

TRAITEMENT DES HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES

Dr Virginie GROUTHIER

Gynécologue médicale

Service Endocrinologie

Hôpital Haut Leveque

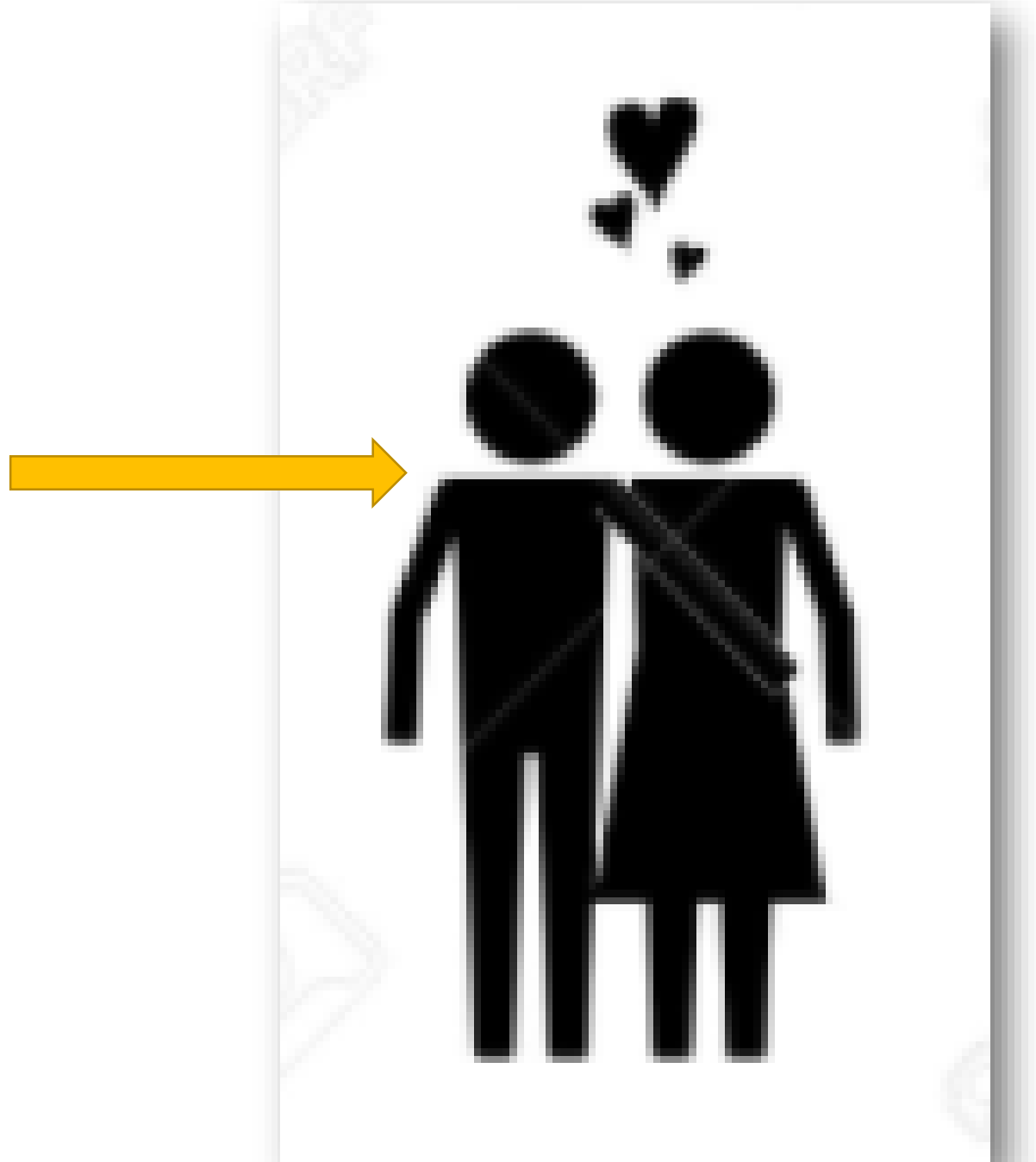
virginie.grouthier@chu-bordeaux.fr

Hypogonadisme

Déficit en hormones sexuelles (testostérone / œstradiol)

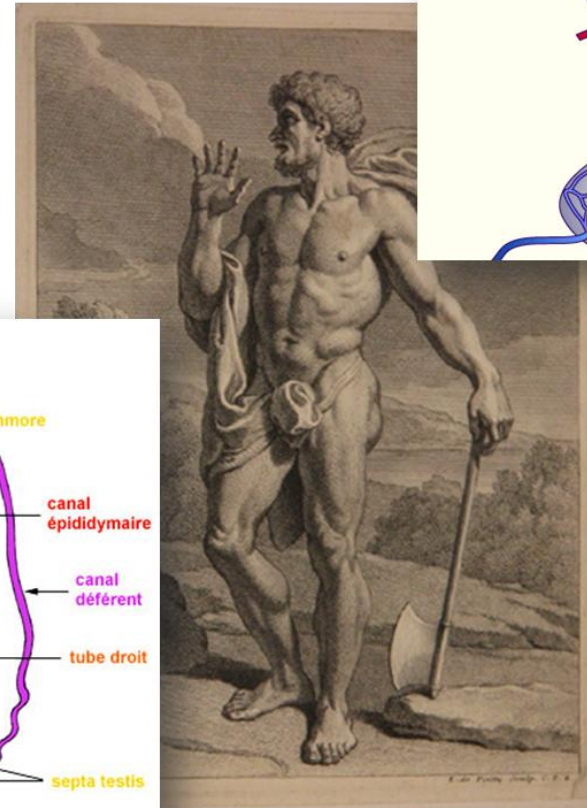
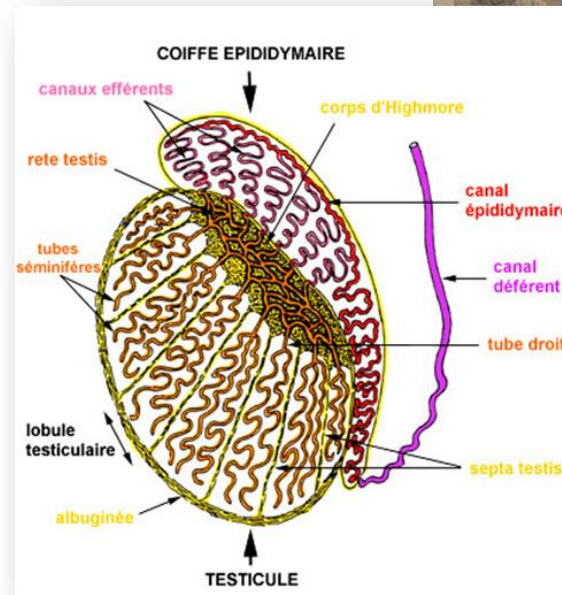
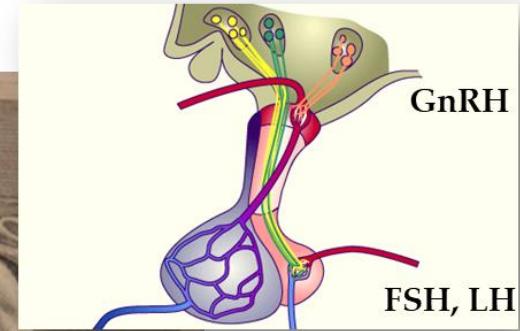
→ Ensemble des signes fonctionnels et physiques en rapport avec un déficit en hormones sexuelles

→ Secondaire à un déficit gonadotrope (origine centrale) ou à une altération originelle de la gonade (origine périphérique)

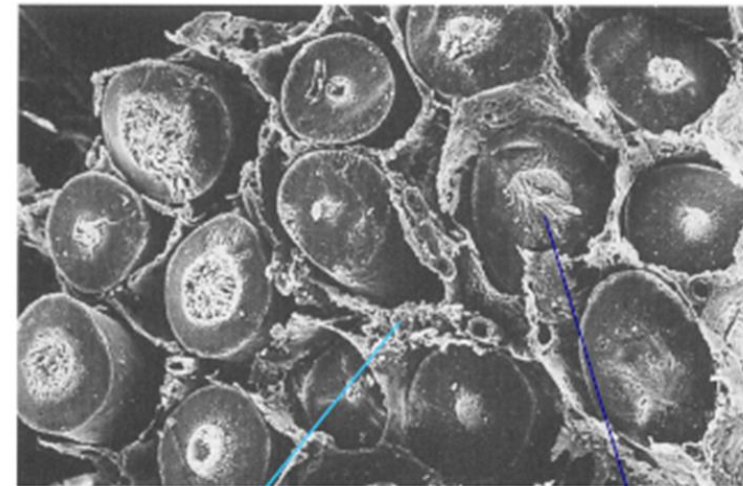
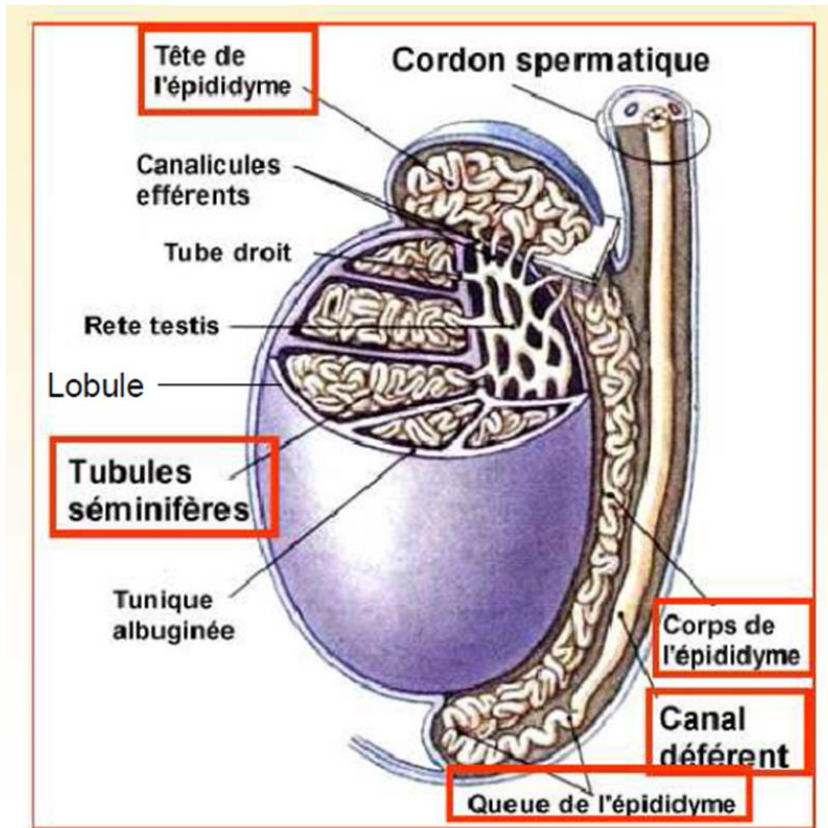


Le fonctionnement testiculaire nécessite ...

