



Hypogonadisme hypogonadotrope

Hypogonadotropic hypogonadism

قصور القنذية لنقص موجهاات القند

N. Iraqi, F. Boufars, G. Belmejdoub

الملخص : يعرف قصور القنذية لنقص موجهاات القند بأنه قصور في تركيب الموجهاات القندي LH and FHS وهذا النقص قد يكون وراثيا أو مكتسبا. القصور القندي الوراثي قد يكون مصحوبا بخشام كما في متلازمة Kallmann أو بدون خشام وفي هذه الحالة يدخل ضمن مجموعة القصور القنذية لنقص موجهاات القند الغامض والذي يحدث نتيجة شذوذ التنظيم المحوري لموجهاات القند كما أنه قد يكون متلازما بالقصور بالغدة النخامية الأمامية أو قصور للغدة الصماء أو متلازمات أخرى. أما النوع الآخر المكتسب فيكون غالبا ناتجا عن أورام نخامية وخاصة الأورام البرولاكتينية كما أننا يجب أن لا ننسى الأسباب الأخرى مثل العمليات الارتشاحية والأمراض المختزنة والنوع الوظيفي الأكثر انتشارا لقصور القنذية لنقص موجهاات القند يكون متبوعا لنقص غذائي. ويعتبر الفحص بالرنين المغناطيسي هو المفتاح الأمثل لكشف مسببات هذا المرض. كما أن العلاج الاستعاضوي يقوم بدور فعال للحصول على تطور بلوغي طبيعي ومنع نكوص الصفات الجنسية الثانوية وتحسين الحياة الجنسية مع ضمان الابتداء العظمي. ويعالج العقم لدى الجنسين تبعا لنسبة ودرجة النقص باستعمال خافق GnRH أو عن طريق موجهاات القند. ونظرا لأن هذا المرض يصيب كلا من الرجال والنساء يؤكد الباحث هنا على أهمية اتباع خطوات تشخيصية دقيقة ورعاية علاجية ملائمة لتبيان أسبابه كما يؤكد على أهمية النتائج المتقدمة للجزيئات الحيوية.

الكلمات الأساسية : قصور القنذية لنقص موجهاات القند .

Résumé : Il est défini par une synthèse insuffisante des gonadotrophines (LH et FSH) retentissant sur la fonction gonadique. Il peut être congénital ou acquis. Les déficits gonadotropes congénitaux peuvent être isolés avec anosmie définissant le syndrome de Kallmann, ou sans anosmie et sont classés alors parmi les hypogonadismes hypogonadotropiques dits idiopathiques par anomalie de régulation de l'axe gonadotrope. Le déficit gonadotrope peut être aussi combiné à d'autres insuffisances antéhypophysaires ou à des associations endocriniennes ou syndromiques. Les hypogonadismes hypogonadotropes acquis sont le plus souvent dus aux adénomes hypophysaires, en particulier les prolactinomes, sans oublier les autres étiologies telles les processus infiltratifs ou les maladies de surcharge. Enfin, les hypogonadismes hypogonadotropes acquis fonctionnels sont le plus souvent la conséquence d'un déficit nutritionnel. L'Imagerie par résonance magnétique (IRM) hypothalamo-hypophysaire est l'examen clé de l'exploration étiologique des déficits gonadotropes. Le traitement est substitutif dans le but, selon l'âge de diagnostic, de permettre le développement pubertaire normal, d'empêcher la régression des caractères sexuels secondaires et de promouvoir une vie sexuelle normale tout en assurant l'anabolisme osseux. Quant à l'infertilité, elle est corrigée, dans les deux sexes, selon l'origine et l'importance du déficit, par l'administration pulsatile de GnRH ou par les gonadotrophines. En considérant les hypogonadismes hypogonadotropes aussi bien chez l'homme que chez la femme, les auteurs soulignent l'intérêt d'une démarche diagnostique précise et d'une prise en charge thérapeutique adéquate de ces hypogonadismes tout en exposant leurs étiologies et les avancées récentes en biologie moléculaire.

