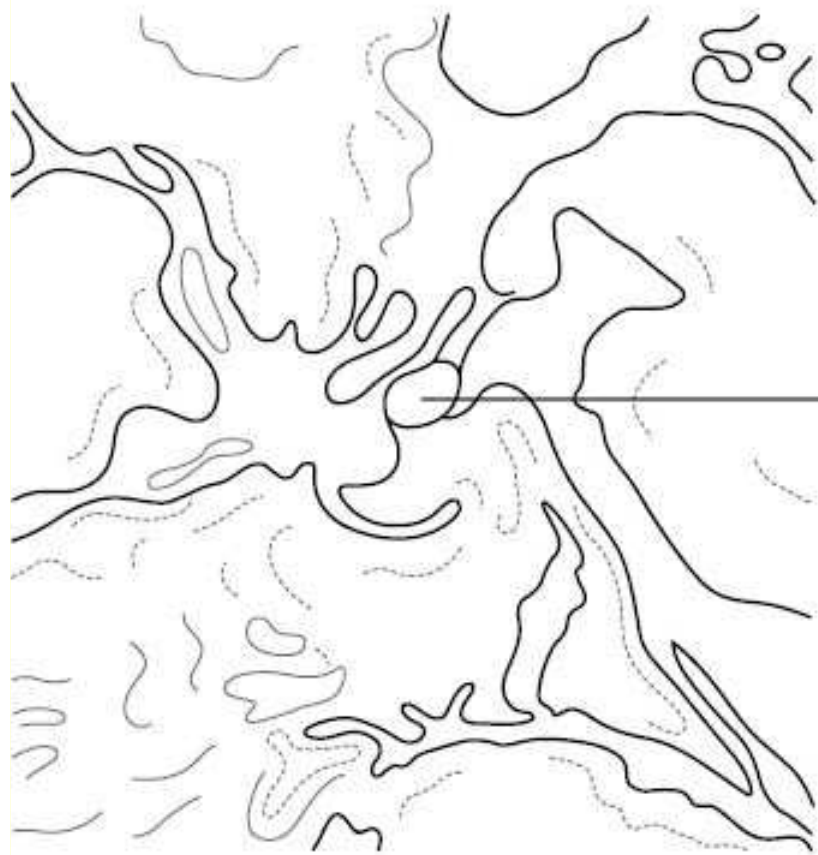


A

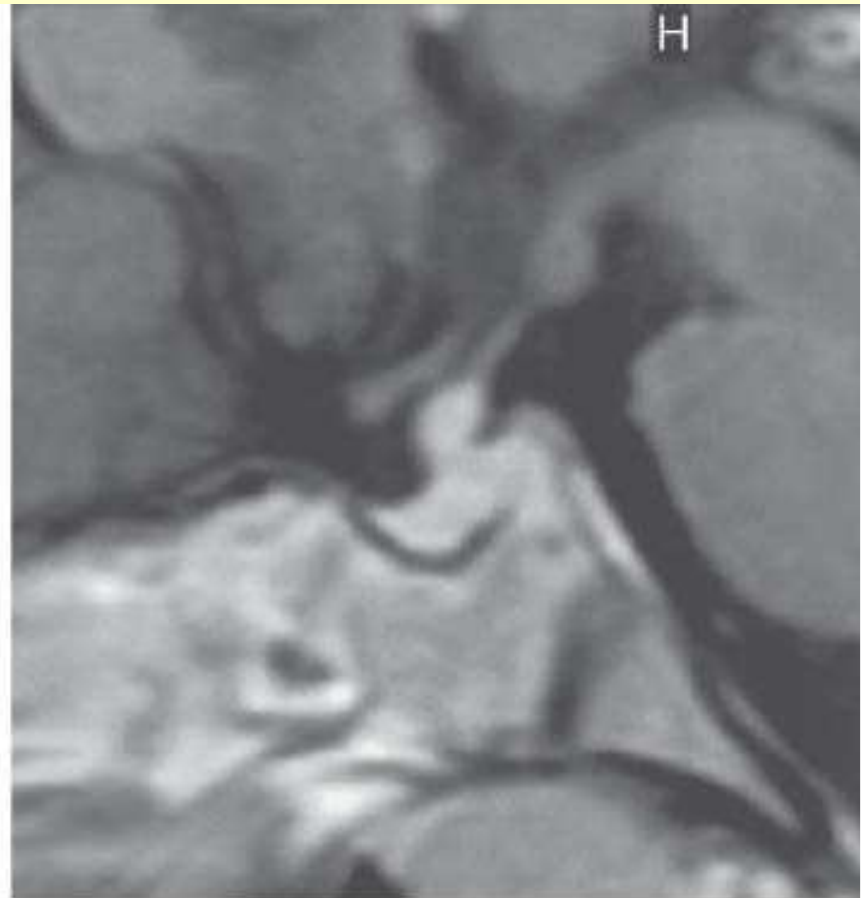
(Modified from Peebles T, Haughton VM. Neuroradiology and endocrine disease. In Besser GM, Thorner MO [eds]. Comprehensive Clinical Endocrinology, 3rd ed. London, Elsevier, 2002.)



(Modified from Peebles T, Haughton VM. *Neuroradiology and endocrine disease*. In Besser GM, Thorner MO [eds]. *Comprehensive Clinical Endocrinology*, 3rd ed. London, Elsevier, 2002.)



Thickened
infundibulum



(Modified from Peebles T, Haughton VM. Neuroradiology and endocrine disease. In Besser GM, Thorne MO, [eds]. Comprehensive Clinical Endocrinology, 3rd ed. London, Elsevier, 2002.)

LES ADENOMES A PROLACTINE ET LES HYPERPROLACTINEMIES IDIOPATHIQUES

• PROLACTINOMES

- ❖ Microprolactinomes (< 1 cm)**
- ❖ Macroprolactinomes (1 cm ou plus)
et Prolactinomes « géants » (4 cm ou plus)**

• HYPERPROLACTINEMIES IDIOPATHIQUES

**= Pas de cause extrahypophysaire retrouvée,
et pas d'anomalie hypothalamo-hypophysaire à IRM**

QUE SONT LES HYPERPRL IDIOPATHIQUES ?

- des fausses hyper PRL ? (stress lors du prélèvement ?)**
- des microadénomes à PRL trop petits pour être décelables à l'IRM ?**
- des macroprolactinémies ?**
- des hypophysites lymphocytaires infracliniques?**

(De Bellis A., Ann N Y Acad Sci, 2007, 1107, 129-135)

**PRINCIPE 5 :
MEME SI ELLE EST DUE A UN ADENOME A PROLACTINE,
IL N'EST PARFOIS PAS LA SEULE PATHOLOGIE**

ATTEINTES DES AUTRES FONCTIONS ANTE-HYPOPHYSAIRES

- **ADENOMES MIXTES**

- ❖ **PRL-GH (ou PRL-ACTH, PRL-Gonadotrope)**

- **ATTEINTE ORGANIQUE DES FONCTIONS ANTEHYPOPHYSAIRES**

- ❖ **(dans Macroadénomes)**

(Rappel : L'insuffisance gonadotrope peut être seulement fonctionnelle, en rapport avec les effets de l'hyperPRL sur GnRH)

Un microadénome à prolactine est toutefois généralement pur et ne donne pas d'atteinte des autres fonctions hypophysaires

PRINCIPE 5 : MEME SI ELLE EST DUE A UN ADENOME A PROLACTINE, IL N'EST PARFOIS PAS LA SEULE PATHOLOGIE

LES ADENOMES HYPOPHYSAIRES FAMILIAUX

NEM 1

Autosomique dominant (gène de Ménine)

Hypophyse + Parathyroïdes + Pancréas Endocrine

(+ Tumeur Carcinoïde + Tumeur du cortex surrénalien)

- **22% des patients avec NEM 1 ont une hyperPRL**
- **Souvent macroadénome (84%)**
- **Souvent plus difficile de normaliser PRL (44% seulement)**

Complexe de Carney

Autosomique dominant: PRKAR1A ss unité rég. 1A de PKA AMPc-dpdt

Lentiginose cutanée, Myxomes (cardiaques et cutanés),

Schwannomes, et Syndromes d'HyperActivité Endocrinienne

HyperPRL Serait présente dans 75% des complexes de Carney, associée souvent à acromégalie

Mutations d'AIP (Aryl-hydrocarbore receptor Interacting Protein)

Moins fréquentes dans prolactinomes que dans acromégalie

Adénomes à âge plus jeune et d'évolution plus agressive

(Mancini T et al. Endocrinol Metab Clin North Am, 2008, 37, 67-99)

TRAITEMENT DES PROLACTINOMES EN 2010 IL EST GENERALEMENT MEDICAL

CHIRURGIE SI : (*consensus SFE*)

- ❖ Choix du patient (ne veut pas trt médical au long cours)
- ❖ Résistance au trt médical (5-10% micro, 10% macroadénomes)
- ❖ Intolérance au trt médical

- ❖ Microadénomes plurisécrétants (exemple : GH-PRL)

- ❖ MACROadénomes avec doute diagnostique sur prolactinome (gros volume et PRL < 200 ng/ml)
- ❖ MACROadénome compliqué de rhinorrhée sous trt
- ❖ MACROadénome compliqué d'apoplexie (hématome intraadénomateux) avec retentissement visuel (compression chiasmatique)

Cas particulier des prolactinomes kystiques : chirurgie (?)

NB : Macroprolactinome avec altération champ visuel :

- on tente un trt médical
- et on exige efficacité sur champ visuel à court terme (1 mois)
- sinon chirurgie

TRAITEMENT DES PROLACTINOMES EN 2010 IL EST GENERALEMENT MEDICAL

AGONISTES D2 DOPAMINERGIQUES

**Bromocriptine (Parlodel, Bromo-Kin)
à envisager prioritairement si désir de grossesse
2 prises par jour, paliers de 1/2 cp, 5 à 15 mg/jour**

**Quinagolide (Norprolac)
1 prise le soir, starter pack (25-50 µg), 75 à 300 µg/j**

**Cabergoline (Dostinex)
1 prise par semaine, 1/2 cp puis 1 à 2 cp/semaine
(jusqu'à 3 cp/jour si résistances)
Risque, à forte dose, ou si prolongé, de cardiopathie valvulaire (?)
par stimulation récepteur sérotoninergique 5HT2B
(Schade R, NEJM, 2007, 356, 29-38, maladie de Parkinson traitée par cabergoline)
Pas de données inquiétantes à doses employées dans prolactinomes
(conseiller dépistage anomalie valvulaire si trt à forte dose ou prolongé ?)**

Table 2. EFFICACY OF VARIOUS MODES OF THERAPY FOR PROLACTINOMAS*

Mode of Therapy	Efficacy (rate or time to normal)
Transsphenoidal surgery	
Microadenomas	
Initial normalization of PRL	71.2%
Recurrence rate	17.4%
Long-term normalization of PRL	58.8%
Mortality rate	0.27%
Morbidity rate	0.4%
Macroadenomas	
Initial normalization of PRL	31.8%
Recurrence rate	18.6%
Long-term normalization of PRL	25.9%
Mortality rate	0.9%
Morbidity rate	6.5%
Radiotherapy	
Normalization of PRL	20% to 30%
Time to normal PRL	5–15 years
Radiotherapy-induced hypopituitarism	5.5% to 93.3%
Bromocriptine	
PRL response to bromocriptine	
Normalization of PRL	80% to 90%
No response	5% to 10%
Reduction in tumor size (macroadenomas)	
>50% reduction	40.2%
25% to 50% reduction	28.6%
<25% reduction	12.5%
No reduction	18.7%
Intolerance because of adverse effects	5% to 10%

*From Molitch ME: Pathologic prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin N Amer* 21:877, 1992; with permission.

PRL = prolactin.

L'EFFICACITE DU TRAITEMENT CHIRURGICAL

Pour prolactinomes intrasellaires, accessibles à chirurgie

Normalisation post-opératoire de PRL dans 67/77 cas (87%)

Récidive dans 13/67 (19%) dans les 3 ans

Au total 23/77 (30%) non guéris par chirurgie

Losa M, JCEM, 2002, 87:3180-3186

L'EFFICACITE DE LA BROMOCRIPTINE

Dose de 0,6 à 25 mg/j, moyenne 7,9 mg/j; pendant 4 ans

Pour les **micro**prolactinomes (> 1 cm) :

Récidive après arrêt du trt dans **46/62 (74%)**

Pour les **macro**prolactinomes (> ou = 1 cm) :

Récidive après arrêt du trt dans **58/69 (84%)**

Récidives après 4 ans en moyenne (3 mois à 20 ans)

Passos VQ, JCEM, 2002, 87:3578-3582

NB : La Bromocriptine donne des nécroses tumorales : espaces acellulaires (avec cellules nécrosées, substance hyaline, fibrose) et îlots cellulaires atrophiques (cellules atrophiées avec cytoplasme peu abondant) dans 5 adénomes à PRL/6 (après 8 mois de trt)

Gen, JCEM, 1984, 59: 463-470

Recurrence of Hyperprolactinemia after Withdrawal of Long-Term Cabergoline Therapy

J. Kharlip, R. Salvatori, G. Yenokyan, and G. S. Wand

Division of Endocrinology and Metabolism (J.K., R.S., G.S.W.), Johns Hopkins University School of Medicine; and Johns Hopkins University School of Public Health (G.Y.), Baltimore, Maryland 21201

Context: Recurrence of hyperprolactinemia after cabergoline withdrawal ranges widely from 35 to 80%. The Pituitary Society recommends withdrawal of cabergoline in selected patients.

Patients: Forty-six patients meeting Pituitary Society criteria (normoprolactinemic and with tumor volume reduction after 2 or more years of treatment) participated in the study.