1. Axe hypothalamo-hypophysaire
2. Testicule
3. Voies excrétrices



Testicule : un ensemble cellulaire intégré



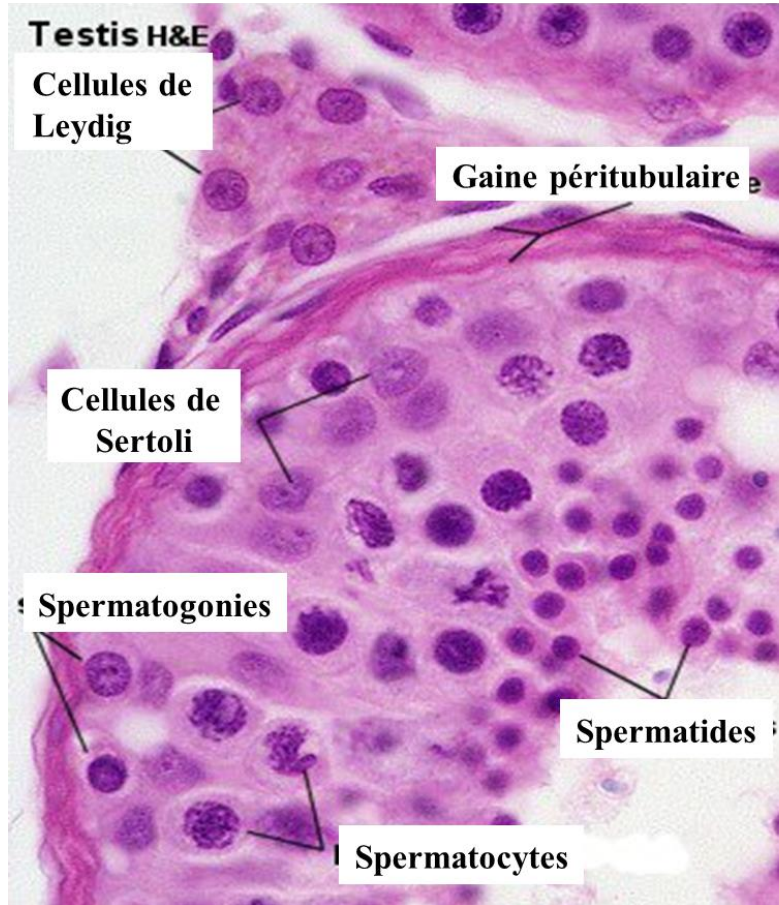
Tissu
interstitiel

Tubes
séminifères

Stéroïdogènèse

Spermatogènèse

Fonction testiculaire endocrine et exocrine



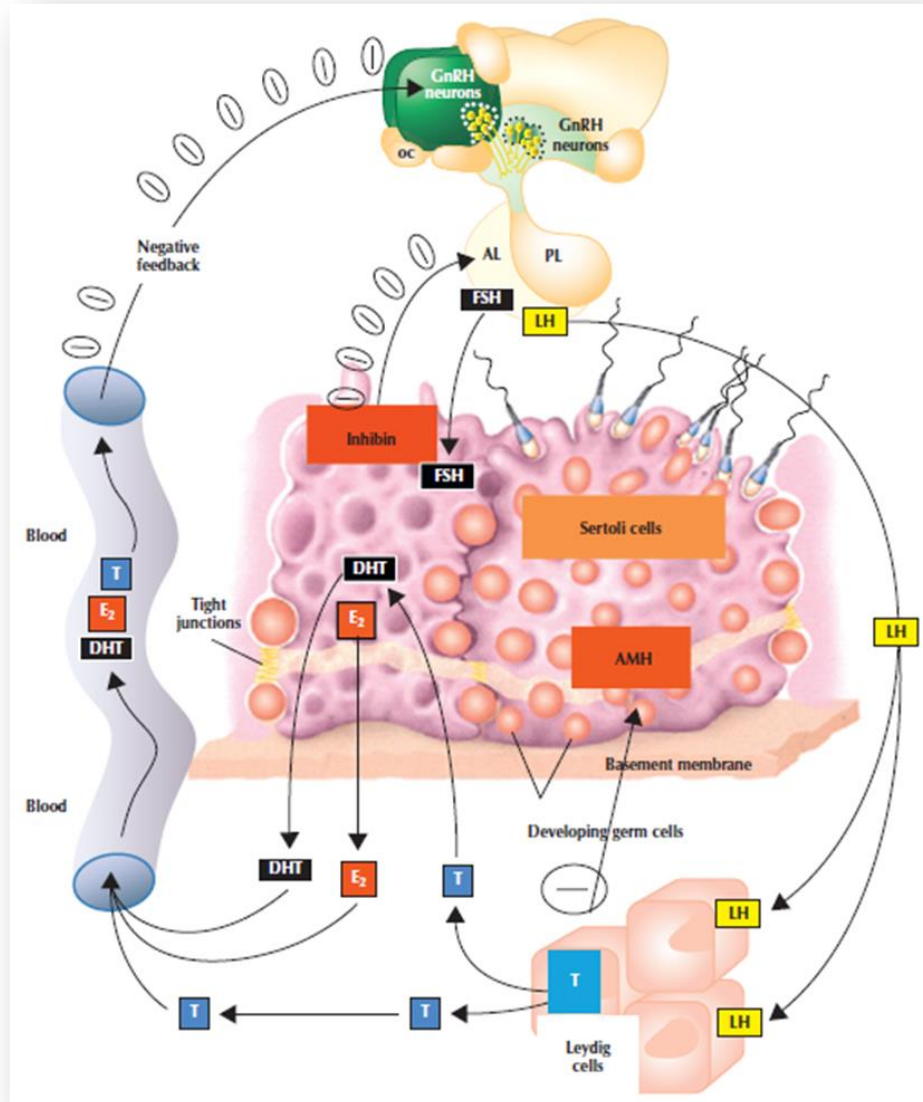
Cellule de Leydig:

- Compartiment interstitiel
- Testostérone : évaluation de la fonction leydigienne
- Insl3

Cellule de Sertoli:

- Tube séminifère
- AMH
- Inhibine B

Spermatogénèse



Dosage de la testostérone + gonadotrophines : FSH, LH

Spermogramme, inhibine B pour explorer le compartiment sertolien

Practice Guideline > J Clin Endocrinol Metab. 2018 May 1;103(5):1715-1744.

doi: 10.1210/jc.2018-00229.

Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Shalender Bhasin¹, Juan P Brito², Glenn R Cunningham³, Frances J Hayes⁴, Howard N Hodis⁵, Alvin M Matsumoto⁶, Peter J Snyder⁷, Ronald S Swerdloff⁸, Frederick C Wu⁹, Maria A Yialamas¹

Affiliations + expand

PMID: 29562364 DOI: 10.1210/jc.2018-00229

Review > Endocr Rev. 2019 Apr 1;40(2):669-710. doi: 10.1210/er.2018-00116.

Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism

Jacques Young^{1 2 3}, Cheng Xu^{4 5}, Georgios E Papadakis⁴, James S Acierno^{4 5}, Luigi Maione^{1 2 3}, Johanna Hietamäki^{6 7}, Taneli Raivio^{6 7}, Nelly Pitteloud^{4 5}

Review > Nat Rev Endocrinol. 2015 Sep;11(9):547-64. doi: 10.1038/nrendo.2015.112.

Epub 2015 Jul 21.

Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment

Ulrich Boehm¹, Pierre-Marc Bouloux², Mehul T Dattani², Nicolas de Roux³, Catherine Dodé⁴, Leo Dunkel⁵, Andrew A Dwyer⁶, Paolo Giacobini⁷, Jean-Pierre Hardelin⁸, Anders Juul⁹, Mohamad Maghnie¹⁰, Nelly Pitteloud⁶, Vincent Prevot⁷, Taneli Raivio¹¹, Manuel Tena-Sempere¹², Richard Quinton¹³, Jacques Young¹⁴

Practice Guideline > Eur J Endocrinol. 2022 Apr 21;186(6):G9-G49. doi: 10.1530/EJE-22-0073.

Pubertal induction and transition to adult sex hormone replacement in patients with congenital pituitary or gonadal reproductive hormone deficiency: an Endo-ERN clinical practice guideline

A Nordenström¹, S F Ahmed², E van den Akker³, J Blair⁴, M Bonomi^{5 6}, C Brachet⁷, L H A Broersen⁸, H L Claahsen-van der Grinten⁹, A B Dessens^{10 11}, A Gawlik¹², C H Gravholt^{13 14}, A Juul^{15 16}, C Krausz¹⁷, T Raivio¹⁸, A Smyth¹⁹, P Touraine^{20 21}, D Vitali²², O M Dekkers^{23 24}

Diagnostic

Nous recommandons de diagnostiquer **l'hypogonadisme** chez les hommes présentant des **symptômes cliniques et un déficit en testostérone** avec des taux de **testostérone** totale et/ou libre **clairement** et **systematiquement abaissés**).

Clinique

Table 3. Symptoms and Signs Suggestive of T Deficiency in Men

Specific symptoms and signs

Incomplete or delayed sexual development
Loss of body (axillary and pubic) hair
Very small testes (<6 mL)

Suggestive symptoms and signs

Reduced sexual desire (libido) and activity
Decreased spontaneous erections, erectile dysfunction
Breast discomfort, gynecomastia
Eunuchoidal body proportions
Inability to father children, low sperm count
Height loss, low-trauma fracture, low BMD
Hot flushes, sweats

Nonspecific symptoms and signs associated with testosterone deficiency

Decreased energy, motivation, initiative, and self-confidence
Feeling sad or blue, depressed mood, persistent low-grade depressive disorder
Poor concentration and memory
Sleep disturbance, increased sleepiness
Mild unexplained anemia (normochromic, normocytic)
Reduced muscle bulk and strength
Increased body fat, body mass index

Adapted with permission from Bhasin *et al.* (7).