Mots clés : Hypogonadisme hypogonadotrope;

Abstract : Hypogonadotropic hypogonadism is defined by a reduction in the steroid hormone synthesis and secretion due to low LH and FSH secretion. It may be congenital or acquired. Gonadotropic defects birth can be isolated with anosmia defining the Kallmann syndrome, or without anosmia and are then classified as idiopathic hypogonadism so-called hypogonadotropic by the regulation of the axis anomaly gonadotropic. The gonadotropic defect can also be combined with other endocrine system defects or be part of a complex syndrome. The acquired hypogonadotropic hypogonadism are most often due to pituitary adenomas (particularly prolactinomes) without forgetting the other causes such as the infiltrative process or the storage diseases. Finally, the functional acquired hypogonadotropic hypogonadism is more often a consequence of a nutritional deficit. The magnetic resonance imaging MRI scanning of the pituitary gland is the key etiological exploration examination of gonadotropic defects. The treatment, Depending on the age of diagnosis, is a substitute in order to allow the normal pubertal development, prevent secondary sexual character regression, and to promote normal sexual life while ensuring the bony anabolism. As to the infertility, it is corrected in both sexes, according to the origin and the importance of the deficit, by the administration pulsate GnRH or by the gonadotropins. Considering hypogonadotropic hypogonadism for both man and woman, the authors underline the importance of a precise diagnostic step and an adequate therapeutic support of these hypogonadisms while exposing their etiologies and recent findings in molecular biology.

Keywords : hypogonadotropic hypogonadism; Diagnosis;

Tiré à part : N. Iraqi : Service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques hôpital Mohamed V - CHU de Rabat - Maroc.

Introduction

L'hypogonadisme est défini par une insuffisance gonadique se manifestant par un déficit en gamétogenèse et/ou en hormones sexuelles. Confirmé biologiquement, le dosage des gonadotrophines LH et FSH permet de rattacher la défaillance gonadique à une anomalie hypothalamohypophysaire lorsque ces hormones hypophysaires sont basses. Le déficit en gonadotrophines peut être isolé avec ou sans troubles de l'olfaction, ou s'inscrire dans des tableaux d'insuffisance antéhypophysaire, d'associations endocriniennes ou de syndromes qu'il faut systématiquement rechercher. Il peut être congénital ou résulter d'une maladie acquise avant ou après l'âge de la puberté. L'origine du déficit gonadotrope peut être primitivement hypophysaire ou secondaire à une anomalie de la sécrétion hypothalamique de GnRH. Dans les deux sexes, le traitement substitutif empêche l'évolution naturelle vers l'ostéoporose. En cas de désir de fertilité, un traitement par pompe à GnRH ou par gonadotrophines peut être entrepris.

Circonstances de découverte

L'hypogonadisme, de la naissance à l'âge adulte, peut correspondre à divers aspects cliniques selon le moment et la sévérité du déficit hormonal [7].

Dans l'enfance, l'hypogonadisme est évoqué, chez le garçon, devant un micropénis associé ou non à une cryptorchidie uni- ou bilatérale [2, 3, 6, 7]. En revanche, il passe inaperçu chez un enfant de sexe féminin [2, 4].

A la puberté, le tableau dans les deux sexes, est celui d'un impubérisme [2, 3, 6, 7]. Lorsque le diagnostic est tardif, une pilosité pubienne peut apparaître, secondaire à la conversion tissulaire des androgènes surrénaliens en testostérone qui peut faire croire, à tort, à un développement pubertaire [3, 4].

Dans les déficits partiels, peut se voir un développement testiculaire entre 4 et 15ml (>2cm) chez le garçon [2, 3, 6] et un développement mammaire chez la fille [4].

La croissance staturale pendant l'enfance est normale. La non fermeture des cartilages de conjugaison des os longs explique l'aspect eunuchoïde et la grande taille souvent observés chez ces patients après l'âge de 15 ans. En cas de déficit somatotrope associé, un nanisme harmonieux est observé [2-4, 7, 14].