Conclusions: Cabergoline withdrawal is practical and safe in a subset of patients as defined by The Pituitary Society guidelines; however, the average risk of long-term recurrence in our study was over 60%. Close follow-up remains important, especially within the first year. (*J Clin Endocrinol Metab* 94: 2428–2435, 2009)

- * Trouver dose minimum efficace
- * Essayer arrêter après 2 ans de trt si tout est normal
- * Récidives fréquentes à arrêt du trt médical

PROLACTINOME ET CONTRACEPTION ORALE

- **UNE CONTRACEPTION CONTENANT UNE DOSE D'ETHYNIL-OESTRADIOL INFÉRIEURE à 35 µg peut ainsi être proposée chez certaines patientes ayant un MICRO-ADÉNOME à PRL sous réserve d'une surveillance plus particulière.**
- **La bonne tolérance des oestro-progestatifs doit être évaluée par un dosage de PRL avant et 3 mois après pilule O.P. Une évaluation de la taille de l'adénome dans la première année de trt O.P. pour s'assurer de l'absence d'effet sur la croissance tumorale est proposée par certains auteurs. »**

PROLACTINOME ET GROSSESSE

TRAITEMENT D'HYPERPRL ET EFFETS EMBRYO-FOETAUX

Table 2. EFFECT OF BROMOCRIPTINE ON PREGNANCY

Outcome of Pregnancy	Bromocriptine		Normal Population Percent
	Number	Percent	
Pregnancies	6239	100.0	100.0
Spontaneous abortion	620	9.9	10.0–15.0
Terminations	75	1.25	
Ectopic	31	0.5	0.5–1.0
Hydatidiform moles	11	0.2	0.05–0.7
Deliveries (known duration)	4139	100.0	100.0
At term (>38 weeks)	3620	87.5	85.0
Preterm (<38 weeks)	519	12.5	15.0
Deliveries (known outcome)	5120	100.0	100.0
Single births	5031	9.3	8.7
Multiple births	89	1.7	1.3
Infants (known details)	5213	100.0	100.0
Normal	5030	96.5	95.0
With malformations	93	1.8	3.0–4.0
With perinatal disorders	90	1.7	>2.0

Data from Krupp P, Monka C, Richter K: Program of the Second World Congress of Gynecology and Obstetrics, Rio de Janeiro, 1988, p 9. Table reproduced from Molitch ME: Medical treatment of prolactinomas. Endocrinol Metab Clin North Am 28:143, 1999; with permission.

PROLACTINOME ET GROSSESSE

TRAITEMENT D'HYPERPRL ET EFFETS EMBRYO-FOETAUX

<u>Bromocriptine</u>	<u>Cabergoline (DOSTINEX)</u>	<u>Quinagolide (NORPROLAC)</u>	<u>Population générale</u>
Nb grossesses 6239	Nb grossesses 380	Nb grossesses 176	
Avortements spontanés 9,9%	Avortements spontanés 9,7%	Avortements spontanés 13,6%	11% (CEE) 11-15% (USA)
Malformations et désordres périnataux 3,5%	Malformations 9,7%	Malformations 6%	6%

Krupp P, 1988

Colao A, 2008

Webster, 1996

*Et Ref globale, cf
Molitch ME, 2006*

PROLACTINOME ET GROSSESSE TRAITEMENT D'HYPERPRL ET EFFETS EMBRYO-FOETAUX

Consensus SFE 2006

« La bromocriptine est l'agoniste dopaminergique pour lequel on dispose du plus grand recul quant à l'utilisation pendant la grossesse. Ce médicament n'entraîne pas de risque fœtal ou maternel connu. »

« Il n'a pas été observé d'effet tératogène sur un nombre plus limité de cas avec les autres agonistes dopaminergiques. Le quinagolide ou surtout la cabergoline, souvent mieux tolérés et plus efficaces, tendent à devenir le traitement médical de première intention malgré un recul moindre justifiant les précautions d'emploi de principe figurant dans les « mentions légales » de ces médicaments en France. Ces traitements pourront être utilisés en cas de désir de grossesse si le bénéfice en terme d'efficacité et de tolérance est jugé important. »

PROLACTINOME ET GROSSESSE

RISQUE D'AUGMENTATION DE VOLUME DU PROLACTINOME

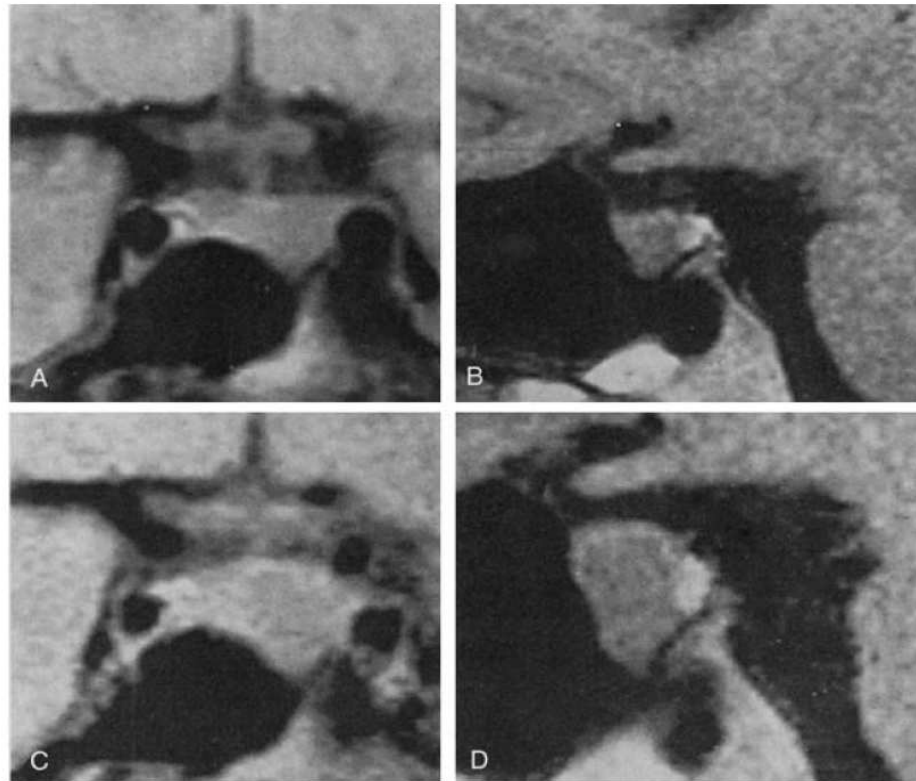


Figure 2. Coronal and sagittal MR imaging scans of an intrasellar, prolactin-secreting macroadenoma in a woman prior to conception (*A* and *B*) and at 7 months of gestation (*C* and *D*). Note the marked tumor enlargement at the latter point, at which time the patient was complaining of headaches.

PROLACTINOME ET GROSSESSE

RISQUE D'AUGMENTATION DE VOLUME DU PROLACTINOME

Grossesse et Hypophyse Normale

- *Hyperplasie des cellules lactotropes et hyperprolactinémie**
- *Augmentation du volume hypophysaire**
 - Maximum à 1 semaine de post-partum**
 - Normalisation dans les 6 mois après accouchement (volume hypophysaire et taux de prolactine)**

Grossesse et Prolactinome

Risque d'augmentation de taille réduit si :

- taille avant début de grossesse faible**
- antécédent de chirurgie ou radiothérapie hypophysaire**

Risque de croissance significative :

- pour 2,6 % pour microprolactinomes**
- pour 5 % pour macroprolactinomes opérés**
- pour 31% pour macroprolactinomes traités médicalement (si arrêt trt)**

(Mancini T et al. Endocrinol Metab Clin North Am, 2008, 37, 67-99)

Démarche pratique pour grossesse si prolactinome (Consensus SFE)

□ Microprolactinome :

- **Arrêt Trt médical lors de diagnostic de grossesse**
- **Surveillance clinique (symptômes)**
- **IRM (SPC) (à éviter au 1er trimestre) et/ou Champ Visuel en fonction des symptômes (céphalées, altération visuelle)**
- **Allaitement généralement possible (sauf s'il y a eu pb pdt grossesse)**

□ Macroprolactinome:

- **N'arrêter trt que si pas de menace pour voies optiques
(*Si poursuite : Préférer bromocriptine si tolérance correcte*)
(*Discuter chirurgie avant grossesse si proche des voies optiques et n'a pas régressé suffisamment avec trt médical*)**
- **Champ visuel tous les 3 mois + si altération visuelle**
- **IRM (SPC) si céphalées ou altération champ visuel (à éviter au 1er trimestre)**
- **Allaitement peut être discuté s'il n'y a pas eu de pb pdt grossesse**

ACROMEGALIE ET AXE GONADOTROPE-OVAIRES

□ **L'acromégalie peut être cause d'aménorrhée-galactorrhée (sans hyperPRL) et elle peut être révélée à cette occasion; elle peut aussi se révéler par un hirsutisme ou une hypertrichose**

□ **L'acromégalie est souvent cause d'inhibition gonadotrope partielle ou complète**

□ **L'acromégalie peut donner un « pseudo-SOPMK »**
(Kaltsas GA, Clin Endocrinol, 2007, 67, 917-922)

□ **SIGNES D'ORIENTATION CLINIQUES :**

- **Signes dysmorphiques face, mains, pieds plus ou moins évidents**
- **Petits signes: sueurs, céphalées, parfois sd canal carpien bilatéral...**

□ **BIOLOGIE : Dosage IGF1 puis GH/HGPO**

ACROMEGALIE



**HYPOGONADISME CENTRAL FEMININ
HORS HYPERPRL**

AMENORRHEE CENTRALE

DIAGNOSTIC POSITIF

- **SIGNES CLINIQUES**

- ✓ Aménorrhée
- ✓ Pas de cause utérine (Sensible à progestatif ou à oestro-progestatif)
- ✓ Pas de « bouffées de chaleur »
- ✓ Pas d' hyperandrogénie évolutive

- ✓ Signes Associés fonction d'Age d'installation et d'Etiologie:
 - **Pas d'impubérisme OU Impubérisme +/- complet**
 - **Insuffisance Hypophysaire +/- complète OU Amenorrhée isolée**
 - **Autres Signes (Anosmie ou autres) OU Amenorrhée isolée**

AMENORRHEE CENTRALE DIAGNOSTIC POSITIF

- **SIGNES PARACLINIQUES**

- ✓ **En présence d'une aménorrhée :**

- ✓ **Biologie :**

- **Oestradiol « normal » ou bas**

- **LH et FSH « normales » ou basses**

(plus ou moins stimulables par GnRH = test considéré inutile)

- ✓ **Echographie :**

- **Utérus et ovaires présents**

- **Ovaires parfois d'aspect « multifolliculaire » (pseudo-SOPK)**

AMENORRHEE CENTRALE

- **Quel bilan hormonal faire pour une aménorrhée hypothalamo-hypophysaire ?**
- **LH, FSH**
- **oestradiol et progestérone (et/ou test au progestatif)**
- **PRL (+++)**
- **Autres fonctions hypophysaires :**
Au moins TSH et T4 libre
 - +/- **Fonction corticotrope (test métopirone, autres tests)**
 - +/- **Fonction somatotrope (IGF1 en 1er)**
- **+ Bilan Fonction de signes cliniques associés à aménorrhée**

AMENORRHEE CENTRALE

- **Autres examens à envisager pour aménorrhée hypothalamo-hypophysaire**

– **Test pharmacologique à LHRH (GnRH) = NON**

* **Ne différencie pas vraiment causes hypothalamiques et causes hypophysaires**

* **Réponse peut être absente si hypogonadisme hypothalamique sévère ancien (pas de stock relargable de LH, FSH)**

* **Réponse peut être présente dans certaines pathologies hypophysaires (inactivation partielle de récepteur hypophysaire à GnRH)**

– **Echographie pelvienne = +/-**

* **Possibilité d'aspect d'ovaires « multifolliculaires » à ne pas confondre avec SOPMK**

– **IRM hypophysaire = OUI en général**

– **+/- Champ visuel**

AMENORRHEE CENTRALE

DIAGNOSTIC DE SEVERITE

- **AMENORRHEE PAR TROUBLE DE L'OVULATION**
 - Sensible à Progestatif
 - Sensible ou non à Clomifène
 - Manifestations d'insuffisance lutéale possibles (= Hyperoestrogénie relative)
 - Imprégnation oestrogénique présente (frottis cervico-vaginal)
 - LH et FSH normales, ou LH basse, stimulables par test à GnRH
- **AMENORRHEE HYPO-OESTROGENIQUE (TROUBLE DU DEVELOPPEMENT FOLLICULAIRE et DE SECRETION d'OESTRADIOL) NB : RISQUE OSSEUX**
 - Non sensible à Progestatif
 - Non sensible à Clomifène
 - Manifestations cliniques d'hypoestrogénie possibles (sècheresse vaginale, involution mammaire)
 - Imprégnation oestrogénique réduite (frottis cervico-vaginal « non fonctionnel »)
 - LH et FSH stimulables ou non par test à GnRH

AMENORRHEE CENTRALE DIAGNOSTIC DE SEVERITE

- **CLASSIFICATION DE LEYENDECKER**

- **Test Progestatif et Test Clomifène + : Stade 1**
- **Test Progestatif + et Test Clomifène - : Stade 2**
- **Test Progestatif -, Test Clomifène - : Stade 3**
 - Test GnRH : LH > FSH : 3a**
 - LH < FSH : 3b**
 - Pas de réponse : 3c**

AMENORRHEE CENTRALE CLASSIFICATION OMS

- I : Hypoœstrogénie, Centrale (FSH basse),
Pas d'HyperPRL, Pas de Tumeur
« Déficience hypothalamo-hypophysaire »**
- IIa : Pas d'Hypoœstrogénie, Centrale (FSH normale),
Pas d'HyperPRL, Pas de Tumeur
« Dysfonction hypothalamo-hypophysaire »**
- (*IIb = SOPK, III = Insuff ovarienne, IV = voies génitales*)**
- V : Infertilité, HyperPRL, Avec Tumeur**
- VI : Infertilité, HyperPRL, Sans Tumeur**
- VII : Aménorrhée, PRL Normale, Avec Tumeur**

AMENORRHEES CENTRALES :