Hypo Hypo Congénital

Table 2 | Clinical evaluation of CHH

Assessment	Signs	Focus
Growth	Evaluation of growth (growth chart)	Linear growth, acceleration and/or deceleration in growth
	Eunuchoidal proportions	Closure of epiphysis
Sexual	Cryptorchidism and micropenis	Severe CHH in male individuals
	Sexual development (Tanner staging of pubic hair, penis and gonads in male individuals and breasts in female individuals)	Puberty (Tanner stage 2 genitalia in male individuals indicates the onset of puberty)
	Male individuals: testicular volume (Prader orchidometer) and penile length	Male individuals: at age 14 years, testicular volume <4 ml indicates absent puberty Assess micropenis (versus cross-sectional normative data)
	Female individuals: breast development and age at menarche	Female individuals: at age 13 years, Tanner stage 1 breasts indicate absent puberty Primary amenorrhoea by age 15 years
Other	Olfaction (using odorant panel and/or olfactometry)	Hyposmia and/or anosmia
	Snellen eye chart, ocular fundoscopy	Optic nerve hypoplasia
	External ear shape and audition	Hearing impairment
	Number of teeth	Cleft lip and/or palate, missing tooth or teeth
	Pigmentation of skin and hair	Achromic patches
	Rapid sequential finger–thumb opposition	Bimanual synkinesis Neurodevelopmental delay

Abbreviation: CHH, congenital hypogonadotropic hypogonadism.

Réversibilité chez homme : 10- 20 %

Raivio et al., NEJM 2007
Boehm et al., Nat Rev Endocrinol 2015

Déficit androgénique lié à l'âge

Etude transversale européenne : ***The European Male Aging Study***

3200 hommes âgés de 40 à 79 ans à partir d'une étude de cohorte prospective

8 pays européens

→ une faible libido, un dysfonctionnement érectile, des symptômes moins spécifiques (fatigue, irritabilité, humeur dépressive, mauvaise concentration, performances physiques réduites et troubles du sommeil) sont associés à de faibles concentrations de T

Déficit androgénique lié à l'âge :

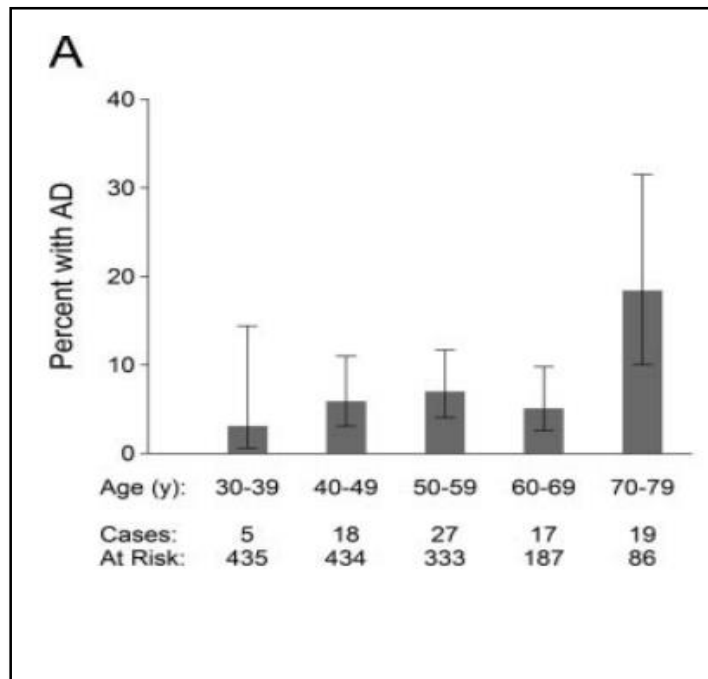
→ présence d'au moins 3 symptômes sexuels + testostéronémie basse

Wu FC et al. European Male Aging Study Group. JCEM 2008

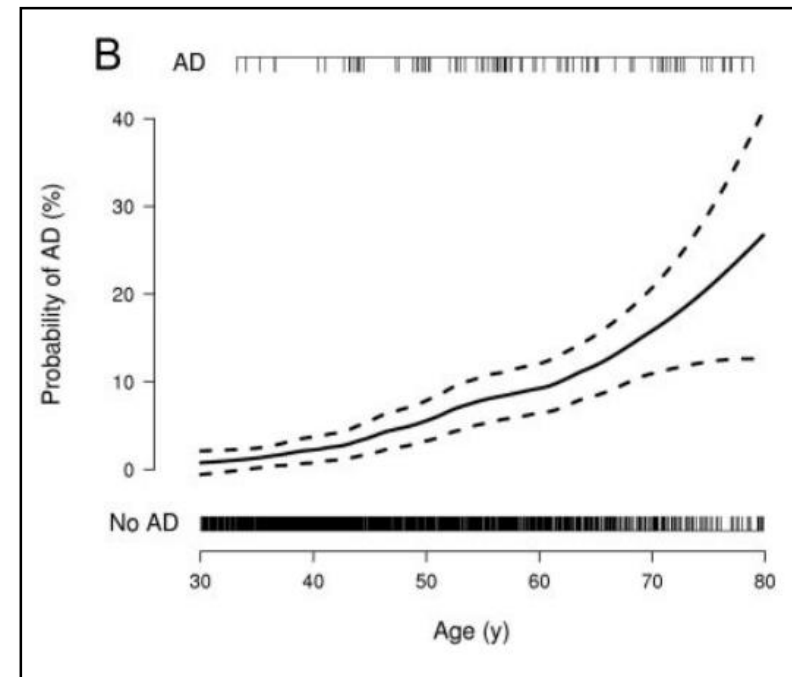
Wu FC et al. EMAS Group. N Engl J Med. 2010

Déficit androgénique lié à l'âge

Étude observationnelle USA : 1475 hommes 30-79 ans



Prévalence du déficit androgénique symptomatique en fonction de l'âge



Probabilité de déficit androgénique symptomatique en fonction de l'âge

Diagnostic

Nous recommandons de mesurer les **taux de T totale à jeun le matin** à l'aide d'un **test précis et fiable** comme test de diagnostic initial.

Nous recommandons de confirmer le diagnostic en **répétant la mesure** des taux de T totale à jeun du matin.

Chez les hommes dont la **T totale est proche de la limite inférieure de la normale** ou qui ont une **condition qui modifie la sex hormone binding globulin**, nous recommandons d'obtenir une concentration de T libre en utilisant une dialyse à l'équilibre ou en l'estimant à l'aide d'une formule précise.

Testostéronémie

Testostérone totale basale

Sécrétion pulsatile

Pic le matin (moins chez l'homme âgé)

Variation nycthémérale (faible amplitude)

Max 8h à jeun

Variation technique de dosage

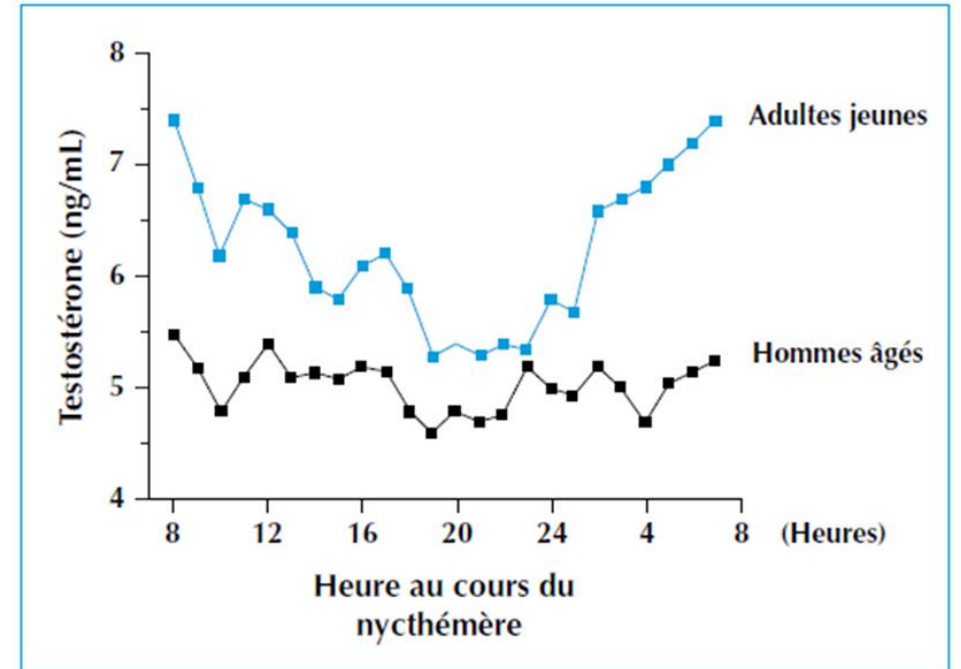
Variation comorbidités, âge, poids, traitements, etc