A l'âge adulte, l'hypogonadisme est évoqué devant des signes mineurs pouvant être négligés par le patient. Ces manifestations dépendent de la profondeur et de la durée du déficit et incluent une régression des caractères sexuels secondaires et une atteinte tardive de la fertilité [2, 6, 7, 14]. Dans les deux sexes, s'il apparaît une dépilation complète, c'est qu'il existe un panhypopituitarisme avec absence complète de sécrétion d'androgènes gonadiques et surrénaliens [1- 4]. L'hypogonadisme évolue en quelques années vers l'ostéoporose [18, 21].

Diagnostic positif

A la naissance et jusqu'à l'âge de six mois, il y a une augmentation physiologique de la LH, FSH et de la testostérone plasmatique chez le garçon. Chez la fille, l'augmentation de la LH et de la FSH est plus modérée mais visible jusqu'à l'âge de deux à trois ans. En cas d'hypogonadisme hypogonadotrope, cette augmentation postnatale des gonadotrophines est absente [2, 12, 14]. Durant l'enfance, les dosages des stéroïdes sexuels et des gonadotrophines ne sont pas informatifs.

A l'âge adulte, le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope chez l'homme repose sur la mise en évidence d'une concentration plasmatique de testostérone basse associée à des gonadotrophines plasmatiques basses ou indétectables [1,2,3,6,7,8]. En cas de déficit partiel, le diagnostic est plus difficile. En effet, dans ce cas, la testostéronémie peut être à la limite inférieure de la normale avec des gonadotrophines dans la zone normale, d'où la nécessité de plusieurs prélèvements à confronter à la clinique et au spermogramme. Celui-ci, étant un excellent indicateur de la fonction sertolienne à cet âge [3].

Chez la femme, le diagnostic repose sur l'association d'une hypooestrogénie à une non élévation des gonadotrophines. Cependant, la mesure des concentrations sériques des estrogènes n'est généralement pas informative, d'où la pratique du test au progestatif qui rend compte de l'impregnation de l'endomètre par les œstrogènes. Ce test est souvent négatif dans les déficits gonadotropes (absence de règles dans les 5 jours suivant l'arrêt du progestatif) témoignant de la profondeur de la carence oestrogénique [4, 5].

Dans les deux sexes, les dosages de l'hormone antimüllérienne et de l'inhibine B, non essentiels au diagnostic, permettent d'objectiver une baisse de ces

peptides, témoin de l'atteinte de la fonction sertolienne chez l'homme et de la réserve ovarienne chez la femme dans les déficits gonadotropes profonds [3, 9-11].

Les tests dynamiques explorant l'axe gonadotrope ne sont généralement interprétables qu'à partir d'un âge osseux de 13 ans [11]. Le test à la GnRH permet de renseigner sur la fonction hypophysaire [2, 3, 4, 6, 7, 14]. Après injection intraveineuse d'un bolus de 100mg de GnRH, la FSH et la LH sont dosées toutes les 20 à 30 minutes pendant 2 heures. En cas de déficit hypophysaire, est observée une baisse, voire une absence de réponse des gonadotrophines à ce test de stimulation. Dans les atteintes d'origine hypothalamique, la réponse peut être normale ou très faible par inertie de l'axe hypothalamohypophysaire, dans ces cas, seule l'administration pulsatile de GnRH pendant une période de plus de 10 jours, permet de restaurer une sécrétion hypophysaire correcte et confirmer ainsi l'atteinte hypothalamique [6].

Le citrate de clomiphène est un agoniste oestrogénique qui se fixe sur ses récepteurs hypothalamiques empêchant la reconnaissance de l'estradiol endogène. Il entraîne ainsi une interruption du rétrocontrôle négatif et une stimulation de la sécrétion des gonadotrophines par la glande pituitaire. Ce test consiste à administrer 100 mg de citrate de clomiphène par voie orale pendant 5 jours. Quand l'axe hypothalamohypophysaire est intact, il y a dédoublement du taux de la LH avec une élévation de la FSH qui atteint 20 à 50% de la valeur normale [6, 7, 9, 14].