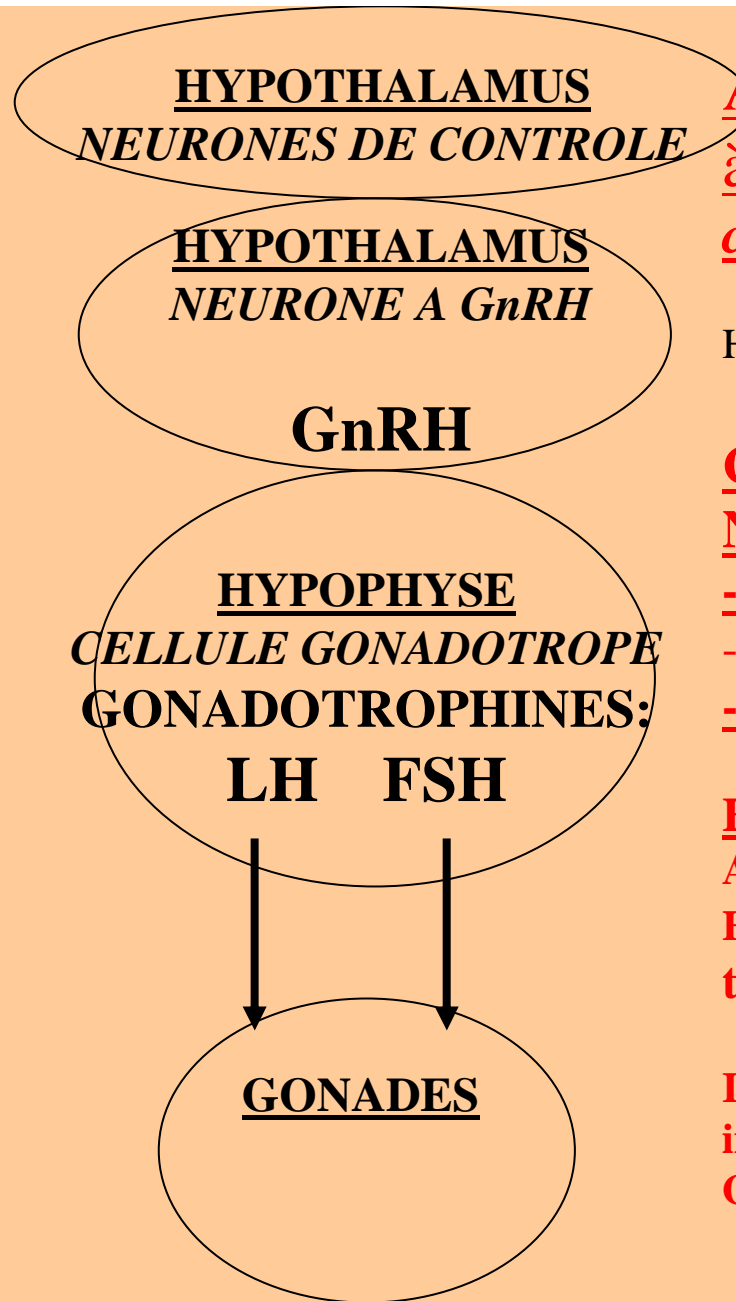
CLASSIFICATION OMS

CLASSIFICATION DE LEYENDECKER

O.M.S.	E2-J3	Test au progestatif	Test au citrate de clomifène	FSH J3	LH J3	Test au GnRH	Leyendecker	
I	bas	-	-	N. bas	N. bas	plat	3c	
						FSH > LH	3b	
						FSH < LH	3a	
IIa	N N	+	-	N N	N N	N	2	
			+			hémorragie de privation	N	1 c Anovulation
								1 b 1. lutéale 1 a Biphase
IIb	N	+	.	N	↑	↑		
III	↑	+	.	N	N	N-↑		
	N bas						+/-	↑↑

Anomalies
Génétiques

Anomalies
Acquises
-Tumorales
-Autres:
M. Système
M. Infiltratives
M. Métaboliques
Iatrogènes
(Radiothérapie)



Anomalies extérieures
à GnRH-Gonadotrophines
causes réversibles (?)

HYPER-PRL

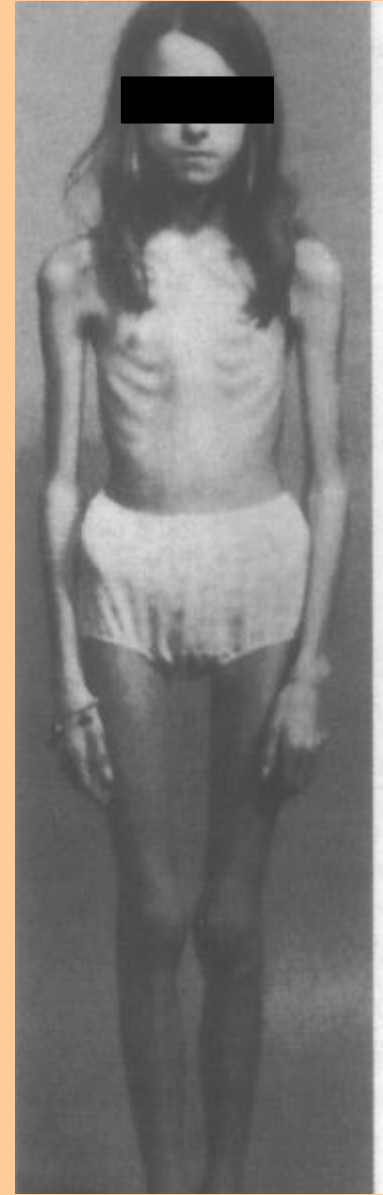
CAUSES PSYCHO-
NUTRITIONNELLES

- NeuroMédiateurs centraux
- Adipocyte
- Autres

HYPERCORTISOLISME

Autres dysfonctions endocriniennes
Hyperoestrogénie exogène ou
tumorale

IATROGENES : médicaments
inhibiteurs de GnRH et/ou
Gonadotrophines



ANOMALIES EXTERIEURES A AXE GnRH-GONADOTROPHINES IATROGENES ET TOXIQUES

Agonistes retard et Antagonistes de GnRH

**Médications et Toxiques hyperprolactinémiants
+/- Autres toxiques : cannabis**

(Oestrogènes exogènes)

(Oestrogènes tumoraux)

ANOMALIES EXTERIEURES A AXE GnRH-GONADOTROPHINES ORGANIQUES :

HYPERCORTISOLISME (CUSHING)

Inhibition gonadotrope si hypercortisolisme sévère

Liée à degré de sévérité d'hypercortisolisme +++

(Lado-Abeal J et al., J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83, 3083-3088)

Signes d'hypercorticisme : Répartition facio-tronculaire d'adiposité,
Cassure courbe de croissance si enfant ou adolescent, Fragilité
cutanée (ecchymoses), Vergetures pourpres, ...

Dépistage : Cortisol plasmatique 8h post-Dectancyl 1 mg
(normale < 1,8 µg/dl)

Autres tests biologiques :

Cortisol libre urinaire des 24h

Cortisol plasmatique ou salivaire à minuit

Test Dectancyl 2 mg

SYNDROME DE CUSHING



ANOMALIES EXTERIEURES A AXE GnRH-GONADOTROPHINES ORGANIQUES :

- **ETATS DE GRANDS STRESS ORGANIQUES**
Inhibition gonadotrope
- **Dysfonctions Thyroïdiennes :**
Troubles des cycles, mais Pas d'inhibition gonadotrope

**ANOMALIES EXTERIEURES AGISSANT SUR
AXE GnRH-GONADOTROPHINES
EQUILIBRE ENERGETIQUE
ET CAUSES PSYCHONUTRITIONNELLES**

DIMINUTION DE MASSE GRASSE
DIMINUTION DES APPORTS CALORIQUES
AUGMENTATION DES DEPENSES ENERGETIQUES



INHIBITION DE SECRETION DE GnRH
DIMINUTION DE FREQUENCE DES PULSES

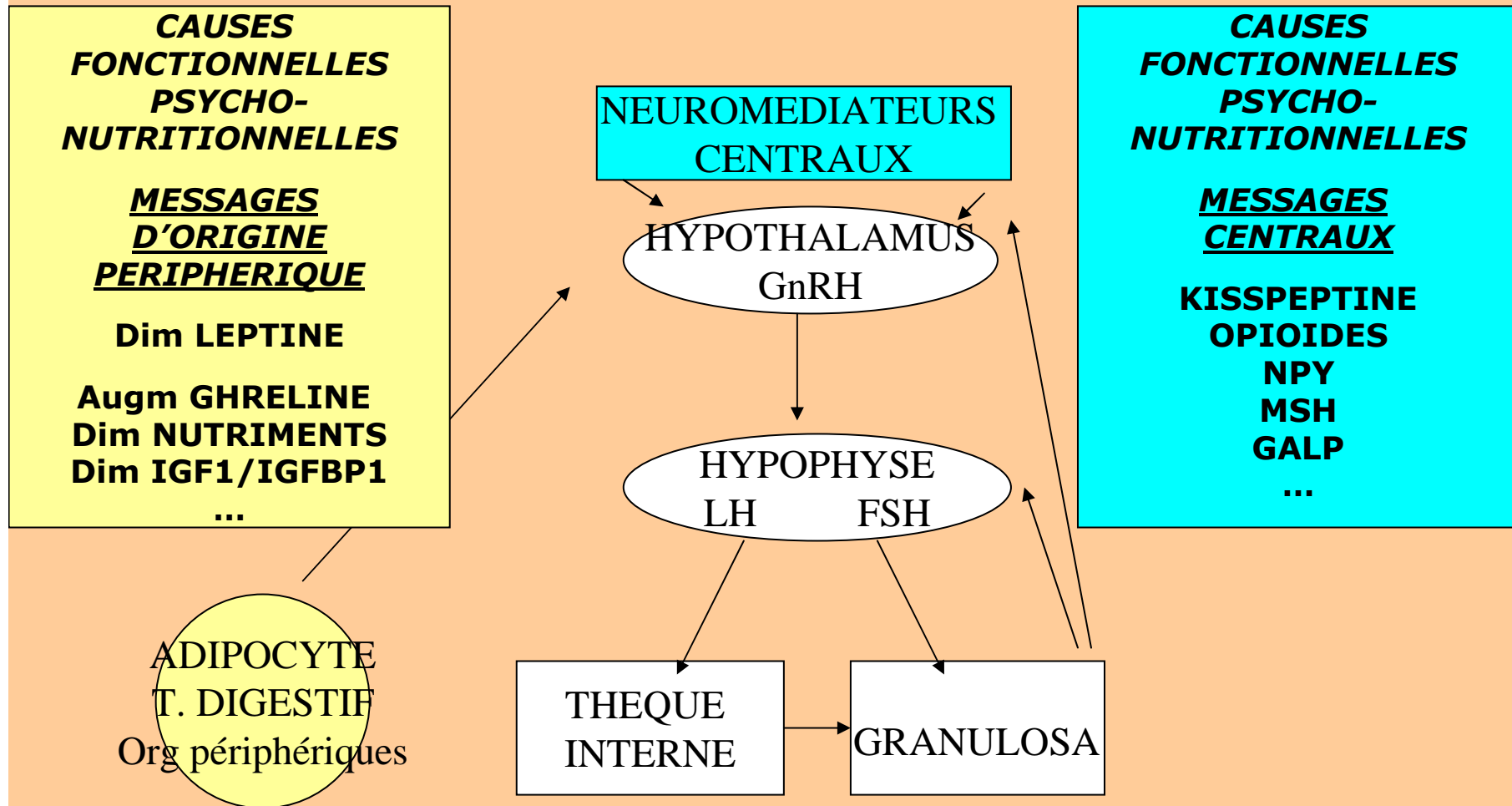


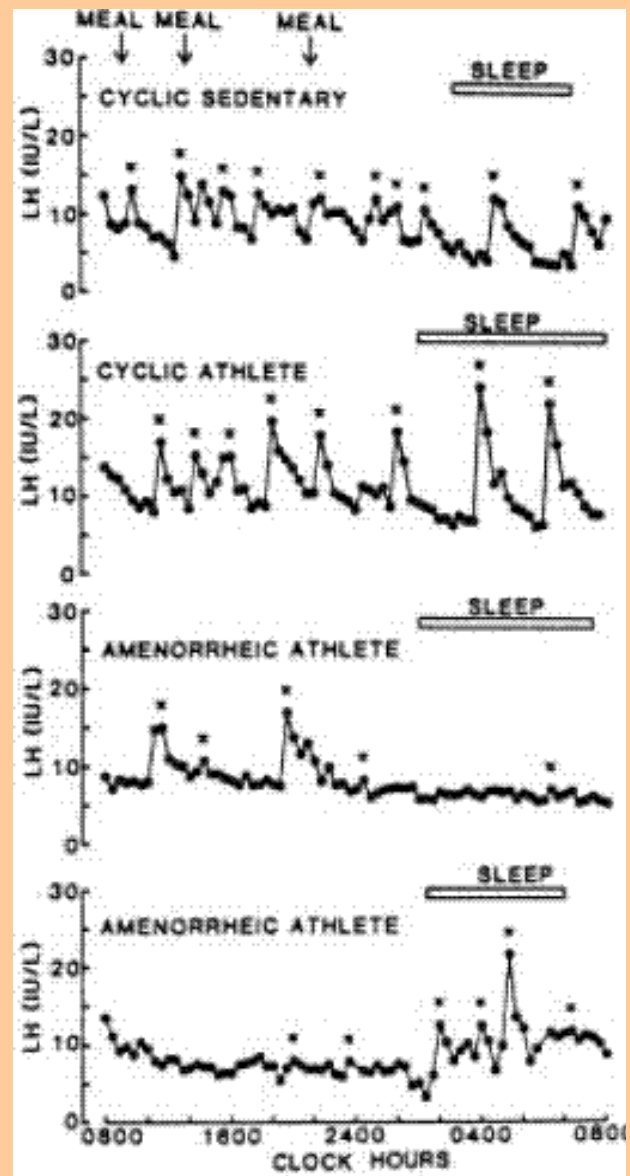
INHIBITION LH > INHIBITION FSH
INHIBITION LH ET FSH SI SEVERE

AMENORRHEE CENTRALE

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

CAUSES FONCTIONNELLES





AMENORRHEES HYPOTHALAMIQUES FONCTIONNELLES

- **15 à 40% des aménorrhées secondaires**
 - **Inhibition de sécrétion pulsatile de GnRH plus ou moins complète**
 - **Diagnostic d'élimination**
 - **Mécanisme généralement « psycho-nutritionnel »**
-
- **IMC < normale OU non**
 - **Perte de poids (quelle qu'en soit la cause) OU non**
 - **Trouble psychiatrique du comportement alimentaire OU non**
 - **Activité physique importante OU non**
-
- **Sélectivité alimentaire fréquente**

AMENORRHEES HYPOTHALAMIQUES FONCTIONNELLES

- **Signes d'insuffisance franche des apports énergétiques**
 - **IMC < normale de l'âge (adulte : 18,5-24,9)**
 - **Aménorrhée, troubles des cycles sans autre cause**
 - **Acrocyanose**
 - **Signes de syndrome de « basse T3 »**
 - **Bradycardie, hypotension orthostatique, malaises**



AMENORRHEES HYPOTHALAMIQUES FONCTIONNELLES

- **TROUBLES PSYCHIATRIQUES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE**
 - **ANOREXIE MENTALE**
 - * **Diagnostic clinique souvent évident...**
 - * **Attention à l'hypoKaliémie (pd de trt urgent)**
 - * **Attention à l'HyperCholestérolémie (pb de diagnostic)**
 - **BOULIMIE**
 - * **Poids souvent normal**
 - * **Attention à l'hypoKaliémie**
 - * **Alternance Accès boulimiques et Comportements compensatoires (restriction, vomissements, diurétiques et laxatifs)**

AMENORRHEES HYPOTHALAMIQUES FONCTIONNELLES

- **TROUBLES PSYCHIATRIQUES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE**
- **Critères DSM IV d'Anorexie Mentale**
 - **Refus de maintenir le poids corporel au-dessus d'un poids minimum normal**
 - **Peur intense de prendre du poids alors que le poids est inférieur à la normale**
 - **Altération de la perception du poids, influence excessive du poids ou de la forme corporelle sur l'estime de soi, ou déni de la gravité de la maigreur actuelle**
 - **Si femme post-pubère, aménorrhée**