Pas de test dynamique

REPETER les dosages

Au moins 2 mesures pour le diagnostic d'hypogonadisme

30% taux initial bas mais normal ensuite

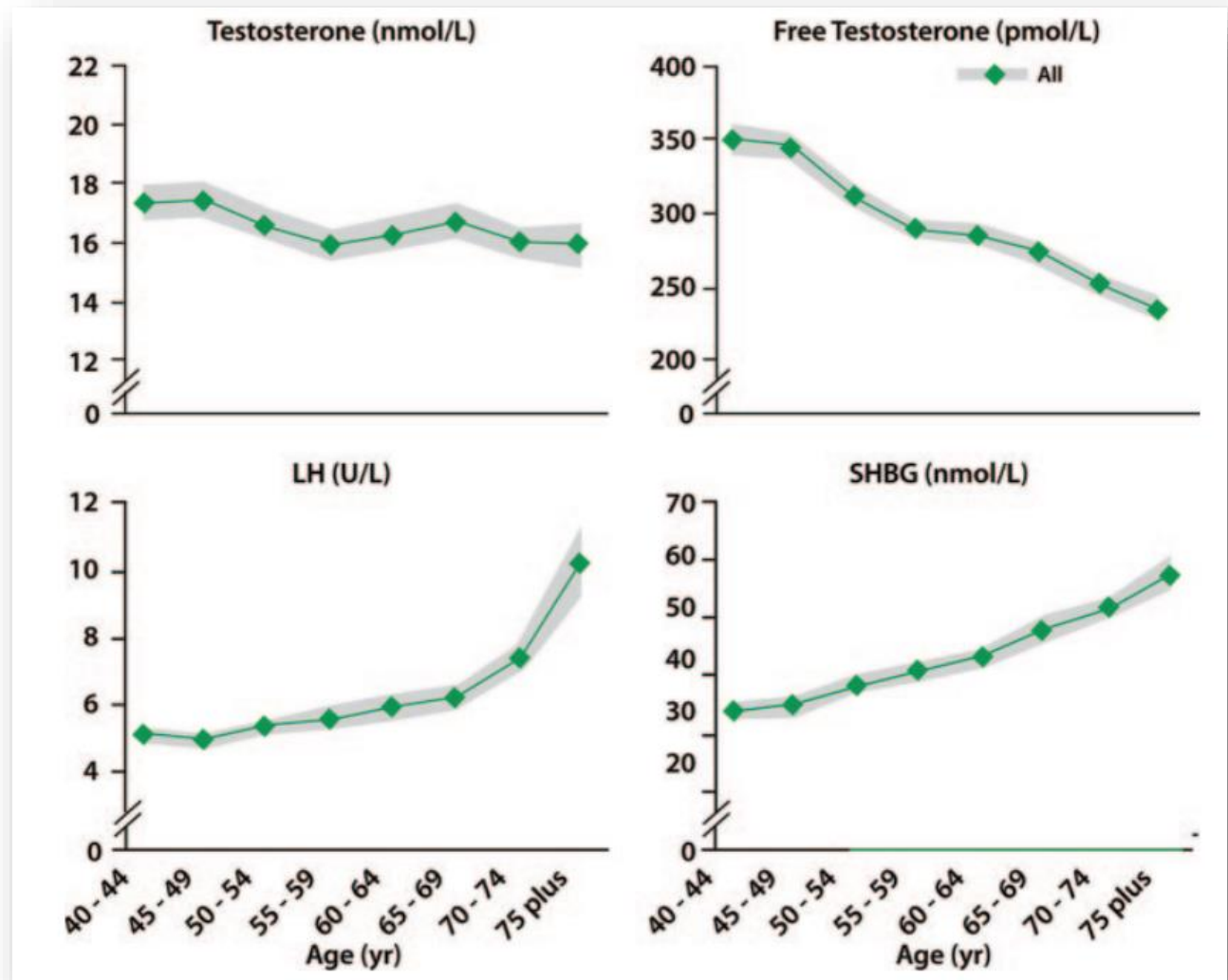


Bremner et al. JCEM, 1983

Brambilla DJ et al., JCEM 2009

Etude transversale européenne :
The European Male Aging Study

cohorte prospective
3200 hommes âgés de 40 à 79 ans
8 pays européens



Diagnostic : bilan hormonal

Testostérone totale

+/- SHBG

et calcul de la testostérone biodisponible ou FAI

Table 2. Conditions in Which Measurement of FT Concentration Is Recommended

1. Conditions that are associated with decreased SHBG concentrations

Obesity
Diabetes mellitus
Use of glucocorticoids, some progestins, and androgenic steroids
Nephrotic syndrome
Hypothyroidism
Acromegaly
Polymorphisms in the SHBG gene

2. Conditions associated with increased SHBG concentrations

Aging
HIV disease
Cirrhosis and hepatitis
Hyperthyroidism
Use of some anticonvulsants
Use of estrogens
Polymorphisms in the SHBG gene

3. Total testosterone concentrations in the borderline zone around the lower limit of the normal range (e.g., 200-400 ng/dL)

Étiologies des hypogonadismes

Table 1. Classification of Hypogonadism and Causes of Primary and Secondary Hypogonadism

Primary Hypogonadism	Secondary Hypogonadism
	ORGANIC
KS	Hypothalamic/pituitary tumor
Cryptorchidism, myotonic dystrophy, anorchia	Iron overload syndromes
Some types of cancer chemotherapy, testicular irradiation/damage, orchidectomy	Infiltrative/destructive disease of hypothalamus/pituitary
Orchitis	Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism
Testicular trauma, torsion	
Advanced age	
	FUNCTIONAL
Medications (androgen synthesis inhibitors)	Hyperprolactinemia
End-stage renal disease ^a	Opioids, anabolic steroid use, glucocorticoids
	Alcohol and marijuana abuse ^a
	Systemic illness ^a
	Nutritional deficiency/excessive exercise
	Severe obesity, some sleep disorders
	Organ failure (liver, heart, and lung) ^a
	Comorbid illness associated with aging ^a

**Traitement ≠ pour la fertilité
→ Spermatogénèse dans HH**

Traitement

Nous recommandons une **hormonothérapie substitutive** (testostérone) pour les hommes présentant un **déficit en T symptomatique** pour **induire et maintenir les caractéristiques sexuelles secondaires** et **corriger les symptômes de l'hypogonadisme** après avoir discuté **des avantages et des risques** potentiels de la thérapie et de la **surveillance** de la thérapie et avoir **impliqué le patient dans la prise de décision**.

Traitement

Nous recommandons de **ne pas commencer une HT par testostérone** chez les patients qui :

- planifient une **fertilité à court terme**
- ou qui présentent l'une des conditions suivantes :
 - **cancer du sein** ou de la **prostate**
 - nodule ou induration palpable de la **prostate**
 - **PSA > 4 ng/mL** ou **> 3 ng/mL** chez les hommes présentant un **risque accru** de cancer de la prostate sans autre évaluation urologique
 - un **hématocrite élevée**
 - une **apnée obstructive du sommeil sévère non traitée**
 - des symptômes graves des **voies urinaires inférieures**
 - une **insuffisance cardiaque non contrôlée**
 - un **IDM** ou un **AVC** au cours des **6 derniers mois**
 - **thrombophilie**

Traitement

Déficit androgénique lié à l'âge :

- Nous **suggérons de ne pas de prescrire systématiquement** un traitement à la testostérone à tous les hommes de 65 ans ou plus présentant de faibles concentrations de testostérone.
- Chez les **hommes de 65 ans** qui présentent des **symptômes évocateurs d'un déficit en testostérone** et des **taux de testostérone bas constamment et sans équivoque**, nous suggérons que les cliniciens **proposent un traitement** à la testostérone sur une base individualisée après une **discussion explicite des risques et bénéfices**.

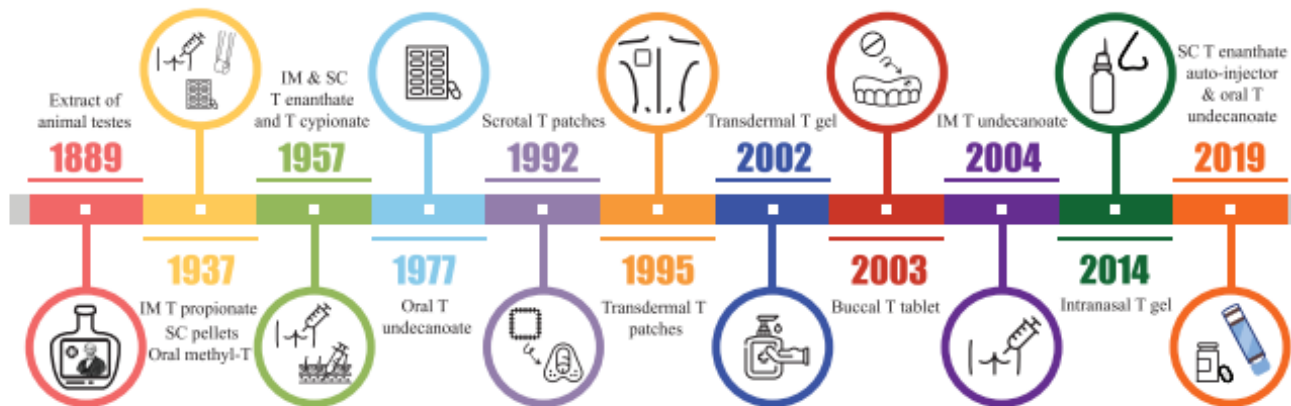


Figure 1. Timeline of various testosterone formulations available since Brown-Sequard's experiments in 1889.

Table 1. Advantages and disadvantages of available testosterone formulations

Route	Formulation	Advantages	Disadvantages
IM	T enanthate or cypionate T undecanoate	Relatively inexpensive, self-administered; predictable levels Infrequent administration	Requires IM injection; peaks and valleys in serum T concentrations that may be associated with fluctuations in symptoms Requires IM injection of a large volume (3 or 4 mL); coughing episodes after injection in some men
Transdermal	Gels (1%, 1.62%, or 2%)	Ease of application, good skin tolerability	Potential of transfer by skin contact; T concentrations may be variable from application to application; skin irritation in some men; moderately high DHT concentrations (of unknown significance)
	Patch	Ease of application, predictable levels	High rate of skin irritation at application site; reduced adherence with sweating
	T axillary solution	Good skin tolerability	Potential transfer to others by contact; T concentrations may be variable from application to application; skin irritation in a small proportion of patients; moderately high DHT concentrations (of unknown significance)
Transmucosal	Buccal tablets	Convenient	Gum irritation; dysgeusia; twice-daily dosing
	Nasal gel	Rapid absorption; avoidance of first-pass metabolism	Multiple daily dosing; cannot be used in men with nasal disorders
SC implant	Pellets	Infrequent administration	Requires surgical insertion; pellets may extrude spontaneously; risk of hematoma and infection
Oral	T undecanoate	Ease of administration	Requires twice-daily dosing; unfavorable effect on lipids and blood pressure