Diagnostic différentiel

En période prépubertaire, il est très difficile de différencier entre hypogonadisme hypogonadotrope et simple retard pubertaire. Celui-ci est défini par l'absence de développement testiculaire au-delà de 14 ans chez le garçon, et l'absence de développement mammaire au-delà de 13 ans chez la fille. Le tableau clinique est celui d'un retard statural et pubertaire sans aucun élément clinique d'orientation évocateur d'un hypogonadisme hypogonadotrope congénital (micropénis, cryptorchidie), d'un syndrome de Kallmann (anosmie) et sans anomalie de la région hypothalamohypophysaire à l'imagerie par résonnance magnétique. Lors du suivi et en dehors de tout traitement, la puberté apparaît. Ce problème de diagnostic différentiel est posé jusqu'à l'âge de 20 ans, au-delà, le

retard pubertaire simple est exceptionnel [3, 8].

Cette distinction peut se faire, par le simple dosage sanguin nocturne de la LH, réalisé toutes les 20 minutes pendant 2 à 6 heures, une heure après le coucher. En effet, vers la dernière période pubertaire, la LH augmente la nuit avant de devenir pulsatile à l'âge adulte. Le test à la GnRH peut être utilisé dans la même optique [2, 6, 7, 14].

Le traitement par de faibles doses de stéroïdes sexuels permet le déclenchement de la puberté confirmant son caractère simplement différé [3, 4, 5, 8].

Diagnostic étiologique

Il est guidé par la présence de signes orientant vers une cause congénitale ou acquise (tableau 1, 2). Un bilan biologique simple peut aussi orienter la recherche étiologique. L'exploration globale des autres fonctions hypophysaires est de mise même si le déficit gonadotrope paraît isolé, pour ne pas méconnaître un panhypopituitarisme ou une hyperprolactinémie [1, 3, 4].

Tableau I : [8, 12]: signes cliniques orientant vers une cause congénitale de l'HH.

L'existence d'une histoire familiale d'infertilité ou d'anosmie
Antécédents d'hypotonie néonatale
Antécédents de cryptorchidie opérée chez le garçon
Présence d'une anosmie (recherchée par kits tests)
Obésité précoce
Insuffisance surrénalienne
Polydactylie ou tout autre syndrome malformatif

Tableau II : [8, 17]: signes cliniques orientant vers une cause acquise de l'HH.

Régression des caractères sexuels secondaires à l'âge adulte
Histoire d'irradiation ou de chimiothérapie
Syndrome tumoral
Syndrome polyuro-polydipsique
Signes généraux orientant vers une pathologie chronique ou infiltrative
Notion d'accouchement hémorragique chez la femme
Contexte psychologique, activité sportives intenses, problèmes nutritionnels.

L'Examen du champ visuel à l'appareil de Goldmann ou en périmétrie automatisée et la mesure de l'acuité visuelle sont obligatoires. Leur atteinte oriente vers une origine tumorale du déficit gonadotrope et conditionne dans ce cas l'urgence thérapeutique [3, 4, 7, 17].

L'IRM cérébrale est systématique. En analysant la morphologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire ainsi que les bulbes et sillons olfactifs, elle permet d'étoffer le bilan étiologique [2-8], [12-13-14,17]. Elle peut objectiver une lésion organique tels un processus tumoral, une maladie infiltrative ou inflammatoire, une nécrose hypophysaire ou une interruption de la tige pituitaire [17]. Une agénésie ou une hypoplasie des bulbes olfactifs oriente vers un syndrome de Kallmann. Une hypoplasie de l'antéhypophyse, voire une posthypophyse ectopique vers une anomalie du développement de l'hypophyse [1, 12, 13]. L'IRM cérébrale peut également être normale [12].

Dans le cadre de l'hypogonadisme hypogonadotrope d'allure congénital, l'étude moléculaire est à orienter selon les signes cliniques associés [12].