AMENORRHEES HYPOTHALAMIQUES FONCTIONNELLES

- **TROUBLES SANS AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES
PATENTES**
 - **Sportives** (Warren MP, JCEM, 1999, 84, 1892-6)
 - **Végétariennes** (Barr SI, Am J Clin Nutr, 1994, 60, 887-94)
 - **Désir de minceur**
 - **« Aménorrhées hypothalamiques fonctionnelles » :**
causes « psycho-nutritionnelles » à rechercher
(Laughlin, J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83, 25-32)
(Couzinet, Clin Endocrinol., 1999, 50, 229-235)
(Warren MP, J Clin Endocrinol Metab, 84, 873-877)

AMENORRHEES HYPOTHALAMIQUES FONCTIONNELLES

(Laughlin, JCEM, 1998, 83, 25-32; Couzinet, Clin Endocrinol., 1999, 50, 229-235; Warren MP, JCEM, 84, 873-877)

- **BMI normal**
- **Masse grasse < celle des témoins (Couzinet : 16,8%+/- 2,1% vs 21,1%+/- 0,9%)**
- **Activité physique souvent supérieure à celle des témoins**
- **Apports alimentaires différents des témoins :
Moins de graisses, Plus de fibres, tendance à réduction des apports caloriques (1250 Cal vs 1600 Cal/j dans étude de Couzinet)**
- **Désir de minceur retrouvé par questionnaires**
- **Marqueurs biologiques possibles de déficit des apports alimentaires :
Augm SHBG, et/ou Dim Ferritine, et/ou Dim IGF1, et/ou Dim RBP, et/ou Dim T3 libre, et/ou Dim Leptine**

AMENORRHEES HYPOTHALAMIQUES FONCTIONNELLES

- **Facteurs de pronostic**

(Falsetti L, JCEM, 2002, 87, 500-5)

- **93 patientes avec aménorrhée hypothalamique fonctionnelle**
- **Suivi 7 à 9 ans**
- **Récupération de cycles spontanés d'autant plus que :**
 - * **BMI de base plus élevé**
 - * **Delta-4-androstène-dione plus élevée**
 - * **Cortisol plasmatique plus bas**
- **Récupération de cycles spontanés chez**
 - * **52 (74,3%) patientes traitées par oestradiol + progestérone**
 - * **8 (80%) patientes sans traitement**
 - * **5 (41,7%) patientes traitées par contraception oestro-progestative**

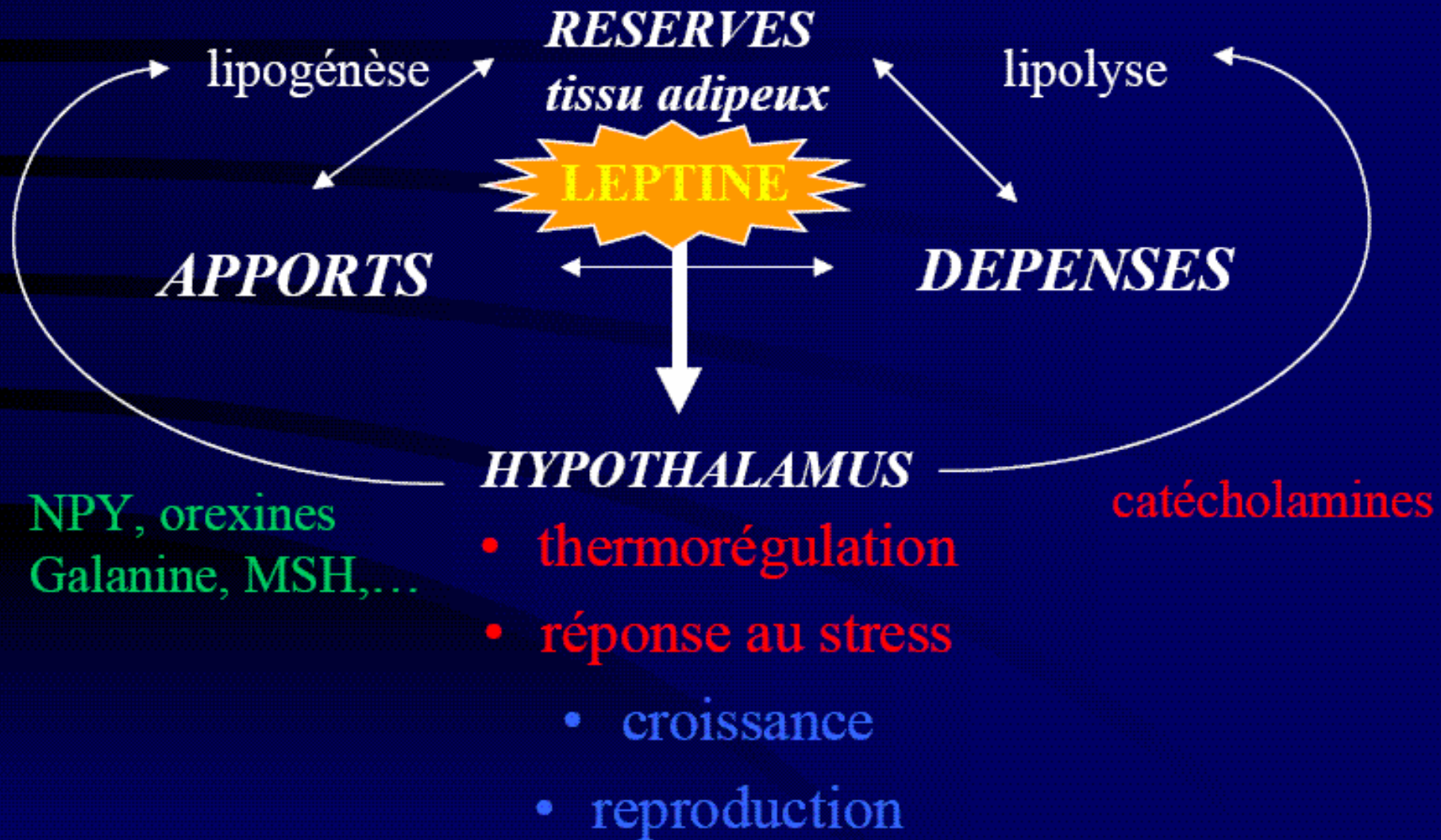
AMENORRHEE HYPOTHALAMIQUE FONCTIONNELLE: PHYSIOPATHOLOGIE

- **Rappel :**
- **Hypothèse de la masse grasse critique :**

**Frisch RE, Mc Arthur JW.
Science, 1974, 185, 949-51**

« Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. »

LA BALANCE ENERGETIQUE



AMENORRHEE HYPOTHALAMIQUE FONCTIONNELLE: PHYSIOPATHOLOGIE

- **MECANISME D'EFFET DE NUTRITION SUR GnRH ?**
- **ROLE DU DEFICIT EN LEPTINE DANS INHIBITION GnRH**

Protéine du tissu adipeux, augmentée si obésité, diminuée si anorexie

Rôle facilitateur sur GnRH, indirect (via NPY?) ni indispensable ni suffisant ?

Administration de leptine dans aménorrhée post-anorexie : stimulation de fonction gonadotrope (fréquence pulses LH, LH moyenne, volume ovarien, 3 cycles ovulatoires et 2 dévt folliculaire sur 8 patientes) mais résultats non identiques chez toutes les patientes

+ Stimulation IGF1 (et IGFBP3), T3 libre, T4 libre, P Alc osseuse et ostéocalcine

(Welt CK, NEJM, 2004, 351, 987-997)

Arguments contre rôle de leptine comme élément déterminant dans aménorrhée centrale par déficit énergétique :

- * **Diabète lipoatrohique : leptine sérique très basse (0,8 ou 0,9 ng/ml), fonction gonadotrope normale (avec grossesses) (2 patientes) (Andreelli F, JCEM, 2000, 85,715-9)**
- * **Aménorrhée hypothalamique avec critères objectifs de restriction alimentaire : leptine sérique peut être normale**

A NE PAS OUBLIER EN PRATIQUE

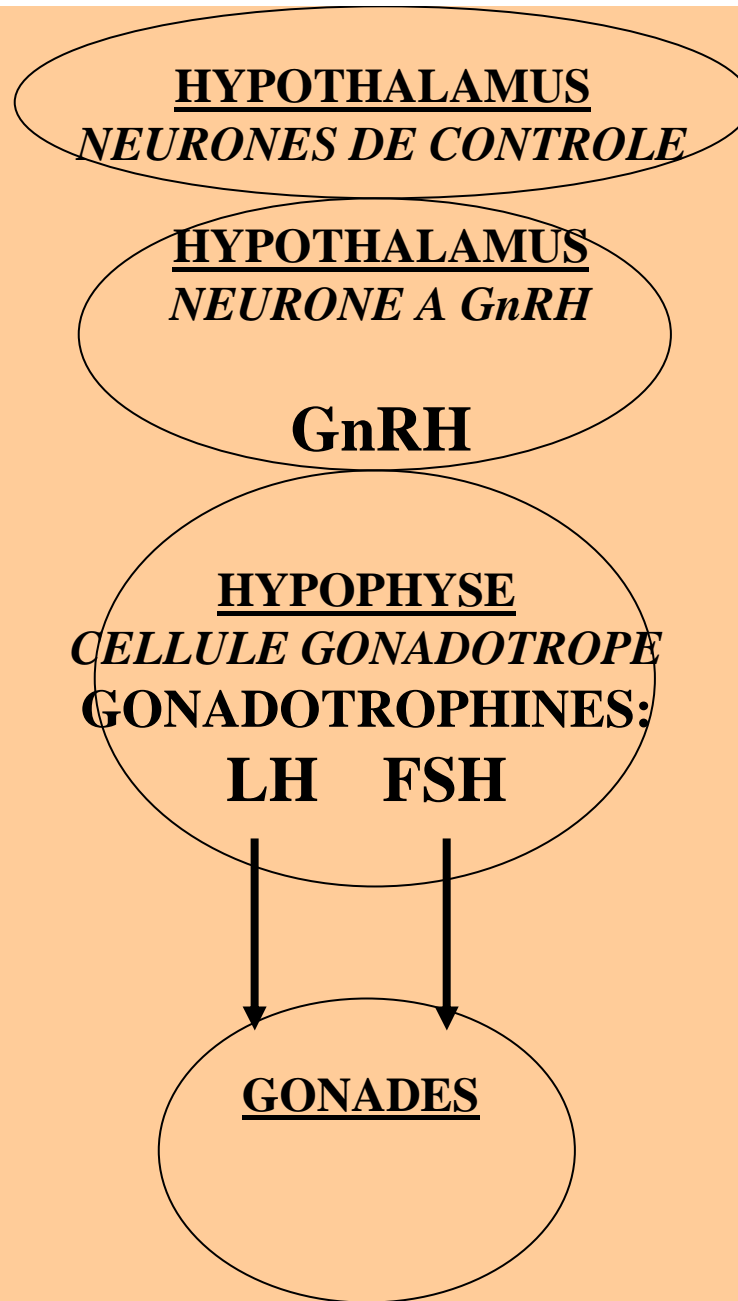
- ❑ Les causes psycho-nutritionnelles d'aménorrhée centrale sont fréquentes**
- ❑ Elles doivent toujours être un diagnostic d'élimination (sauf cas manifestes);
attention en particulier si GH basse ou si insuffisance corticotrope = origine organique hypothalamo-hypophysaire à rechercher**
- ❑ Elles doivent toujours faire penser à la possibilité de pathologies digestives organiques : exemple : maladie coeliaque**

FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: AUTRES INFLUENCES: NUTRITION

- **EFFETS D 'OBESITE SUR AXE GONADOTROPE**
- **EFFETS SURTOUT PERIPHERIQUES : AGGRAVE SOPK, MAIS PAS d'HYPOGONADISME**
 - Diminution SHBG (Sex Hormone Binding Globulin)
 - * D'où Augmentation de Testostérone biodisponible
 - Diminution d'IGFBP1
 - * D'où Augmentation d'IGF1 libre
- **DYSREGULATION CENTRALE SECONDAIRE DANS SEXE FEMININ ? (UNIQUEMENT SI SUPER-OBESITE)**
- **EFFETS CENTRAUX INHIBITEURS DANS SEXE FEMININ au moins à puberté (inhibition de la sécrétion nocturne de début de puberté) (Mc Cartney CR, 2009) = EFFET INHIBITEUR DE L'OESTRADIOL PRODUIT PAR TISSU ADIPEUX ?**
- **EFFETS CENTRAUX INHIBITEURS PROUVES DANS SEXE MASCULIN**
 - Diminution d'amplitude des pics de LH, de testostérone totale et libre
 - Effet du SAS : hypogonadisme central réversible par CPAP (contesté)
 - Inhibition LH FSH due à oestradiol ? (aromatase présente dans tissu adipeux)
 - Suppression de l'hypogonadisme central par inhibiteur de l'aromatase (Loves S, 2008)

Anomalies
Génétiques

**Anomalies
Acquises**
-Tumorales
-Autres:
M. Système
M. Infiltratives
M. Métaboliques
Iatrogènes
(Radiothérapie)



Anomalies
dus à causes
extérieures
à l'axe GnRH-
Gonadotrophines
causes réversibles (?)