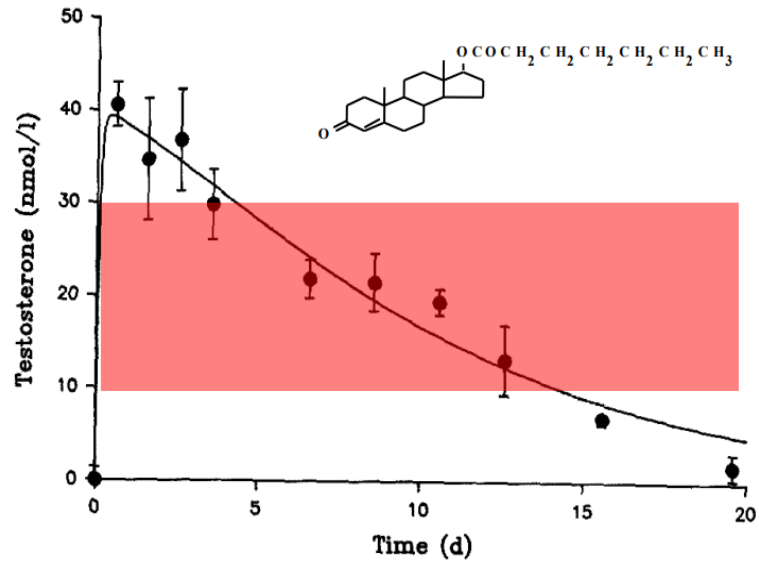
Table 5. Clinical Pharmacology of T Formulations Approved in the United States and Europe

Formulation	Typical Starting Doses	Pharmacokinetic Profile	Advantages	Disadvantages
T enanthate or cypionate	150–200 mg IM every 2 wk or 75–100 mg/wk	After a single IM injection, serum T concentrations rise into the supraphysiological range, then decline gradually into the hypogonadal range by the end of the dosing interval	Relatively inexpensive, if self-administered; flexibility of dosing	Requires IM injection; peaks and valleys in serum T concentrations that may be associated with fluctuations in symptoms
T transdermal gels: 1%, 1.62%, or 2%	50–100 mg of 1% transdermal gel; 20.25–81 mg of 1.62% gel or 40–70 mg of 2% transdermal gel applied to skin; check package insert for application site and instructions	With appropriate dose, restores serum T and E2 concentrations to the physiological male range; less fluctuation of T concentrations than T enanthate or cypionate	Provides flexibility of dosing, ease of application, good skin tolerability; less erythrocytosis than injectable T	Potential of transfer to a female partner or child
T enanthate or cypionate	150–200 mg IM every 2 wk or 75–100 mg/wk	After a single IM injection, serum T concentrations rise into the supraphysiological range, then decline gradually into the hypogonadal range by the end of the dosing interval	Relatively inexpensive, if self-administered; flexibility of dosing	Requires IM injection; peaks and valleys in serum T concentrations that may be associated with fluctuations in symptoms
T transdermal gels: 1%, 1.62%, or 2%	50–100 mg of 1% transdermal gel; 20.25–81 mg of 1.62% gel or 40–70 mg of 2% transdermal gel applied to skin; check package insert for application site and instructions	With appropriate dose, restores serum T and E2 concentrations to the physiological male range; less fluctuation of T concentrations than T enanthate or cypionate	Provides flexibility of dosing, ease of application, good skin tolerability; less erythrocytosis than injectable T	Potential of transfer to a female partner or child by direct skin-to-skin contact; T concentrations may be variable from application to application; skin irritation in a small proportion of treated men; moderately high DHT concentrations (of unknown significance)
T pellets	Pellets containing 600–1200 mg T implanted SC; the number of pellets and the regimen may vary with formulation	male range; absorbed from the buccal mucosa Serum T peaks at 1 month and then is sustained in normal range for 3–6 mo, depending on formulation	Requires infrequent administration	Requires surgical incision for insertions; pellets may extrude spontaneously; rarely, local hematoma and infection may occur
Injectable long-acting T undecanoate in oil	United States regimen: 750 mg IM, followed by 750 mg at 4 wk, and 750 mg every 10 wk	When administered at a dose of 750 mg IM, serum T concentrations are maintained in the normal range in most treated men	Requires infrequent administration	Requires IM injection of a large volume (3 or 4 mL); coughing episode reported immediately after injection in a small number of men

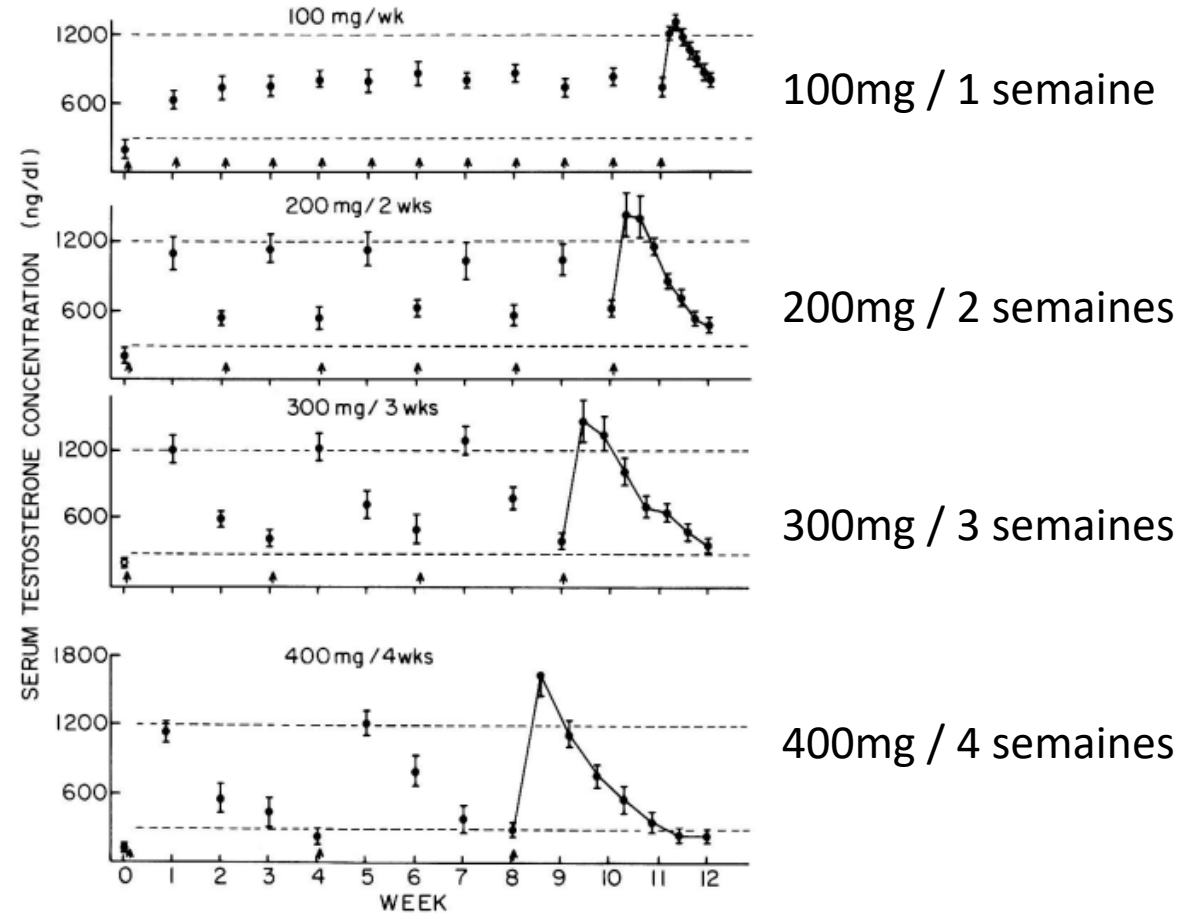
(Continued)

Enanthate de testoteron 250 mg

23 hommes HHC - Traitement 12-16 semaines



Nieschlag et al., Horm Res, 1976



Snyder et al., JCEM, 1980

Surveillance du traitement

Nous suggérons que lorsque les cliniciens instituent une HT, ils visent à atteindre des **concentrations de T dans la plage moyenne de la normale,**

Les cliniciens doivent surveiller les hommes recevant une HT à l'aide d'un plan standardisé comprenant :

- l'évaluation des **symptômes**
- l'évaluation des **effets indésirables**
- l'évaluation de **l'observance**
- mesurer les **concentrations sériques de T et d'hématocrite**
- évaluer le **risque de cancer de la prostate** au cours de la première année suivant le début de la thérapie T

En pratique en France

5 spécialités disponibles :

Esters de testostérone injectables:

Enanthate de testostérone ANDROTARDYL[®] (remboursé)

Undecanoate de testostérone NEBIDO[®]

Testostérone par voie transcutanée

Gels: FORTIGEL[®], ANDROGEL[®], TESTAVAN[®]

En pratique en France

➤ Androtardyl

Dose :

- ✓ 0,3 mL toutes les semaines
- ✓ 0,6 mL toutes les 2 semaines
- ✓ 1 ampoule toutes les 3 semaines

Intramusculaire ou SC profond

Prix : 6,20 € l'ampoule



Surveillance:

Clinique et Bio à 3 - 6 mois puis à 1 an puis /an :

- Virilisation + Prostate
- Testostéronémie (obj de la testo milieu de dose = entre 3,5 et 6 ng/mL)
- NFS (si Hte > 54% → stop + recherche SAOS, Hypoxie, autre cause ? Reprise possible à plus petite dose)
- PSA
- DMO 1 à 2 ans après le ttt

Testo IM ou SC?