Etiologies

Les avancées récentes en génétique humaine combinées à la recherche expérimentale ont permis de mieux comprendre l'origine et les causes du déficit gonadotrope congénital. À partir de ces travaux, trois grands mécanismes responsables d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital ont été décrits : les anomalies de migration des neurones à GnRH, les anomalies de développement de l'antéhypophyse et les anomalies fonctionnelles de la commande hypothalamohypophysaire. Néanmoins, le mécanisme du déficit gonadotrope reste inexpliqué dans de nombreuses formes syndromiques [12]. La fréquence de l'hypogonadisme hypogonadotrope congénital est connue essentiellement pour le syndrome de Kallmann qui est un hypogonadisme hypogonadotrope isolé, associé à une anosmie ou une hyposmie. Sa prévalence est de 1/10 000 (1/8000 hommes et cinq fois moins de femmes). Il est dû à une anomalie du développement des bulbes olfactifs entraînant un défaut de migration des neurones à GnRH à travers la lame criblée de l'éthmoïde [2, 12-14]. Jusqu'à

présent, 5 gènes causant ce syndrome ont été identifiés et sont, par ordre chronologique de découverte : KAL1, FGFR1, PROKR2, PROK2, et FGF8. Ces mutations sont présentes dans seulement 30% des cas de syndrome de Kallmann suggérant l'existence d'autres mutations non encore identifiées. Plus récemment, ont été impliqués dans le déficit gonadotrope congénital familial, des mutations homozygotes de perte de fonction des gènes TAC3 codant la neurokinine B et son récepteur TACR3 (codant NK3R). La Neurokinine B, membre de la famille de la substance P- related Takykinin, est connue pour être fortement exprimée dans les neurones hypothalamiques qui expriment également kisspeptin1, régulateur de la sécrétion de GnRH récemment identifié [16].

Les hypogonadismes hypogonadotropes acquis après la puberté (HHA) sont plus souvent et plus efficacement diagnostiqués actuellement. Bien que les causes les plus fréquentes soient les adénomes hypophysaires, en particulier les prolactinomes, d'autres étiologies peuvent être en cause comme les processus infiltratifs ou les surcharges tels que les hypophysites ou l'hémochromatose. À côté des classiques lésions chirurgicales et radiothérapiques de la région sellaire, une origine post-traumatique est de plus en plus retrouvée [3, 4, 8, 17]. Les atteintes fonctionnelles hypothalamiques, observées plus fréquemment chez la femme [4, 5], sont expliquées par les connexions étroites entre le système nerveux central et l'hypothalamus et se traduisent par une perturbation de l'activité pulsatile des neurones à GnRH. La CRH (corticotrophin releasing hormone) a aussi été impliquée dans l'atteinte gonadotrope des anorexies mentales et chez les sportifs de haut niveau. En effet, des pertes de poids importantes sont associées à un déficit gonadotrope profond [3, 4, 17].

Traitement

Le traitement de l'hypogonadisme hypogonadotrope comprend le traitement étiologique une fois la cause identifiée, la correction des déficits hypothalamohypophysaires éventuellement associés et selon les besoins du patient, le choix entre la substitution par stéroïdes sexuels, gonadotrophines ou par pompe à GnRH est établi.

Chez l'homme, la testostérone injectable est démarrée, à partir d'un âge osseux de 13 ans, à la dose de 50 à 75mg par mois jusqu'au stade III de tanner, puis augmentée de 50 mg toutes les 4 à 6 semaines jusqu'à la dose adulte de 100-200 mg IM tous les 15 à 21 jours [2, 6, 7, 14]. Dans les HHA de l'adulte, le traitement est débuté d'emblée à dose totale [11]. Une surveillance annuelle du taux d'hématocrite, des paramètres lipidiques et hépatiques, de la taille de la prostate et du taux de PSA devrait être effectuée chez les patients de plus de 45 ans [18].