HYPER-PRL

**CAUSES PSYCHO-
NUTRITIONNELLES**
- NeuroMédiateurs centraux
- Adipocyte
-- Autres

HYPERCORTISOLISME
Autres dysfonctions endocriniennes
Hyperoestrogénie exogène ou
tumorale

IATROGENES : médicaments
inhibiteurs de GnRH et/ou
Gonadotrophines

AMENORRHEE CENTRALE CAUSES IATROGENES

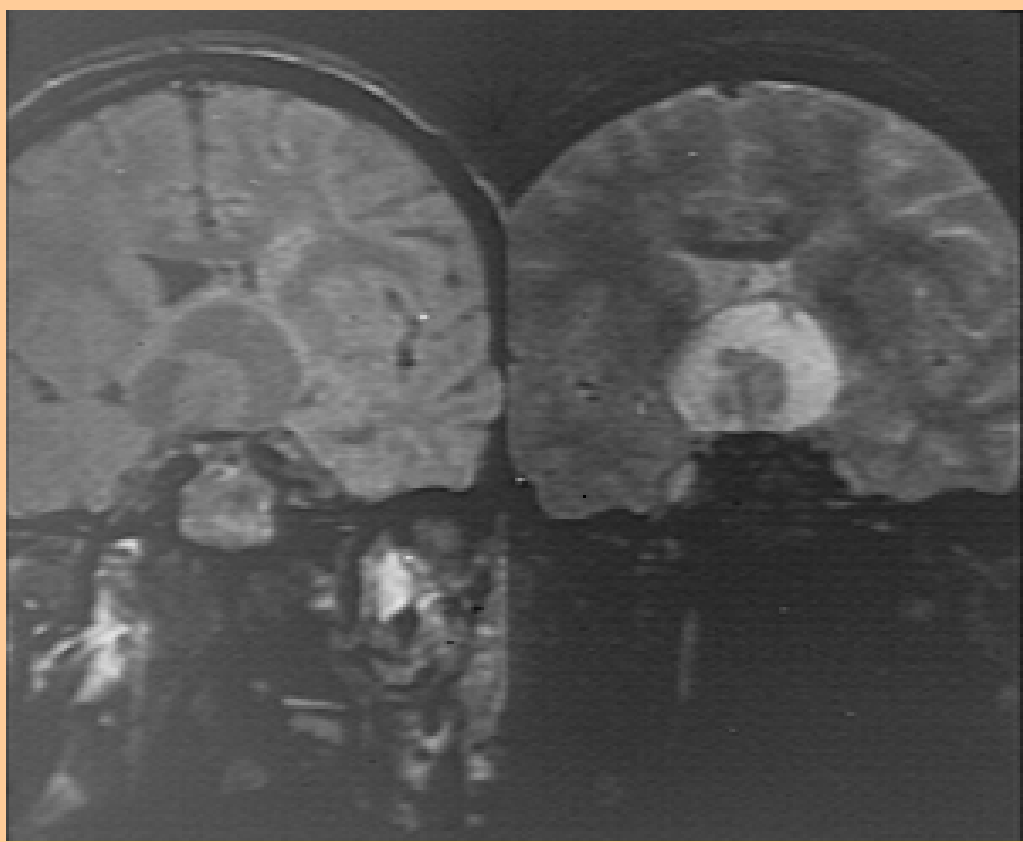
- **RADIOTHERAPIE**
 - **Pour Tumeurs ORL ou Tumeurs SNC ou Tumeurs hypothalamo-hypophysaires**
 - **Atteinte d'abord hypothalamique**
Cas corrigés par pompe LHRH
(Hall JE, J Clin Endocrinol Metab, 1994, 79, 1166-72)
 - **HyperPRL modérée fréquente**

AMENORRHEE CENTRALE CAUSES ORGANIQUES ACQUISES

- **VISIBLES A IRM :**
- **ADENOMES HYPOPHYSAIRES**
- **SI MACROADENOME (> 1 cm) :**
 - * **Syndrome Tumoral hypophysaire possible : céphalées, altération champ visuel**
 - * **Atteinte d'autres fonctions anté-hypophysaires possible : insuffisance somatotrope, thyrotrope, corticotrope (malaises, et/ou pâleur, et/ou dépilation axillo-pubienne)**
- **Cas particulier : Apoplexie Hypophysaire avec altération oculo-motrice et céphalées de façon très aigüe +/- insuffisance anté-hypophysaire aigüe**

AMENORRHEE CENTRALE CAUSES ORGANIQUES ACQUISES

- **VISIBLES A IRM**
- **AUTRES TUMEURS :**
- **Craniopharyngiome :**
 - **Tumeur kystique bénigne mais agressive et très difficile à extirper, développée à partir de résidus de la poche de Rathke**
 - **Contingent Kystique + Contingent Solide + calcifications (non constantes, non spécifiques)**
 - **Plus souvent Suprasellaire qu'intrasellaire**
 - **Syndrome tumoral, et/ou insuffisance anté et post-hypophysaire fréquents (DIABETE INSIPIDE), et /ou perturbations de perception de satiété et de de perception de soif possibles**



AMENORRHEE CENTRALE CAUSES ORGANIQUES ACQUISES

- **+/- VISIBLES A IRM**
- **Pathologies non tumorales : Granulomes**
 - **Sarcoïdose, Histiocytose X (cellule de Langerhans), autres (tuberculose..)**
 - **Rechercher signes périphériques**
 - **Biopsie**
- **Pathologie non tumorale : Hypophysite lymphocytaire**
 - **Aspects évolutifs particuliers**
 - **Contexte (dysimmunité, grossesse et post-partum...)**
 - **(Biopsie)**

AMENORRHEE CENTRALE

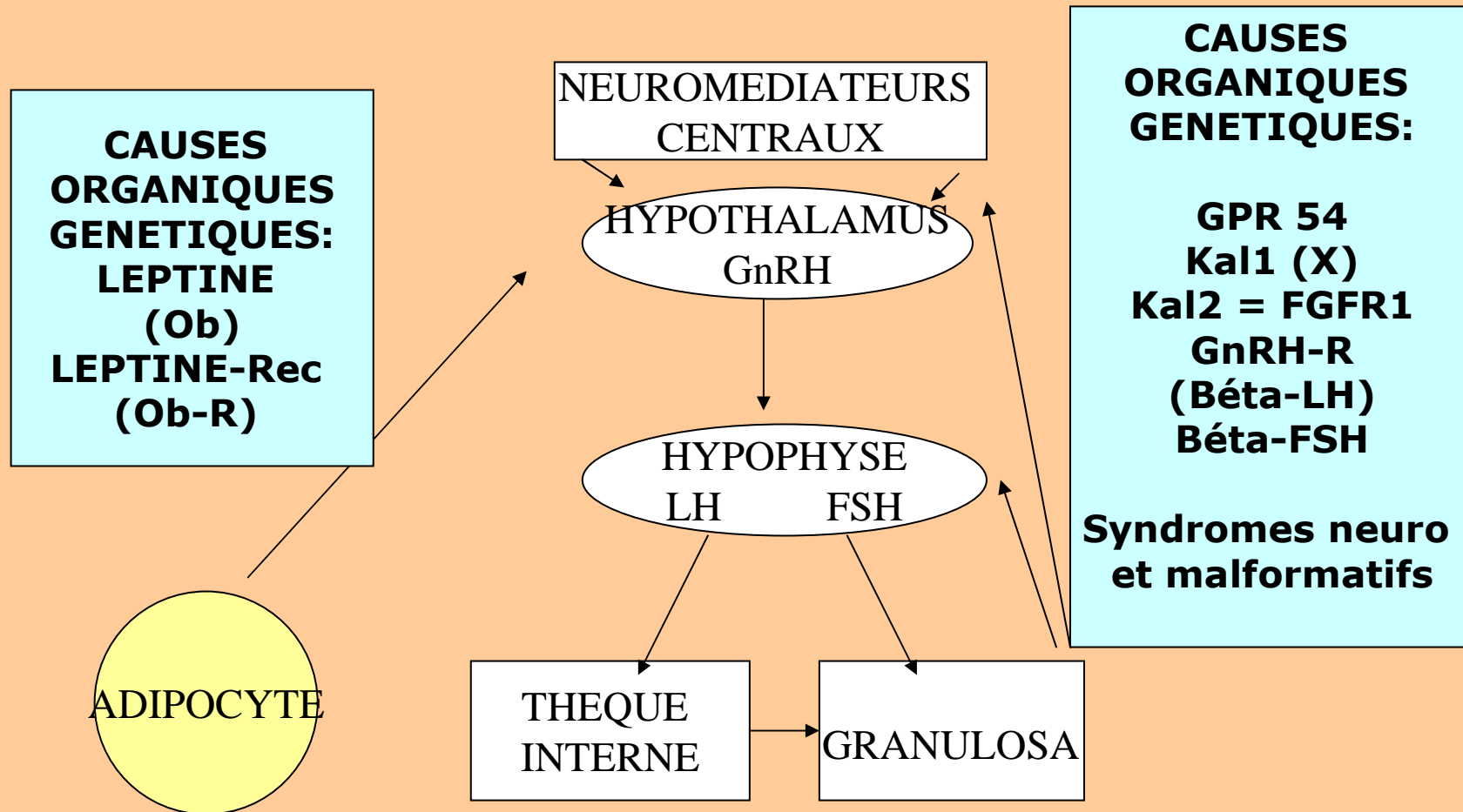
CAUSES ORGANIQUES ACQUISES

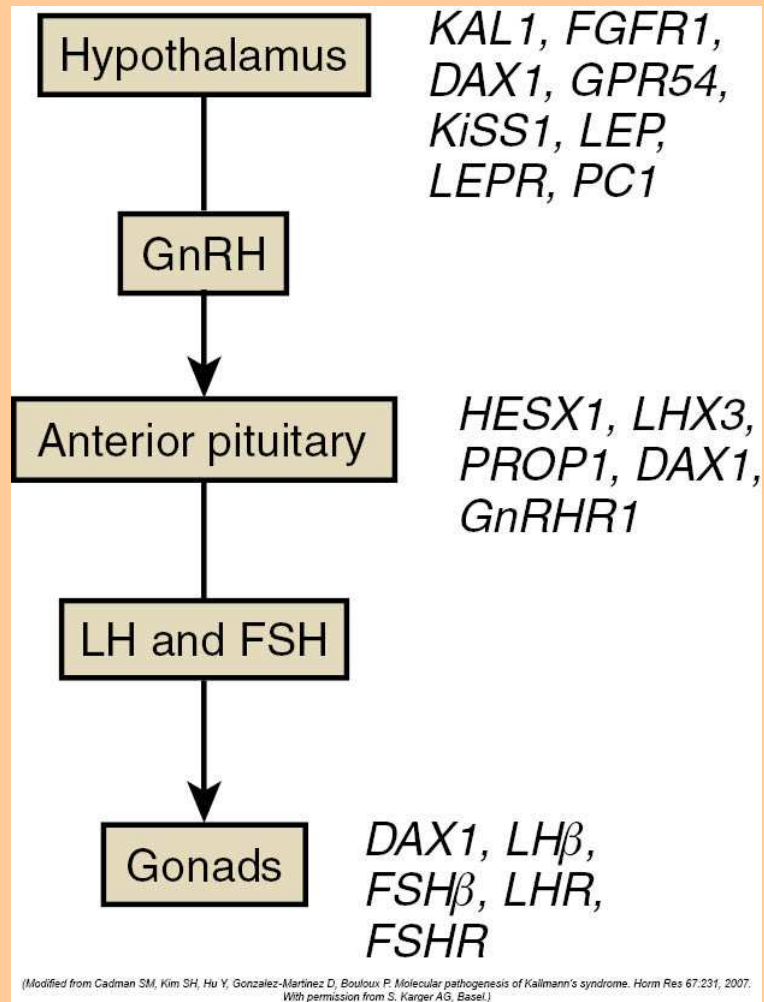
- **EVOQUEES PAR CONTEXTE ET ANTECEDENTS :**
- **(Séquelles de Radiothérapie)**
- **Syndrome de Sheehan**
 - **Nécrose anté-hypophysaire**
 - **Après accouchement hémorragique**
 - **Dû à ischémie (hypovolémie, choc, +/- troubles coagulation sur hypophyse hyperplasiée)**
 - **Absence de montée de lait et de retour de couches**
 - **Autres signes d'atteinte des fonctions hypophysaires**
- **Epilepsie temporale (droite)**
(Herzog AG, 2003, Herzog AG, 1993)
- **(Hémochromatose)**

AMENORRHEE CENTRALE

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

CAUSES ORGANIQUES GENETIQUES

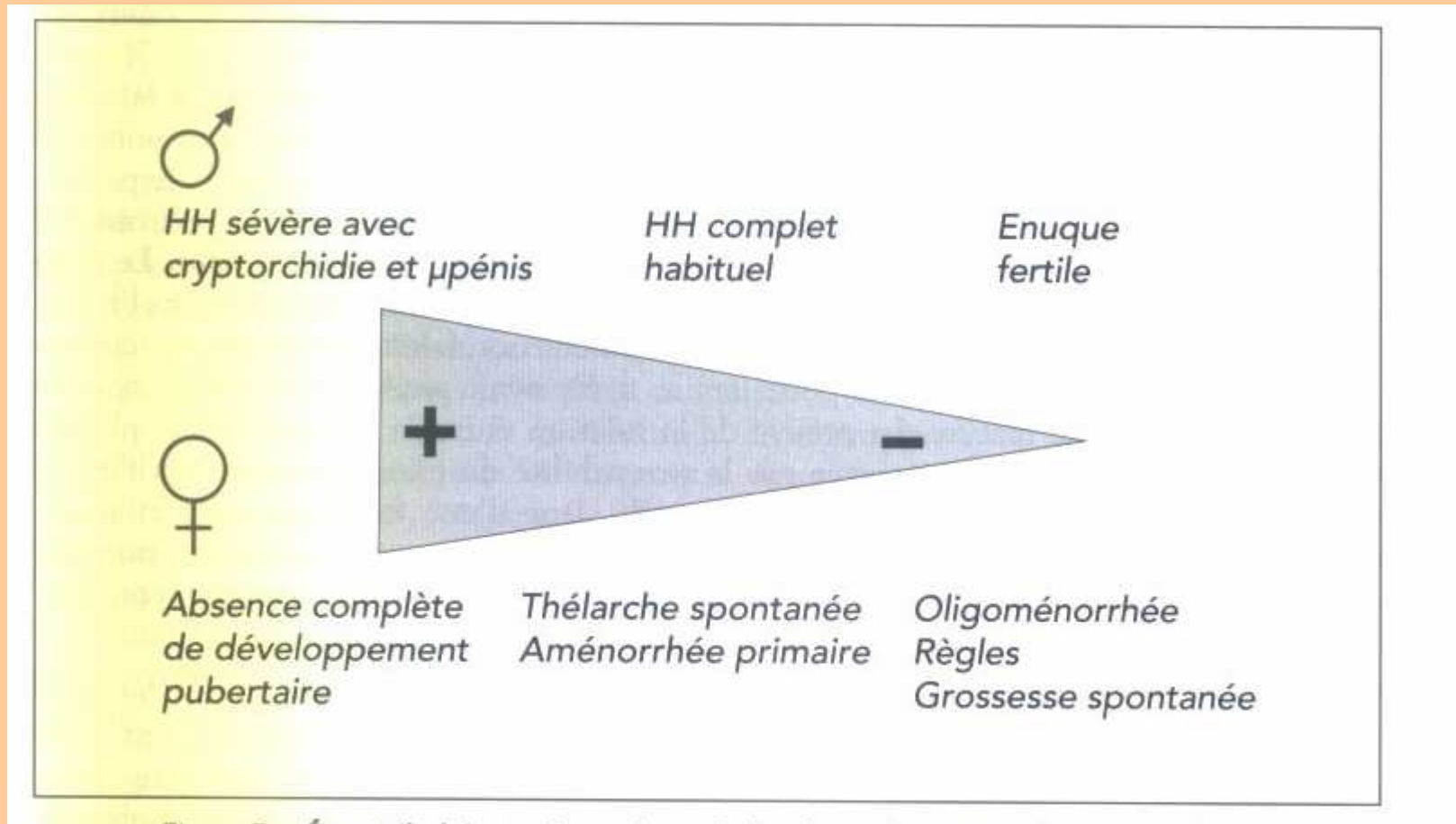




AMENORRHEE CENTRALE

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

CAUSES ORGANIQUES GENETIQUES



AMENORRHEE CENTRALE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE CAUSES ORGANIQUES GENETIQUES

- **AVEC OU SANS :**
 - ✓ **Anomalies cliniques associées**
 - **Autres atteintes endocriniennes (autres fonctions anté-hypophysaires)**
 - **Anomalies malformatives plus ou moins évidentes**
 - ***(Anomalies familiales à rechercher)***
 - ✓ **Anomalies neuro-radiologiques classiques associées**