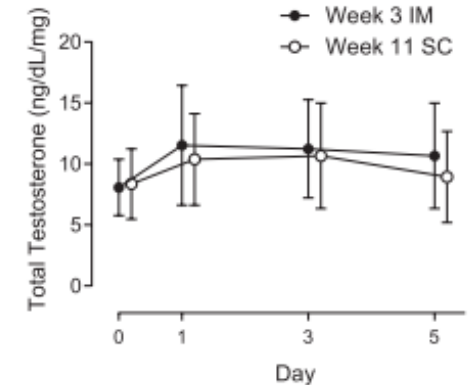
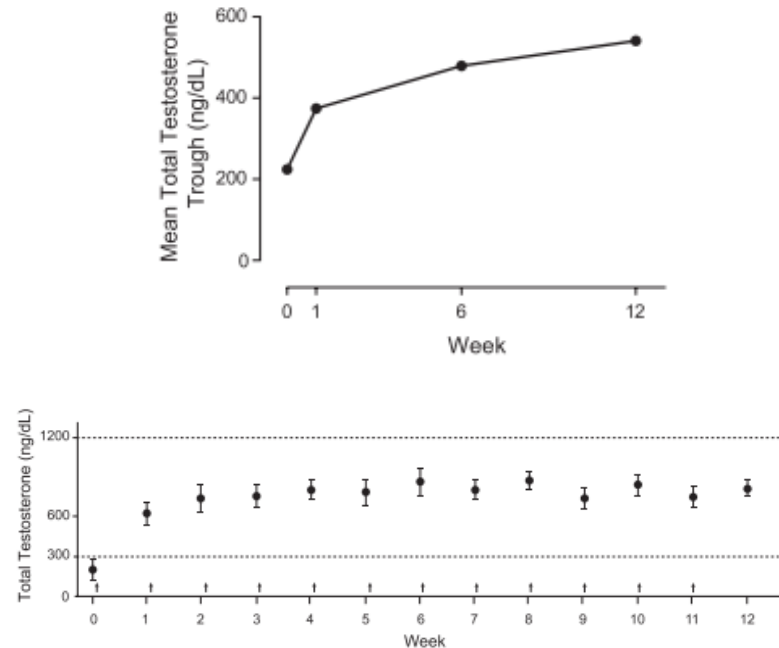
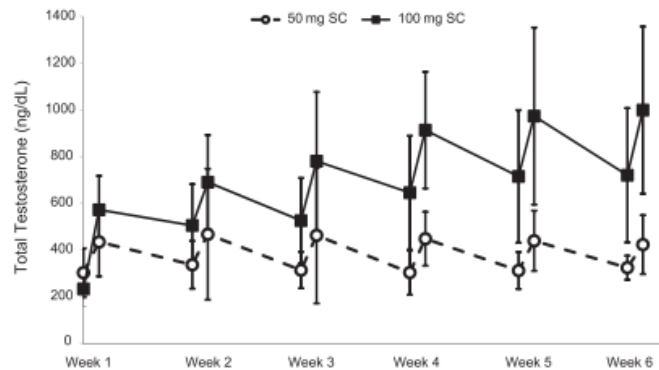
Étude récente USA: 234 hommes hypogonades :

100mg/sem T cypionate IM versus 100mg/sem T enanthate SC auto-injection

→ A 3 mois : augmentation testo identique et suffisante dans les deux groupes

→ Hte moins élevée et Estradiolémie moins élevée dans le groupe SC

Choi E J et al., J Urol, 2022



Figueiredo et al., JCEM 2022

Table 3. Local and systemic adverse events during subcutaneous administration of testosterone esters (number of events in parenthesis)

Study	Ester	Frequency	Dose range	Duration	Population	Sample	Local site-related adverse effects	Systemic adverse effects
Olson et al, 2014 (51)	TC	Weekly	25-75 mg	6 mo	Transgender men	36	Erythema (2), swelling (2) and pain (2)	–
Kaminetsky et al, 2015 (25)	TE	Weekly	50-100 mg	6 wk	Hypogonadal men	29	Ecchymosis (1)	4 (not specified)
Spratt et al, 2017 (28)	TC or TE	Weekly	50-150 mg	Up to 43 mo	Transgender men	63	Nodules (4), urticaria (2), inflammation (2)	Acne (37)
Kaminetsky et al, 2019 (27)	TE	Weekly	50-100 mg	52 wk	Hypogonadal men	150	Erythema (31), induration (11), hematoma (11), bleeding (10), ecchymosis (9), itching (9), pain (7)	Erythrocytosis (18), hypertension (19), polycythemia (3), 3 acne (3), prostate enlargement (2)
Gittelman et al, 2019 (29)	TE	Weekly	50-100 mg	26 wk	Hypogonadal men	133	Hemorrhage (8), bruising (5), pain (1)	Prostatitis (4), polycythemia (3), hypertension (3), fatigue (3), insomnia (3), nausea (3), deep vein thrombosis (1)
Turner et al, 2019 (26)	TU	Once	1000 mg	14 wk	Hypogonadal and transgender men	20	Pain (19)	Not reported

En pratique

- Testostérone enanthate
- Auto-injection en sous-cutanée possible
- Utilisé seringue Luer-Lok de 1mL pour éviter que l'aiguille ne se désengage lors de l'injection car produit visqueux
- Aiguille 20 – 25 G
- Injection 3 à 5 cm latéralement à l'ombilic ou SC dans la cuisse

- Dose 75 mg par semaine



En pratique en France

NEBIDO®

Undécanoate de testo
Amp IM 1000mg / 4mL
1 amp / 12 semaines



ANDROGEL®

Testo gel à 16,2 mg/g
2 pressions par jour
(40,5mg/j)



FORTIGEL®

Testo gel à 2 %
6 pressions par jour
(60mg/j)



TESTAVAN®

Testo gel à 20mg/g
1 pression par jour
(23mg/j)



Non remboursés

Traitement de l'infertilité des HH

Induction de la spermatogénèse:

- **Injections sous-cutanées de gonadotrophines** (2 à 3 fois par semaine)
- **Administration pulsatile de GnRH** (pompe)

75 % de réussite des TTT → Numération SPG rarement normale mais **suffisante**

Métaanalyse 2014 :SPG numération : 5.9×10^6 /ml (range: $4.7-7.1 \times 10^6$ /ml) avec gonadotrophines versus 4.3×10^6 /ml (range: $1.8-6.7 \times 10^6$ /ml) avec pompe GnRH

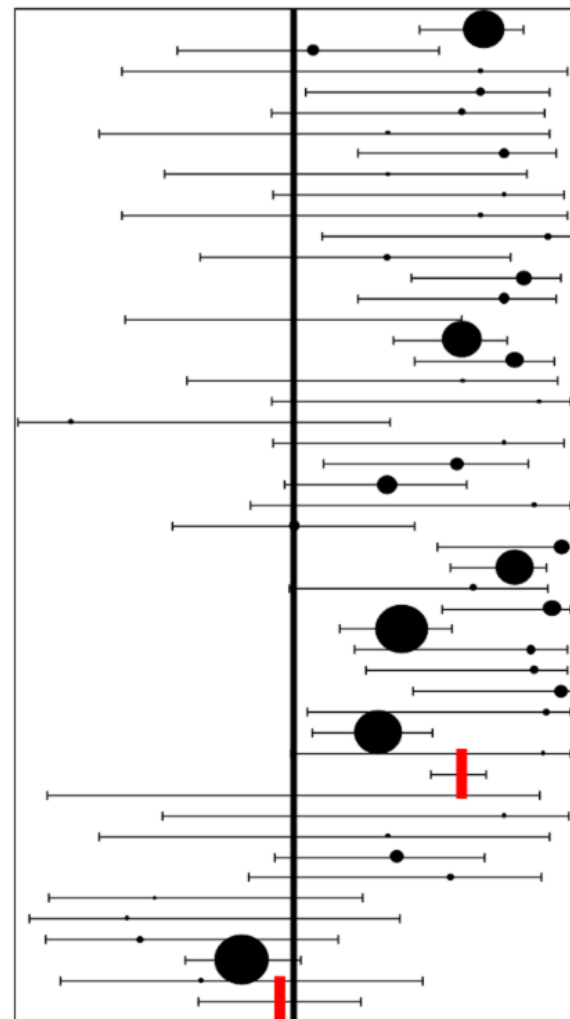
Rastrelli et al., Andrology, 2014

A priori résultats similaires en terme d'efficacité mais ...

- Etude de faibles effectifs
- faible puissance (manque d'études randomisée)
- Hétérogénéité de la population étudiée (degré d'hypogonadisme, volume testiculaire initial, traitement antérieur, etc)

Study

- Burger et al., 1984
- Gattuccio et al., 1984
- Abbatichio et al., 1985
- Okuyama et al., 1986
- Liu et al., 1988
- Burger et al., 1990
- Saal et al., 1991
- Schopohl et al., 1991
- Vicari et al., 1992hCG+FSH
- Lenzi et al., 1993
- Schaison et al., 1993
- Kirk et al., 1993
- Kliesch et al., 1994
- Kung et al., 1994
- Fuse et al., 1996hCG+FSH
- Burgues et al., 1997
- European Metrodin HP study group 1998
- Tachiki et al., 1998hCG+FSH
- Carani et al., 1999
- Giagulli 1999
- Liu et al., 1999
- Bouloux et al., 2002
- Bouloux et al., 2003
- Zorn et al., 2004
- Miyagawa et al., 2005
- Bakircioglu et al., 2007
- Homayoun et al., 2008
- Sinisi et al., 2008hCG+FSH
- Matsumoto et al., 2009
- Warne et al., 2009
- Oldereid et al., 2010
- Sinisi et al 2010 hpFSH
- Sinisi et al., 2010rFSH
- Milsom et al., 2012
- Yang et al., 2012 hCG+FSH
- Zacharin et al., 2012 hCG+FSH
- hCG+FSH**
- Scherman et al., 1964
- Levalle et al., 1983
- D'Agata et al., 1984
- Burris et al., 1988
- Vicari et al., 1992hCG
- Fuse et al., 1996hCG
- Tachiki et al., 1998hCG
- Sinisi et al., 2008hCG
- Yang et al., 2012 hCG
- Zacharin et al., 2012 hCG
- Only hCG**



Event Rate	LL	UL	p
0.84	0.73	0.91	0.000
0.53	0.29	0.76	0.796
0.83	0.19	0.99	0.299
0.83	0.52	0.96	0.038
0.80	0.46	0.95	0.080
0.67	0.15	0.96	0.571
0.88	0.61	0.97	0.010
0.67	0.27	0.92	0.423
0.88	0.46	0.98	0.069
0.83	0.19	0.99	0.299
0.95	0.55	1.00	0.035
0.67	0.33	0.89	0.327
0.91	0.71	0.98	0.001
0.88	0.61	0.97	0.010
0.50	0.20	0.80	1.000
0.80	0.68	0.88	0.000
0.89	0.72	0.97	0.001
0.80	0.31	0.97	0.215
0.94	0.46	1.00	0.064
0.10	0.01	0.67	0.140
0.88	0.46	0.98	0.069
0.79	0.55	0.92	0.019
0.67	0.48	0.81	0.074
0.93	0.42	1.00	0.081
0.50	0.28	0.72	1.000
0.98	0.76	1.00	0.006
0.89	0.78	0.95	0.000
0.82	0.49	0.95	0.054
0.96	0.76	0.99	0.002
0.69	0.58	0.78	0.001
0.92	0.61	0.99	0.017
0.93	0.63	0.99	0.013
0.98	0.71	1.00	0.009
0.95	0.53	1.00	0.042
0.65	0.53	0.75	0.012
0.94	0.50	1.00	0.052
0.80	0.74	0.84	0.000
0.50	0.06	0.94	1.000
0.88	0.27	0.99	0.198
0.67	0.15	0.96	0.571
0.68	0.47	0.84	0.096
0.78	0.42	0.94	0.118
0.25	0.06	0.62	0.178
0.20	0.03	0.69	0.215
0.22	0.06	0.58	0.118
0.40	0.31	0.51	0.083
0.33	0.08	0.73	0.423
0.47	0.33	0.62	0.730