En cas de maturation gonadique suffisante (volume testiculaire > 3-4 ml), la spermatogenèse peut être restaurée par l'injection d'HCG seule à la dose de 1000 à 2000 UI 2 à 3 fois par semaine jusqu'à un volume testiculaire de 12 à 15 ml permettant une production des spermatozoïdes. Ce volume est atteint généralement au bout de 12 mois de traitement. Dans les déficits gonadotropes complets, l'HCG est débutée à la dose de 1000 UI et FSH à 75-150 UI un jour sur deux en ajustant ces doses trimestriellement en fonction de la croissance testiculaire, du taux de testostérone et du compte des spermatozoïdes jusqu'à obtention de taux permettant une grossesse (moins de 2.5 X 10⁶/ml de spermatozoïdes), atteints en 6 à 8 mois [2, 6, 7, 14, 19, 20].

L'administration pulsatile de GnRH à la pompe est une alternative efficace au traitement par gonadotrophines dans les déficits d'origine hypothalamique. La dose de GnRH varie entre 25 et 600 ng/kg toutes les 2 heures en surveillant les mêmes paramètres suscités dans le traitement par gonadotrophines. Une spermatogénèse efficace n'est obtenue, dans la majorité des cas, qu'au bout de 2 ans de traitement [2, 6, 7, 14, 19, 20].

Chez la femme, la substitution oestrogénique est débutée, en cas d'aménorrhée primaire, à partir d'un âge osseux de 12ans, à faibles doses à raison de 0.3mg d'oestrogènes conjugués équins ou 4 ug d'oestrogènes transcutané, augmentées progressivement tous les 6 mois afin d'imiter le processus de maturation pubertaire normalement progressif. L'objectif étant d'atteindre la dose d'entretien de 24mg d'oestrogènes équins (25ug d'estrogènes transcutané) 2 à 3 ans après le début du traitement. Vers

la fin de la deuxième année de traitement oestrogénique, l'ajout d'un traitement progestatif, 10 à 12 jours par mois, permet d'obtenir des cycles menstruels artificiels [2, 14, 21]. Dans les aménorrhées secondaires, sont associés d'emblée oestrogène et progestérone (spécialités séparées ou associations fixes) [2, 14].

Les risques de cancer mammaire et de l'endomètre encourus avec la substitution oestrogénique justifient une mammographie annuelle, recommandée chez les femmes de plus de 50 ans et une biopsie endométriale en cas d'hémorragie vaginale persistante [2, 14].

En cas de désir de procréation, L'HMG (Human Menopausal Gonadotropin) est initié à la dose de 75 UI/j pendant 7 jours, augmentée à la dose de 150 UI/j les 5 jours suivants en cas de mauvaise réponse ovarienne (taux d'oestradiol < 100pg/ml, taille du plus gros follicule <10mm de diamètre). Une fois atteint un diamètre folliculaire de 18 millimètres et un niveau d'estradiol à moins de 2000 pg/ml, l'ovulation est déclenchée par l'administration d'HCG. [2, 13, 22, 23, 24].

La pompe à GnRH est indiquée en cas de déficit d'origine hypothalamique. Ce produit est administré sur un mode pulsatile toutes les 60 à 120 minutes, à raison de 75 ng/kg en sous cutané. Ce protocole doit être prolongé tout au long de la phase folliculaire qui est soutenue par l'administration d'une seule injection intramusculaire d'HCG à 10.000 UI pour déclencher l'ovulation [2, 14, 22-24]. Le citrate de clomiphène peut aussi être utilisé dans ces aménorrhées d'origine hypothalamique (50 – 100mg/jour per os pendant 5 jours, débuté le 5ème jour après tarissement du saignement) [14, 22-24].

Conclusion

Le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope, simple dans sa forme complète, est plus difficile dans les formes partielles, nécessitant une évaluation critique du tableau clinique et de l'exploration hormonale. La prise en charge précoce et prolongée est essentielle pour prévenir les conséquences fonctionnelles de l'insuffisance gonadique et améliorer la qualité de vie de ces patients.