**« AVEC » :
LES HYPOGONADISMES CENTRAUX
AVEC AUTRES ANOMALIES**

<p>DEFICIT PLURI HORMONAL HYPOPHYSAIRE POSSIBLE</p>	<p><u>PROP1</u> Déficit GH, PRL, TSH, LH, FSH, +/- ACTH Hypoplasie hypoph</p>	<p>LHX3 <u>Respecte ACTH</u> <u>Rachis Cervical Rigide</u></p>	<p>LHX4 Possible sd d' Interruption de la tige</p>	<p>HESX1 Possible Dysplasie septo-optique</p>
<p>OBESITE +RETARD MENTAL +MALFORM.</p>	<p><u>PRADER WILLI</u> Hypotonie Acromicrie, Petite Taille Strabisme, yeux en amande</p>	<p>BARDET BIEDL Poly-, Syn-dactylie Choriorétinite pigmentaire</p>	<p>BIEMOND Polydactylie Colobome de l'iris</p>	
<p>OBESITE</p>	<p><u>PROCONVERTASE1</u> Obésité Hypoglycémie ACTH basse, POMC élevée</p>	<p>LEPTINE <u>Obésité massive</u></p>	<p>RECEPTEUR DE LEPTINE <u>Obésité massive</u></p>	
<p>ANOMALIES NEUROLOGIQUES</p>	<p>LAURENCE MOON Paraplégie spastique Rétinite pigmentaire</p>	<p>Gordon HOLMES Ataxie cérébelleuse Hypogonadisme acquis (adulte)</p>	<p>BOUCHER NEUHAUSER Ataxie cérébelleuse Dégénérescence chorio-rétinienne</p>	<p>RICHARDS RUNDLE</p>
<p>ANOMALIES IRM CARACTERIST.</p>	<p>HYDROCEPHALIE STENOSE AQUEDUC DE SYLVIUS</p>	<p>DYSPLASIE SEPTO-OPTIQUE (De Morsier) Nanisme Mutation HESX1 possible</p>	<p>Syndrome d' « INTERRUPTION DE LA TIGE » Mutation LHX3 LHX4 possible</p>	

Syndrome CHARGE (gène CHD7) (8q12.1)	Mutations SOX 2 (facteur de transcription, devt œil, cerveau antérieur, hypothalamus-hypophyse)	Autres...
<u>Forme complète :</u> Coloboma Heart Defect Atresia Choanae Retarded growth Genital hypoplasia Ear anomalies		
<u>Formes frustes</u> chez patients diagnostiqués « syndrome de Kallmann » (Hypog hypoth +/- anosmie) <u>ANOMALIES OREILLES :</u> Surdit�e Oreilles dysmorphiques Hypoplasie canauxx semi-circulaires (Jongmans MC, 2009)	<u>Formes frustes avec</u> hypogonadisme hypothalamique <u>ANOMALIES OCULAIRES</u> Anophtalmie Microphthalmie Colobome (diag diff : CHARGE, Biemond)	

AMENORRHEE CENTRALE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE CAUSES ORGANIQUES GENETIQUES

- **AVEC DEFICITS PLURI-HYPOPHYSAIRES**
- **PROP1**
(Wu, Nat Genet, 1998, 18, 147, Mendonca BB, JCEM, 1999, 84, 942-945, Reynaud R, JCEM, 2006, 91, 3329-36)
 - **Autosomique récessif (malades = homozygotes ou doubles hétérozygotes) (5q35)**
 - **Déficit GH, PRL, TSH, LH, FSH, +/- ACTH**
 - **Impubérisme**
 - **Absence de réponse à GnRH, GHRH, TRH (Cause hypophysaire)**
 - **Hypoplasie hypophysaire à IRM (pas toujours d'emblée)**
 - **La plus fréquente des mutations retrouvées dans déficits plurihypophysaires (20/109 patients, Reynaud R, JCEM, 2006)**

AMENORRHEE CENTRALE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE CAUSES ORGANIQUES GENETIQUES

- **AVEC DEFICITS PLURI-HYPOPHYSAIRES**
 - **LHX3 (9q34)**
 - respecte ACTH
 - avec typiquement Limitation de Rotation de la Tête = Rachis Cervical Rigide
(Netchine I, Nat Genet, 2000, 25, 182-6)
 - **LHX4 (avec possible syndrome d'interruption de la tige pituitaire)**
(cf Reynaud R, JCEM, 2006, 91, 3329-36)
 - **HESX1 (3p21) (avec ou le plus souvent sans dysplasie septo-optique)**
(Mc Nay DE : mutation HESX1 < 1%)
 - ETC....

AMENORRHEE CENTRALE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE CAUSES ORGANIQUES GENETIQUES

- (Avec insuffisance surrénalienne périphérique : dans sexe masculin : DAX1, lié à X)
- **1 seul cas féminin** : (la mutation non sens de l'allèle paternel a été introduite dans l'allèle maternel par conversion génique spontanée précocément dans embryogénèse)

Brief Report

HYPOGONADOTROPIC
HYPOGONADISM IN A FEMALE
CAUSED BY AN X-LINKED RECESSIVE
MUTATION IN THE *DAX1* GENE

DEBORAH P. MERKE, M.D.,
TOSHIHIRO TAJIMA, M.D., PH.D.,
JEFFREY BARON, M.D., AND GORDON B. CUTLER, JR., M.D.

N Engl J Med, 1999, 340, 16, 1248-1252

AMENORRHEE CENTRALE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE CAUSES ORGANIQUES GENETIQUES

- **AVEC OBESITE**
- + **RETARD MENTAL**
- + **MALFORMATIONS**

- **PRADER WILLI**
- **BARDET BIEDL**
- **BIEMOND...**

- **Cf sites on line dont**
www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski/syndromes et [omim](#) ...
Et MedLine....

AMENORRHEE CENTRALE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE CAUSES ORGANIQUES GENETIQUES

PRADER WILLI	BARDET BIEDL	BIEMOND
Obésité	Obésité	Obésité
Retard mental, Hypotonie	Retard mental	Retard mental
Acromicrie et Petite Taille	Polydactylie, Syndactylie	Polydactylie
Strabisme, yeux en amande	Choriorétinite pigmentaire	Colobome de l'iris
Chr 15q11-13 paternel délété	BBS2 (Chr 16), BBS1	



Figure 1: Polydactyly

(Syndrome de Bardet Biedl)



Syndrome de Prader et Willi

Hypogonadism in females with Prader-Willi syndrome from infancy to adulthood: variable combinations of a primary gonadal defect and hypothalamic dysfunction

Eldar-Geva T et al. Eur J Endocrinol, 2010, 162, 377-384

Syndrome de Prader Willi :

- **Absence d'expression de gènes paternels 15q11-q13**
- **1/30 000 naissances**
- **2 sexes**
- **Hypotonie 1ère enfance**
- **Appetit insatiable et obésité + retard mental + dysmorphie**

- ❖ **Le déficit d'axe gonadotrope est très variable et on a même rapporté des grossesses (très rares)**
- ❖ **La plupart du temps au moins aménorrhée ou spanioménorrhée**
- ❖ **Anomalies centrales et/ou périphériques +++**

AMENORRHEE CENTRALE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE CAUSES ORGANIQUES GENETIQUES

- **AVEC OBESITE SANS RETARD MENTAL NI MALFORMATIONS**
- **MUTATION DE GENE DE LEPTINE (Gène Ob)**
(Strobel A, Nat Genet, 1998, 18, 1213-15)
- * **Autosomique récessif**
- * **1 Femme de 34 ans**
- * **Obésité massive sans retard mental**
- * **Aménorrhée primaire de type hypothalamique**
- * **Leptine sérique quasi-indétectable : 0,9 ng/ml**

AMENORRHEE CENTRALE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE CAUSES ORGANIQUES GENETIQUES

- **AVEC OBESITE SANS RETARD MENTAL NI MALFORMATIONS**
- **MUTATION DU GENE DU RECEPTEUR DE LA LEPTINE**
(Clement K, Nature, 1998, 392, 398-401)
- * **Anomalies modérées chez hétérozygotes, franches chez homozygotes**
- * **3 sœurs (fratrie de 9) avec Obésité Massive (BMI = 71, 65 et 52), Pas de retard mental**
- * **Aménorrhée Primaire et Impubérisme par hypogonadisme hypothalamique, + déficits partiels en GH et TSH**
- * **Leptine sérique très élevée = 500 ng/ml (NB : leptine max observée chez les obèses = 180 ng/ml)**

Cas Clinique

Patiente de 17 ans

53 kg, 150 cm

Mère 158 cm, Père 168 cm

Ménarche 14 ans

Puis Aménorrhée secondaire sensible à progestérone

S4 P4, Pas d'anomalie par ailleurs

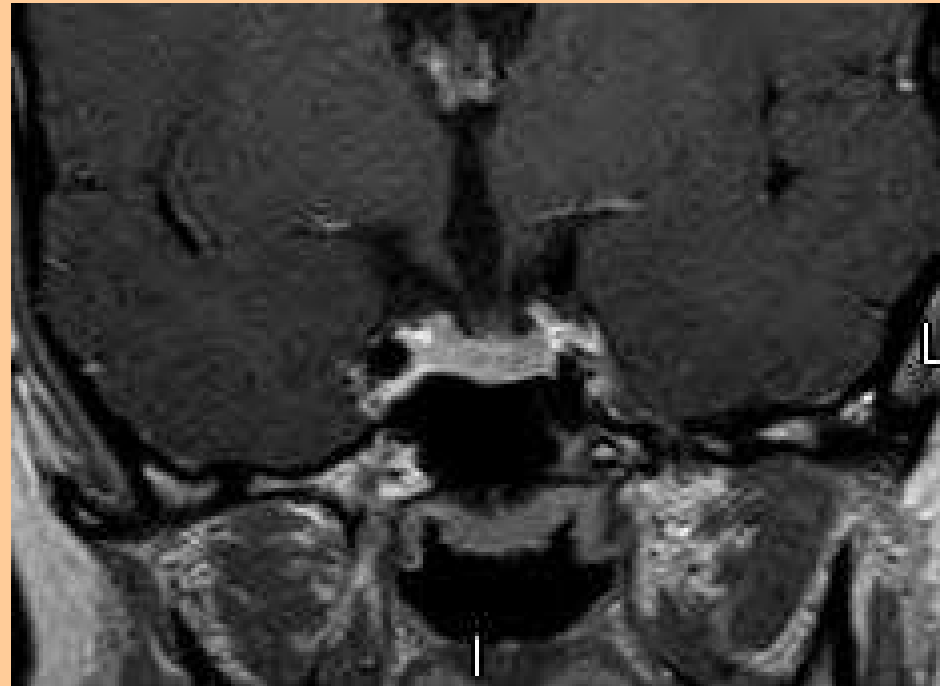
LH 7,9 U/l; FSH 6,5 U/l; Oestradiol 67 pg/ml

PRL 5 ng/ml

Testostérone 29 ng/dl

Reste du bilan normal sauf IGF1 = 263 ng/ml, N de 267 à 470

Echographie pelvienne : Ovaires normaux, « plusieurs follicules »





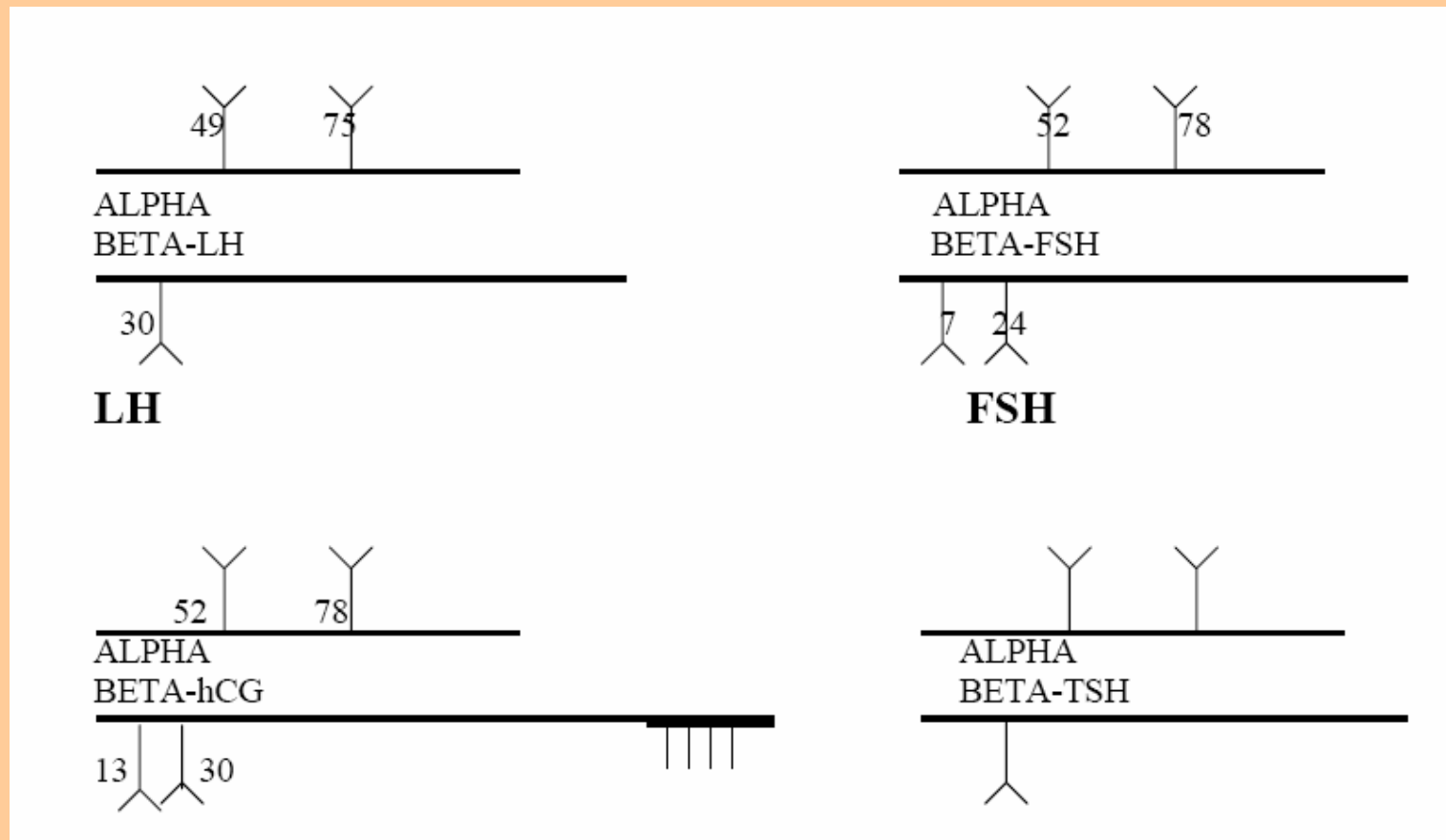
AMENORRHEE CENTRALE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE CAUSES ORGANIQUES GENETIQUES