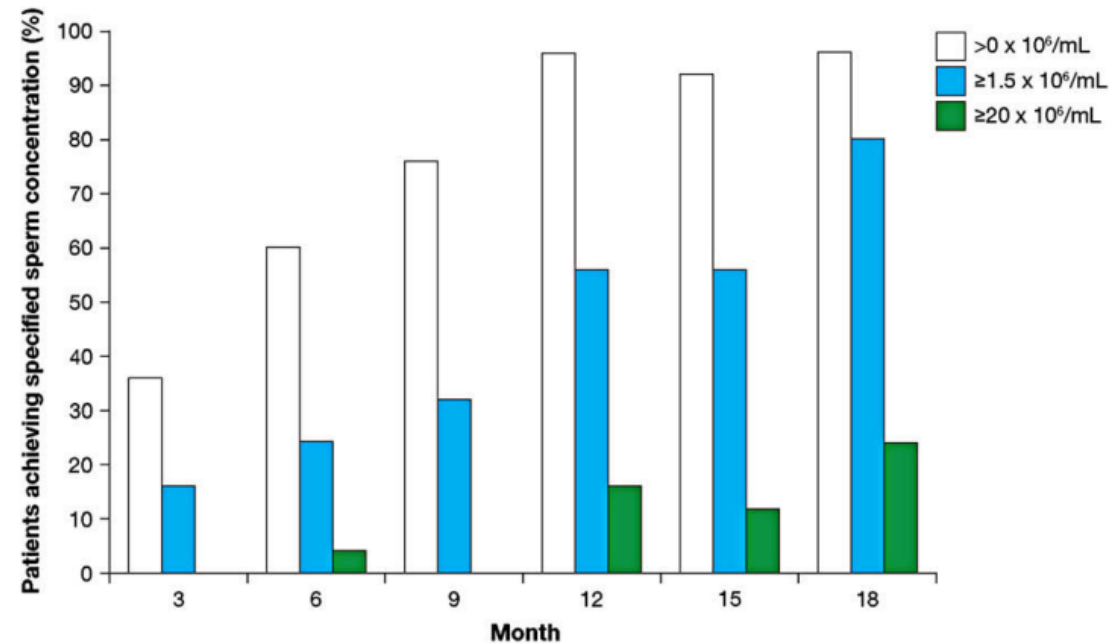
FSH + hCG > hCG seule

Heterogeneity Q=18.623
p<0.0001

Etude phase III :
25 hommes HH
7 centres USA
hCG seul 3 à 6 mois
Puis ajout FSHr 18 mois

FIGURE 1

Percentages of patients achieving any sperm concentration ($>0 \times 10^6/\text{mL}$), a sperm concentration $\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$ (the primary endpoint), and a sperm concentration $\geq 20 \times 10^6/\text{mL}$ at 3-month intervals for patients who completed treatment ($n = 25$).



Matsumoto. Follitropin alfa in hypogonadotropic men. *Fertil Steril* 2009.

16 hommes HH traités entre 2008-2017; UK

hCG 2000 IU IM 3/sem + FSH 75 à 150 IU SC 3/sem

Table 1 Individual details by age and diagnosis (with details of whether spermatogenesis was effective, resultant treatments and pregnancies, and costs)

Number	Male age (years)	Male diagnosis	Female age (years)	First female FSH (IU/L)	Initial testicular volume(mL)	Initial FSH (IU/L)	Success (sperm) achieved	Days of treatment	Sperm stored, conception attempted/achieved by what means, pregnancies	Cost of treatment (GBP)
1	32	1	33	ND	2	< 0.5	No	571	None stored	10,519.42
2	34	2	27	5.2	8	1.4	Yes	b	Stored, IVF ^e /ICSI ^f × 2 None	
3	50	3	34	5.5	12	< 0.5	Yes	c	None stored	
4	29	1	29	ND	2	0.8	Yes	c	Stored, IVF ^e /ICSI ^f Biochem ^d	
5	35	3	30	8	10	6.5	Yes	602	Stored, IVF ^e /ICSI ^f × 2 Twins, none	3945.60
6	44	3	32	7	12	8.9	Yes	623	None stored	5964.48
7	50	4	40	5.9	15	< 0.5	Yes	434	Stored, IVF ^e /ICSI ^f × 3 One baby	1747.80
8	34	4	33	ND	8	0.9	Yes	119	Stored, IVF ^e /ICSI ^f × 3 One baby	1617.84
9	38	4	a	ND	b	1.9	Yes	c	Stored, no treatment	
10	50	4	33	ND	10	7	Yes	c	Stored, IVF ^e /ICSI ^f × 1 None	
11	28	2	a	ND	2	< 0.5	No	90	None stored	136.08
12	35	1	34	ND	b		Yes	c	Stored, no treatment	
13	38	1	31	ND	b	< 0.5	Yes	125	Stored, no treatment	583.92
14	39	2	35	5.8	b	< 0.5	Yes	455	None stored	6008.88
15	32	2	25	4.1	2	< 0.5	No	936	Stored, IVF ^e /ICSI ^f × 1 One baby	10,958.40
16	31	1	34	ND	5	< 0.5	YES	571	Natural conception stored, IVF ^e /ICSI ^f × 1 One, one	3946

Succès = 88%

PF = 68 %

Facteurs prédictifs négatifs:
→ volume testiculaire initial

Male diagnosis: 1: idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (and Kallmann syndrome); 2: pituitary failure as a result of hypothalamic disease, medical or surgical in origin; 3: hypogonadotropic hypogonadism secondary to mast cell activation, radiotherapy, or surgery; 4: pituitary failure following on treatment of a hormonally active or inactive pituitary adenoma

ND not done

Induction de la spermatogénèse

Facteurs prédictifs négatifs

- Cryptorchidie (plus long pour efficacité) 18 – 24 mois
- Volume testiculaire prépubère
- Taux bas inhibine B

Rastrelli et al., Andrology, 2014

Recommandations européennes 2015 pour HHC :

- 1) Si volume testiculaire < 4 ml :
 - ✓ Pompe GnRH : 25ng/kg/2h et titration sur testotéronémie
 - ✓ Gonadotrophines (inj SC) : hCG 1000–1500UI et FSH 75–150 UI 2 à 3 fois par semaines
- 2) Si volume testiculaire > 4 ml et pas d'antécédent de cryptorchidie :
 - ✓ hCG en monothérapie pendant 6 mois puis ajout FSH si pas de spz

Boehm et al , 2015 Nat Rev Endocrinol

En pratique en France

Ovitrelle : 12 clics 2 /semaine ou 8 clics 3/semaine

FSH : 75 à 150 ui 3/sem

Surveillance:

- Clinique : volume testiculaire
- Biologique :
 - Testo, inhibine b
 - NFS
 - PSA
 - SPG (à 6 mois puis /6mois)

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

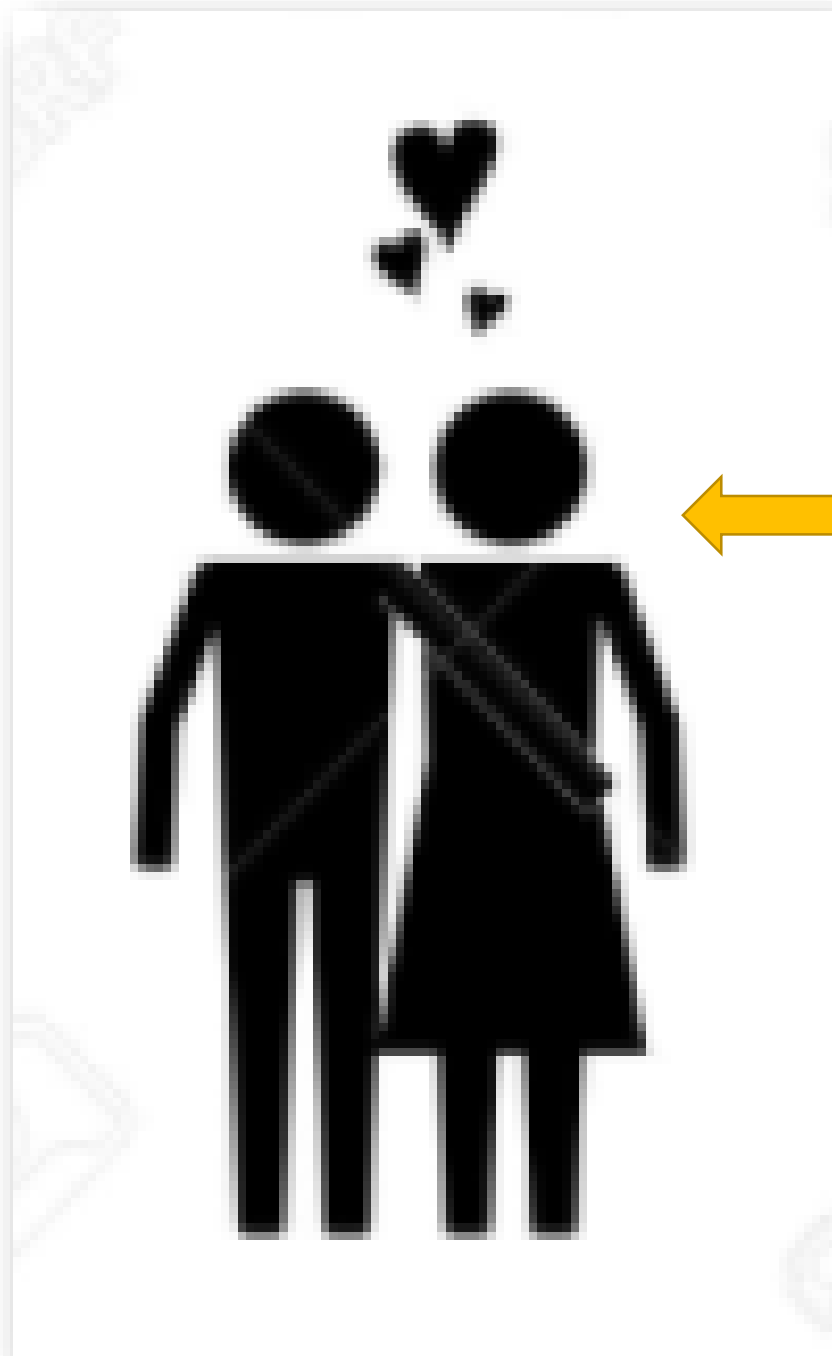
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
RECOMMANDATION RENDUE DANS LE CADRE DE LA PROCEDURE
DE PRISE EN CHARGE DEROGATOIRE PREVUE
AUX ARTICLES L.162-17-2-1 ET R.163-26 ET SUIVANTS DU CODE
DE LA SECURITE SOCIALE (CSS)
22 AVRIL 2020

choriogonadotropine alfa
OVITRELLE 250 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli
Prise en charge dérogatoire dans une recommandation temporaire d'utilisation