Références

1. J. -M. Kuhn, H. Lefebvre. Insuffisances antéhypophysaires. EMC – Endocrinologie. 2005, 2: 148-170
2. P. Vaishali. Gonadotropin-Releasing Hormone Deficiency in Adults . [http : //emedicine.medscape. com/article / 255152-overview](http://emedicine.medscape.com/article/255152-overview) (en ligne)
3. J. Young. Hypogonadisme masculin. Encyclopédie médicochirurgicale. Traité de Médecine Akos. 2007 : 3-0711
4. C. Lepoutre, S.Christin- Maitre. Hypogonadisme hypogonadotrope chez la fille. Médecine de la reproduction. 2006, 8: 330 – 338
5. N. Bourcigaux, S. Christin-Maitre. Aménorrhée. Encyclopédie médicochirurgicale. Traité de Médecine Akos. 2007 : 3-0630
6. C.M Howles, T. Tanaka et al. Management of male hypogonadotrophic hypogonadism. Endocrine Journal. 2007, 52: 177-190.
7. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients. endocrine practice. 2002, 8: 222 - 236
8. K. Busiah, V. Belien, N. Dallot, M. Fila, J. Guilbert. Diagnostic des retards pubertaires. Archives de pédiatrie. 2007, 14: 1101-1110.
9. S. Chrisin-Maitre, P.Touraine. Evaluation de la réserve ovarienne. Médecine Clinique endocrinologie et diabète. 2007, 26 : 345 - 359.
10. M.Fujisawa, T.Yamasaki, H.Okada, S.Kamidono. The significance of anti-Mullerian hormone concentration in seminal plasma for spermatogenesis. Hum Reprod. 2002, 17: 968-970.
11. T. Fréour, S.Mirallié, A.Colombel. Anti-mullerian hormone: clinical relevance in assisted reproductive therapy. Annales endocrinology 2006, 67: 567-574
12. C. Roze, P. Touraine, J. Leger, N. de Roux. Hypogonadisme hypogonadotrope congénital. Encyclopédie Orphanet. Février 2009 [www.orpha.net/data/patho/Pro/ fr/HypogonadismeHypogonadotropeCongenital-FRfr-Prol7985.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/HypogonadismeHypogonadotropeCongenital-FRfr-Prol7985.pdf) (en ligne).
13. J. Young, G. Schaison. Le syndrome de Kallmann de Morsier : génétique et physiopathologie. Médecine de la reproduction. 2008, 10 : 131 – 134.
14. N.A. Tritos. Kallmann Syndrome and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism : treatment and medicine .<http://emedicine.medscape.com/article/122824-overview>.
15. J.-P. Hardelin, A.C. Dodé. The Complex Genetics of Kallmann Syndrome: KAL1, FGFR1, FGF8, PROKR2, PROKR2, et al. Sex D 182 ev 2008, 2: 181-193.
16. A.K. Topaloglu, F. Reimann, M. Guclu, A.S. Yalin, L.D.Kotan, K.M. Porter et al. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. Nature Genetics 2009, 41: 354- 358
17. S. Salenave, C. Droumaguet. Les hypogonadismes hypogonadotropes acquis. Médecine de la reproduction. 2007, 9: 329 – 336.
18. N. Bassil, S. Alkaade, J.E Morley. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2009, 5 : 427-448
19. D. G.R. Dohle, G.M. Colpi, T.B. Hargreave, G.K. Papp, A. Jungwirth, W. Weidner. EAU Guidelines on Male Infertility. European Urology. 2005, 5: 703-711.
20. A. Isidori, M.Latini, F.Romanelli. Treatment of male infertility. Contraception. 2005, 72: 314- 318
21. L.M. Szymanski, J.L. Bacon. Oestrogen therapy. <http://emedicine.medscape.com/article/276107-overview> (en ligne).
22. M.-H. Heraud et al. Prise en charge en induction de l'ovulation d'un cas de kallmann Demorsier. Gynécologie Obstétrique et Fertilité. 2007, 35 : 548-555
23. Elizabeth E Puscheck et al. Infertility. Obstetrics and gynecology reproductive endocrinology and infertility. <http://emedicine.medscape.com/article/274143-overview> (en ligne).
24. Médicaments inducteurs de l'ovulation. Recommandations AFSSAPS 2007.