- **ANOMALIES VISIBLES CLASSIQUES A IRM HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE**
 - **Hydrocéphalies congénitales : Sténose d'aqueduc de Sylvius...**
 - **Dysplasie septo-optique (de De Morsier) :**
 - * agénésie du septum lucidum
 - * atrophie optique congénitale
 - * nanisme et hypogonadisme hypothalamique
 - * mutation HesX1 dans certains cas (cf cas particulier de Cohen RN, JCEM, 2003, 88, 4832-9)
 - **Autres malformations de région hypothalamo-hypophysaires : « Syndrome d'interruption de la tige pituitaire » (mutation LHX4 LHX3 dans certains cas), ...**

« SANS » :
LES HYPOGONADISMES CENTRAUX
SANS ANOMALIE EVIDENTE ASSOCIEE
ou AVEC ANOSMIE (Sd de KALLMANN)

A) JAMAIS d'ANOSMIE ou d'HYPOSMIE

FONCTION GONADOTROPE HYPOPHYSAIRE : STRUCTURE DES GONADOTROPHINES



AMENORRHEE CENTRALE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE CAUSES ORGANIQUES GENETIQUES

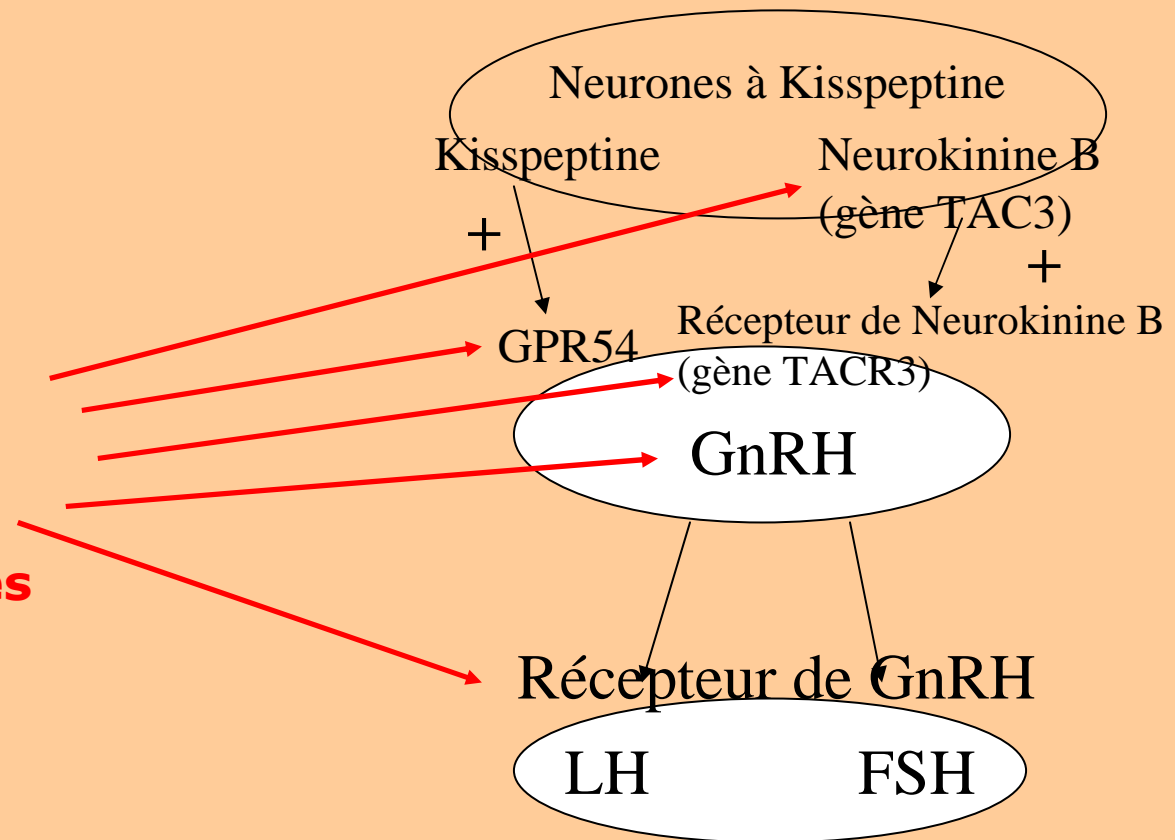
- **HYPOGONADISME CENTRAUX ISOLES**
- **Mutation inactivatrice de Béta FSH**
(Matthews CH, 1993, et 1997; Layman LC, 1997)
- **Aménorrhée primaire et Absence de devt mammaire**
(homozygotes ou doubles hétérozygotes composites);
Mère hétérozygote avec hypofertilité et irrégularités menstruelles
- **FSH indétectable non stimulable par GnRH**
LH élevée, Oestradiol très bas
- **Grossesse après Trt par FSH (de 14 jours)**
- ***NB : Un diagnostic différentiel exceptionnel : pseudo-déficit isolé en FSH par sécrétion d'inhibine B par tumeur de granulosa (Krishnan A, Hum Reprod, 2003, 18, 502-5)***

AMENORRHEE CENTRALE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE CAUSES ORGANIQUES GENETIQUES

- **HYPOGONADISME CENTRAUX ISOLES**
- **Mutation inactivatrice de Béta LH :**
pas de véritable hypogonadisme, mais anovulation
(Arnhold IJ et al, Horm Res, 2009, 71, 75-82)
- **Ménarche normale ou tardive**
- **Oligo-Aménorrhée et infertilité primaire**
- **Ovulation impossible spontanément**
- **LH très basse, FSH normale ou modérément élevée**
- **Utérus normal ou petit**
- **Ovaires normaux ou pseudo SOPK sans hyperandrogénie**
- **Trt possible par hCG**

FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE

**MUTATIONS
INACTIVATRICES
à l'origine
d'Hypogonadismes
Hypothalamiques
Isolés
Sans anosmie**



<i>GNRHR</i>	1997 ⁵⁰	Candidate gene sequencing	nIHH	AR oligogenic	No accessory features
<i>GNRH1</i>	2009 ^{52, 53}	Candidate gene sequencing	nIHH	AR AD?	No accessory features
<i>KISS1R</i>	2003 ^{58, 59}	Linkage Mapping	nIHH	AR	No accessory features
<i>TAC3</i>	2009 ⁸¹	Linkage Mapping	nIHH	AR	Only 2 patients described to date, both with mild learning disability
<i>TACR3</i>	2009 ⁸¹	Linkage Mapping	nIHH	AR	No accessory features

Semple RK & Topaloglu AK, Clin Endocrinol (accepted article)

AMENORRHEE CENTRALE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE CAUSES ORGANIQUES GENETIQUES

- **HYPOGONADISMES
HYPOGONADOTROPHINIQUES ISOLES**
- **Mutation inactivatrice de GPR 54**
(De Roux N, PNAS, 2003, 100, 10972-6)
(Seminara SB, NEJM, 2003, 349, 1614-27)
- **19p13**
- **Autosomique récessif : patients = homozygotes ou doubles hétérozygotes composites**
- **Déficit de libération de GnRH**
- **Phénotype variable au sein d'une même famille : HH avec impubérisme ou insuff gonadotrope partielle et retard pubertaire (cf Tenenbaum-Rakover Y et al., J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92, 1137-1144)**

AMENORRHEE CENTRALE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE CAUSES ORGANIQUES GENETIQUES

- **HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPHINIQUES ISOLES**
- **Mutation inactivatrice Récepteur de GnRH (Doubles hétérozygotes composites ou Homozygotes) (4q21)**
 - **Phénotype très variable d'un cas à l'autre suivant mutations et degré d'inactivation de la fonction du récepteur de GnRH**
 - * **1er cas (De Roux N, N Engl J Med, 1997, 337, 1597): 1 femme de 37 ans avec thèlarche à 14 ans, ménarche à 18 ans, puis aménorrhée primo-secondaire par hypogonadisme hypothalamique**
 - * **Autres cas : D'impubérisme à Ovulation possible (grossesse spontanée, cf Dewailly D, Fertil Steril, 2002, 77, 1288-91)**
 - * **Trt d'infertilité par Gonadotrophines, mais GnrH pulsatile (voire abstention...) possible si déficit de fonction très modéré**

Isolated Familial Hypogonadotropic Hypogonadism and a *GNRH1* Mutation

Jérôme Bouligand, Pharm.D., Ph.D., Cristina Ghervan, M.D., Ph.D.,
Javier A. Tello, Ph.D., Sylvie Brailly-Tabard, Pharm.D., Sylvie Salenave, M.D.,
Philippe Chanson, M.D., Marc Lombès, M.D., Ph.D., Robert P. Millar, Ph.D.,
Anne Guiochon-Mantel, M.D., Ph.D., and Jacques Young, M.D., Ph.D.

N ENGL J MED 360;26 NEJM.ORG JUNE 25, 2009

SUMMARY

We investigated whether mutations in the gene encoding gonadotropin-releasing hormone 1 (*GNRH1*) might be responsible for idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH) in humans. We identified a homozygous *GNRH1* frameshift mutation, an insertion of an adenine at nucleotide position 18 (c.18-19insA), in the sequence encoding the N-terminal region of the signal peptide-containing protein precursor of gonadotropin-releasing hormone (prepro-GnRH) in a teenage brother and sister, who had normosmic IHH. Their unaffected parents and a sibling who was tested were heterozygous. This mutation results in an aberrant peptide lacking the conserved GnRH decapeptide sequence, as shown by the absence of immunoreactive GnRH when expressed in vitro. This isolated autosomal recessive GnRH deficiency, reversed by pulsatile GnRH administration, shows the pivotal role of GnRH in human reproduction.

B) POSSIBLE ANOSMIE ou HYPOSMIE

MIGRATION EMBRYONNAIRE DES NEURONES A GnRH

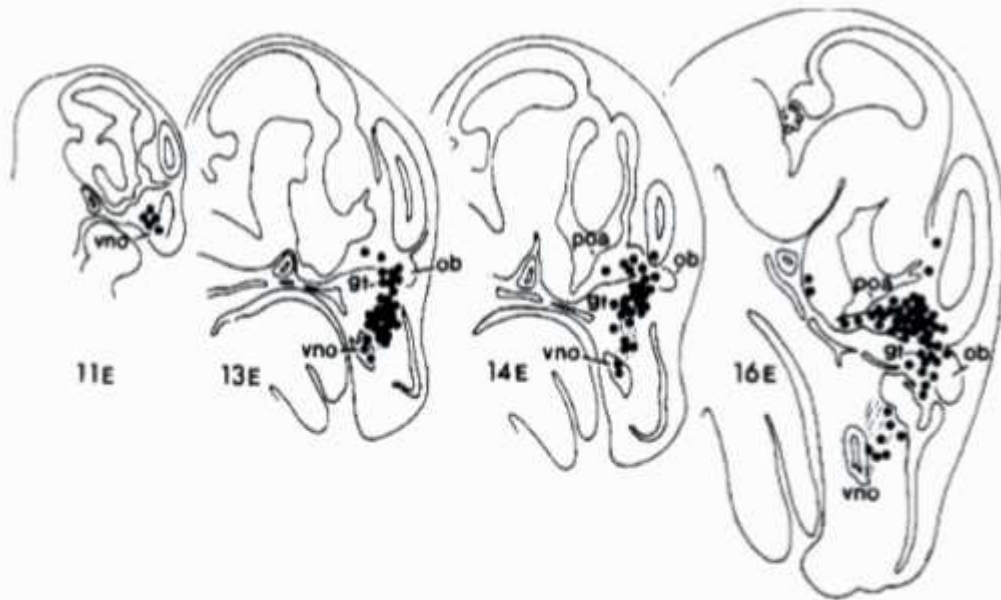


Figure 2. Migration des neurones à GnRH pendant la vie embryonnaire chez la souris à partir de la placode olfactive. Chez les patients atteints d'un syndrome de Kallmann lié à l'X, la migration des neurones à GnRH vers l'hypothalamus médio-basal n'a pas lieu ce qui explique l'hypogonadisme hypogonadotrophique. De même l'absence de migration de certaines terminaisons olfactives rend compte de l'anosmie associée.

Mutations de protéines intervenant dans migration :

Hypogonadisme Hypothalamique

Et/ou Anosmie

Et/ou autres anomalies

(= Sd de Kallmann ou hypogonadisme hypothalamique apparemment isolé)

AMENORRHEE CENTRALE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE CAUSES ORGANIQUES GENETIQUES

- **AVEC ANOSMIE OU HYPOSMIE = SYNDROME DE KALLMANN (KALLMANN-DE MORSIER)**
 - **1/5000 H, 1/25000 F**
 - **Apparemment sporadique**
 - **ou Lié à X (gène Kal-1) code pour Anosmine**
 - **ou Autosomique dominant (Kal-2, FGFR1) (Dode C, Nat Genet, 2003, 33, 463-5)**
 - **ou Autosomique récessif**



Figure 2.
*IRM des bulbes olfactifs (BO).
A gauche BO chez un sujet normal.
A droite absence de BO chez un malade
atteint d'un syndrome de Kallmann.*

AMENORRHEE CENTRALE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE CAUSES ORGANIQUES GENETIQUES

- **AVEC ANOSMIE OU HYPOSMIE = SYNDROME DE KALLMANN (KALLMANN-DE MORSIER)**
- **Intensité Variable dans certaines étiologies**
Hypogonadisme hypothalamique plus ou moins complet
- **En principe Définitif, mais Rétrocédant spontanément dans certains cas**

(cf Quinton A, Clin Endocrinol, 1999, 50, 481-485 : 5 cas d'hypogonadisme hypothalamique (avec anosmie) corrigé spontanément dont 1 familial, 2 avec atrophie prouvée des bulbes olfactifs, aucun avec cryptorchidie)

(cf Pitteloud N, JCEM, 2005, 90, 1317-1322 : FGFR1 (Kal2) : 1 patient avec hypog hypoth réversible, mère avec puberté tardive, gd-père maternel avec anosmie)

(cf Raivio T et al., N Engl J Med, 2007, 357, 863-873)

AMENORRHEE CENTRALE

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

CAUSES ORGANIQUES GENETIQUES

- **KAL-1**
 - Xp22.3
 - Cas « sporadiques » rares
 - * **Agénésie rénale : 30%**
 - Malfo génitales : Oui
 - **Mouvements en miroir: 75%**
 - Fente labiale ou palatine : Non ? (palais ogival)
 - Agénésies dentaires : ?
 - Surdité de perception: Rare
 - Ptosis Rare
 - Agénésie du cartilage nasal: Non

 - **ANOMALIES SOUVENT FRANCHES**
 - **ANOSMIE PRESENTE**
- **KAL-2 (FGFR1)**
 - 8p11.2
 - Cas « sporadiques » fréquents
 - Agénésie rénale : Non
 - Malfo génitales : ?
 - Mouvements en miroir: rares
 - * **Fente labiale ou palatine : Oui**
 - * **Agénésies dentaires : Oui**
 - Surdité de perception: Rare
 - Ptosis : ?
 - Ag n sie du cartilage nasal: Oui

 - **ANOMALIES MOINS FRANCHES**
 - **ANOSMIE PAS TOUJOURS PRESENTE**

Kallmann Syndrome		Normosmic Hypogonadotrophic Hypogonadism	
<i>KAL1</i>	10-20%	<i>GNRHR</i>	10- 40%
<i>FGFR1</i>	10%	<i>GNRH1</i>	<1%
<i>FGF8</i>	<2%	<i>TACR3</i>	?*
<i>PROKR2</i>	5%	<i>TAC3</i>	?*
<i>PROK2</i>	2.5%	<i>KISS1R</i>	<3%
<i>CHD7</i>	5% [#]	<i>PROKR2</i>	1%
<i>NELF</i>	1%	<i>PROK2</i>	1%
		<i>FGFR1</i>	3%
		<i>FGF8</i>	<2%
		<i>CHD7</i>	5% [#]
Unknown HH (KS+nIHH)		70%	

Semple RK & Topaloglu AK, Clin Endocrinol (accepted article)

Gene	Year linked to human HH	Mode of Discovery	Phenotypes	Inheritance	Comment
<i>KAL1</i> (Anosmine) Formes complètes	1991 ⁸⁻¹⁰	Deletion and Linkage mapping	KS	X-linked R	70% synkinesia 30% unilateral renal agenesis
<i>FGFR1</i> Formes incomplètes possibles	2003 ¹⁹	Deletion mapping	KS nIHH	AD (AR) oligogenic	30% Cleft lip/palate common
<u><i>FGF8</i></u> Possible forme « adult-onset »	2008 ²⁵	Candidate gene sequencing	KS nIHH	AD (AR) oligogenic	Cleft lip/palate relatively common
<i>PROK2</i>	2006 ³³	Candidate gene sequencing	KS nIHH	AR AD oligogenic	Weak reported association with epilepsy, sleep disorder, synkinesia Fibrous dysplasia Obesity
<i>PROKR2</i>	2006 ³³	Candidate gene sequencing	KS nIHH	AR AD oligogenic	
<i>NELF</i>	2004 ³⁹	Candidate gene sequencing	KS	AD? oligogenic?	
<i>CHD7</i> Anomalies oreilles	2004 ³⁷	Candidate gene sequencing	CHARGE syn KS	AD	Deafness and semicircular canal hypoplasia common

Semple RK & Topaloglu AK, Clin Endocrinol (accepted article)

Gene 1	Gene 2	Range of phenotypes in kindred	Reference
<i>PROK2</i>	<i>PROKR2</i>	KS (both)	Cole <i>et al</i> , 2008 ³⁵
<i>FGFR1</i>	<i>NELF</i>	KS+midline defects (both) KS (FGFR1) Midline defects (FGFR1) Duane syndrome (NELF)	Pitteloud <i>et al</i> , 2007 ⁴⁰
<i>GNRHR</i>	<i>FGFR1</i>	nIHH(both) delayed puberty (FGFR1) normal (FGFR1) (GNRHR hom)	Pitteloud <i>et al</i> , 2007 ⁴⁰
<i>FGF8</i>	<i>FGFR1</i>	nIHH (both) delayed puberty (FGFR1)	Falardeau <i>et al</i> , 2008 ²⁵
<i>KAL1</i>	<i>PROKR2</i>	KS (both)	Canto <i>et al</i> , 2009 ⁸⁸

Table 2: Examples of digenic interactions in hypogonadotropic hypogonadism.

Semple RK & Topaloglu AK, Clin Endocrinol (accepted article)

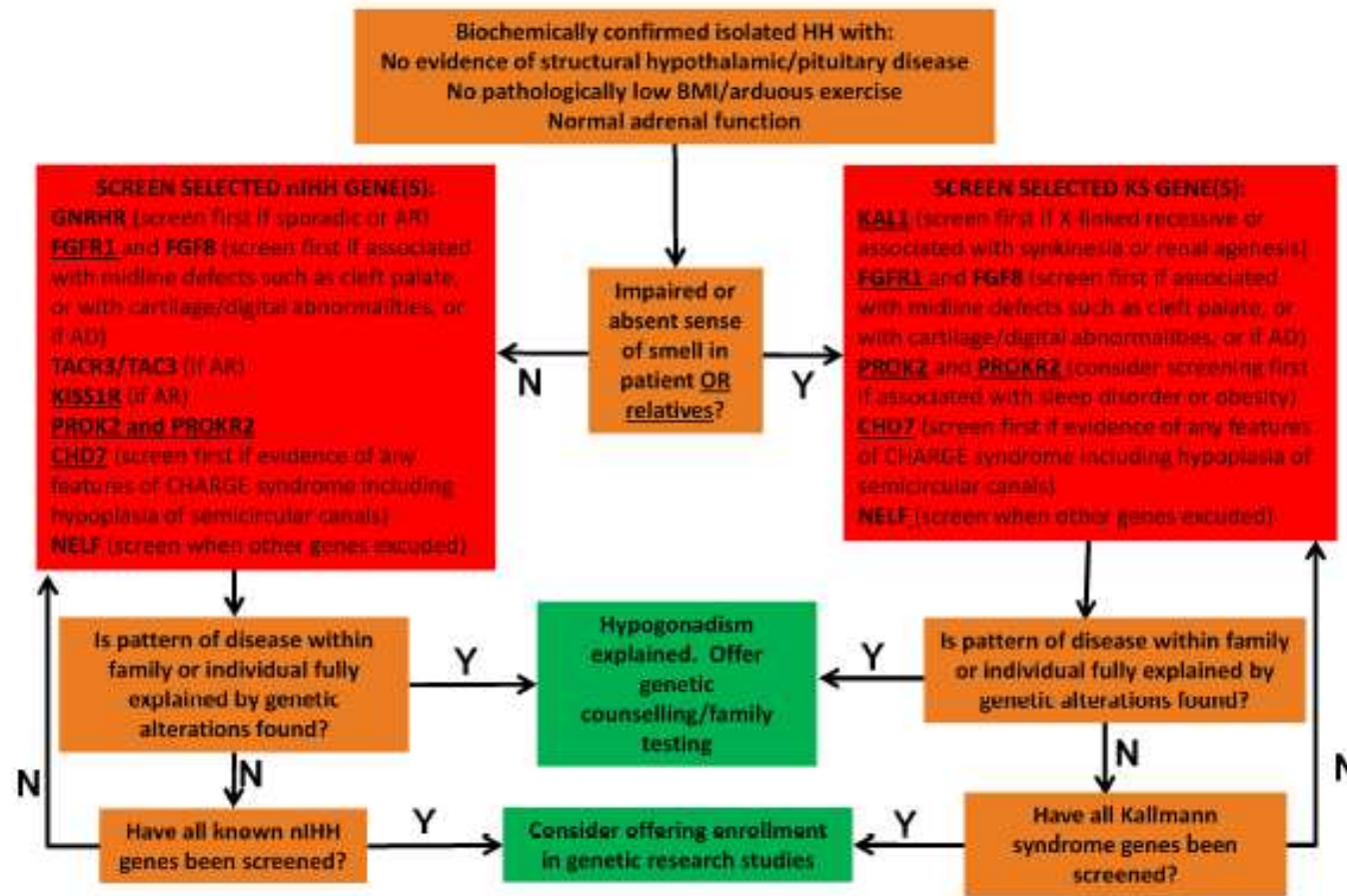
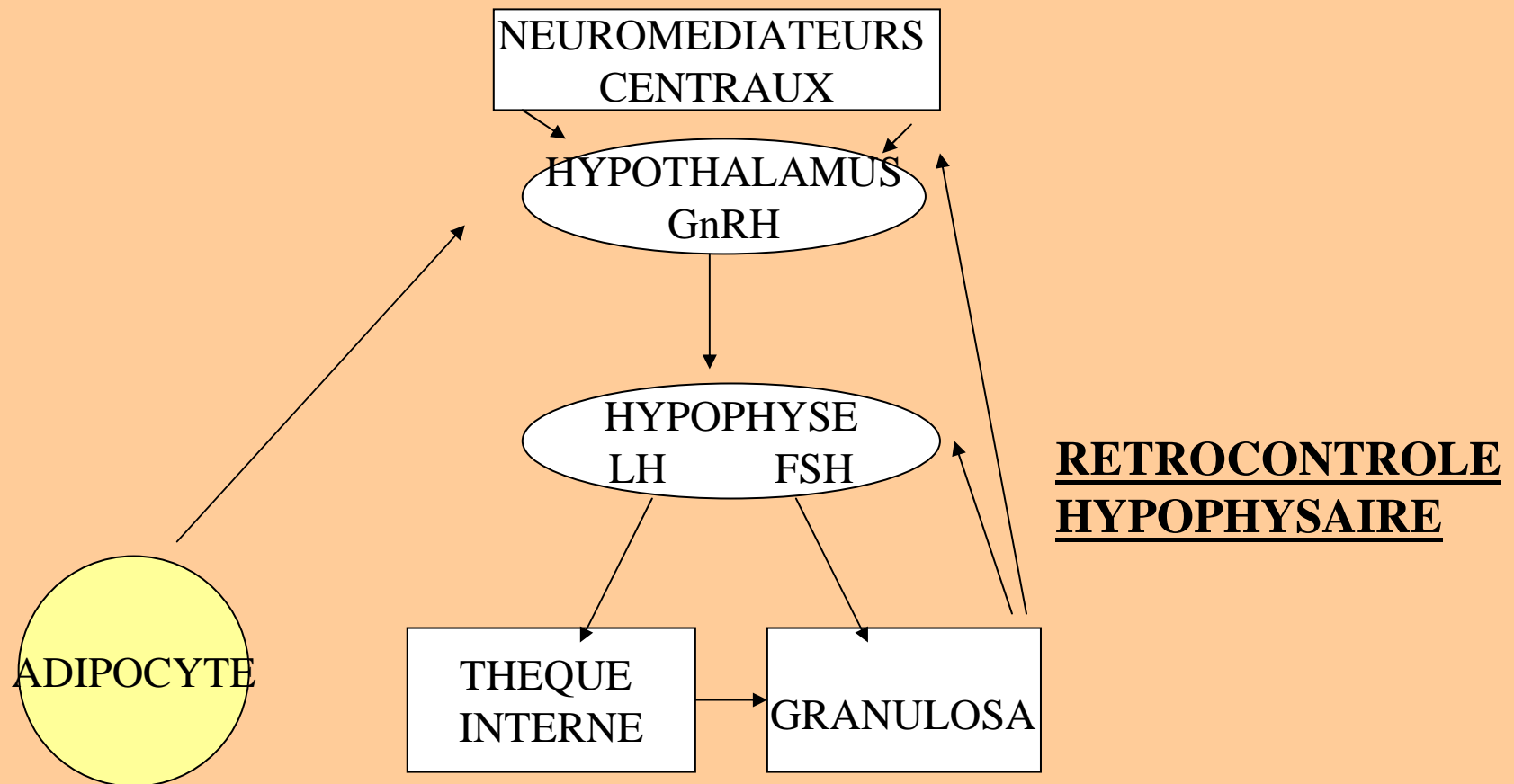


Figure 1

Semple RK & Topaloglu AK, Clin Endocrinol (accepted article)

AMENORRHEE CENTRALE TRAITEMENT PAR GnRH PULSATILE



AMENORRHEE CENTRALE TRAITEMENT PAR GnRH PULSATILE

<u>Martin, JCEM, 1993</u>	Pompe GnRH	Gonadotrophines
Effectif	41	30
Cycles	118	111
Ovulations/cycle	93%	97%
Cycles nécessaires pour grossesse	2,9	3,7
Taux cumulé de grossesses pour 6 cycles	96%	72%

AMENORRHEE CENTRALE TRAITEMENT PAR GnRH PULSATILE

<u>Martin, JCEM, 1993</u>	Pompe GnRH	Gonadotrophines
Effectif	41	30
Cycles	118	111
Grossesses multiples	8,3% (uniquement gémellaires)	14,8%
>2 follicules dominants	18,9%	47,9%
>3 follicules dominants	5,4%	16,6%

AMENORRHEE CENTRALE TRAITEMENT PAR GnRH PULSATILE

- **Intérêt pompe GnRH dans aménorrhée hypothalamique pour induction ovulation**
- **Intérêt +++ si aspect d'ovaires « multifolliculaires » (risque de dévt folliculaire multiple ++++ avec gonadotrophines)**
- **Si échec à induction ovulation avec pompe GnRH : gonadotrophines**
- **Pas d'induction d'ovulation si trouble du comportement alimentaire non contrôlé**

AMENORRHEE HYPOTHALAMO- HYPOPHYSAIRE : CONCLUSIONS

- Diagnostic positif et diagnostic de sévérité
 - Reconnaître aménorrhée de cause centrale
 - Reconnaître hypooestrogénie et ses conséquences (avec ostéoporose)
- Diagnostic de cause
 - Rechercher signes associés (hypophysaires et autres), antécédents personnels et familiaux
 - Reconnaître la pathologie pour prise en charge de totalité du problème
- Traitement substitutif, et traitement par stimulation si désir de grossesse (GnRH pulsatile, gonadotrophines)