Laboratoire	Merck Serono
Code ATC	G03GA08 (Gonadotrophines)
Indication(s) concernée(s)	« - Traitement de l'infertilité masculine par insuffisance de la spermatogénèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope en association avec les spécialités à base de FSH - Test de stimulation de la fonction leydigienne du testicule chez l'homme adulte et chez l'enfant pour exploration d'un trouble de la différenciation sexuelle, micropénis et hypospadias »
Population concernée	Environ 2 120 patients par an (cf. paragraphe 06)
Bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire	<input checked="" type="checkbox"/> Avis favorable à la prise en charge à titre dérogatoire <input type="checkbox"/> Avis défavorable à la prise en charge à titre dérogatoire

HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique
Recommandation_modifié le 06/05/2020

1/14

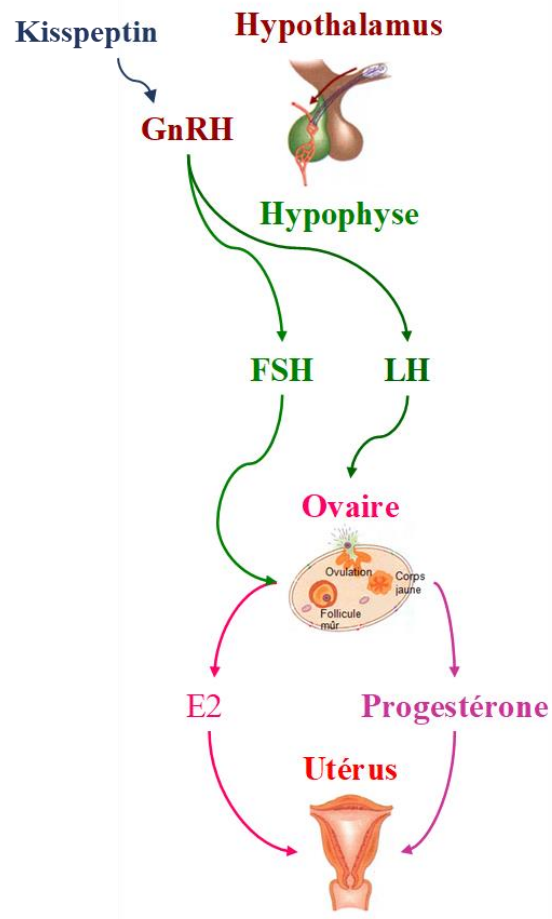


Le fonctionnement ovarien nécessite ...

1. Axe hypothalamo-hypophysaire
2. Follicules ovariens
3. Utérus



Cycle ovulatoire = intégrité anatomique, fonctionnelle et moléculaire de l'axe gonadotrope



✓ Au niveau hypothalamique

Présence de neurones à GnRH
Pulsatilité et masse grasse
Structure normale du gène de la GnRH

✓ Au niveau hypophysaire

Développement normal hypophyse Prop-1, Dax-1
Structure normale gène récepteur GnRH
Expression des gènes sous-unités α et β FSH et LH

✓ Au niveau ovarien

Stock folliculaire intacte
Sensibilité des cellules de la granulosa et de la thèque
Action des gonadotrophines via leurs récepteurs membranaires

✓ Au niveau utérin

Intégrité anatomique dérivés müllériens
Imprégnation suffisante en estradiol et progestérone
Desquamation cyclique endomètre

Clinique de l'hypogonadisme

Aménorrhée

 Primaire dans 90% HHC

 Primo-secondaire dans 10 % des cas HHC

Impubérisme

Absence de développement mammaire

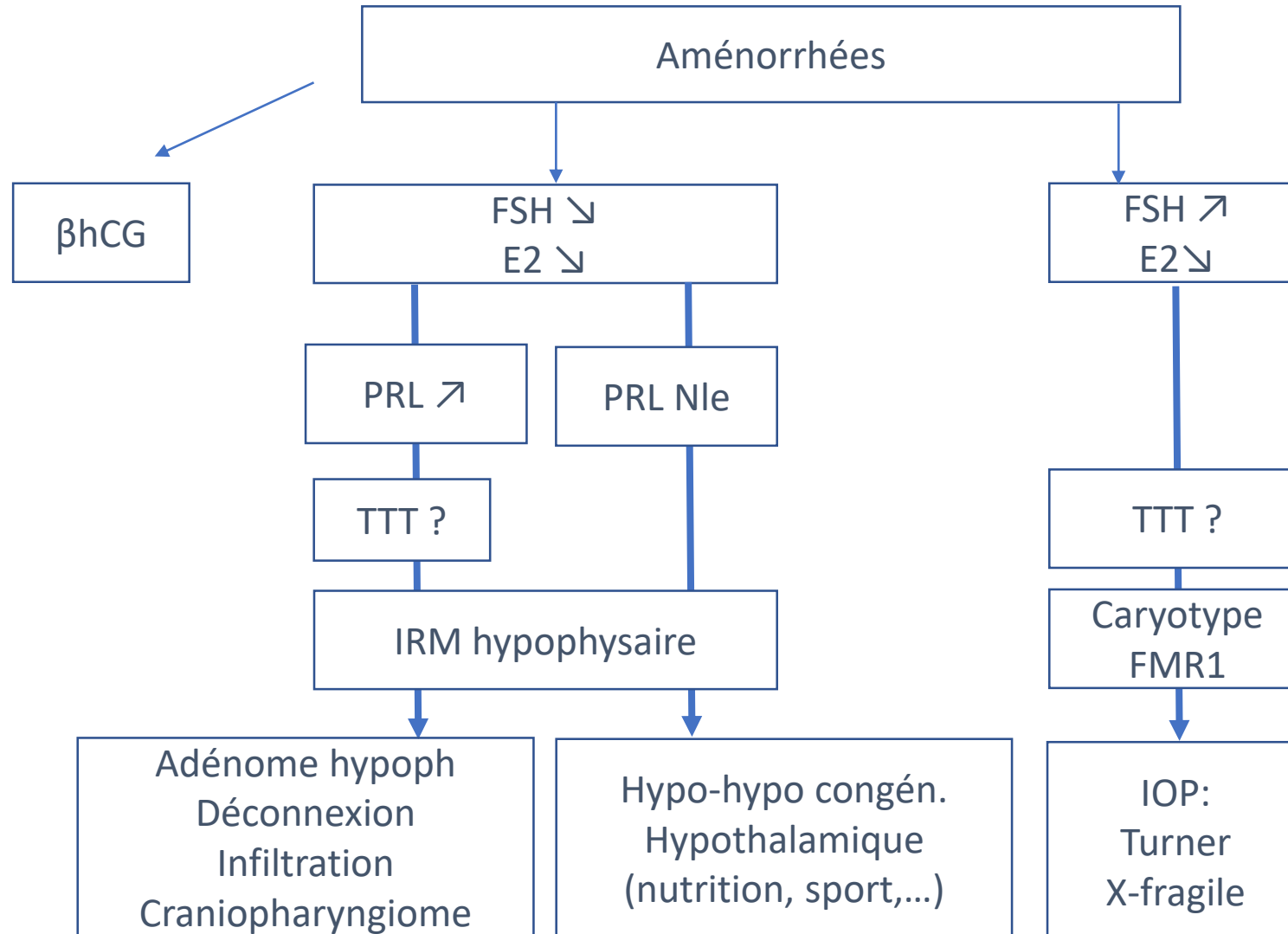
Sécheresse vaginale

Libido basse

Infertilité

Ostéoporose

Étiologies Hypogonadisme



Traitement hypogonadisme

À l'âge pubertaire:

- Développement et maintien des caractères sexuels
- Organes génitaux externes et internes
- Tissu osseux: croissance, maturation osseuse, masse osseuse
- Favoriser le pic de croissance pubertaire
- Fonctions intellectuelles
- Maturation psychologique et intégration sociale (adolescence)

À long terme:

- Intégration sociale
- Fonction sexuelle
- Maturation utérine
- Prévention du risque osseux et cardio-vasculaire

THS = pour HH et IOP

✓ Associant œstrogènes et progestérone

Fertilité ≠

✓ DO pour IOP

✓ gonadotrophines ou GnRH pour HH

ESTROGENES

1. Estrogènes naturels :

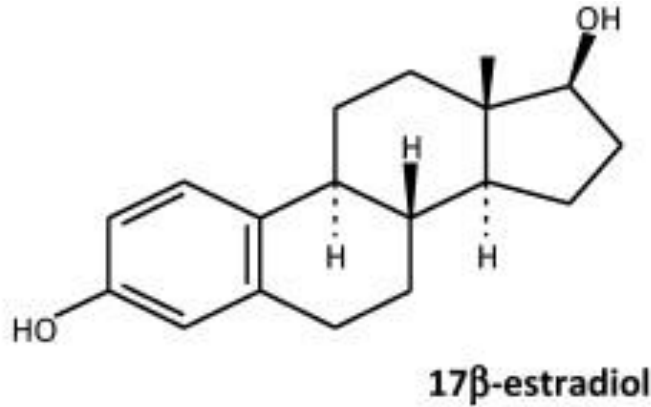
- 17 β -Estradiol (E2)
- Estrone (E1)
- Estriol (E3)
- Estetrol (E4)

2. Estrogènes de synthèse :

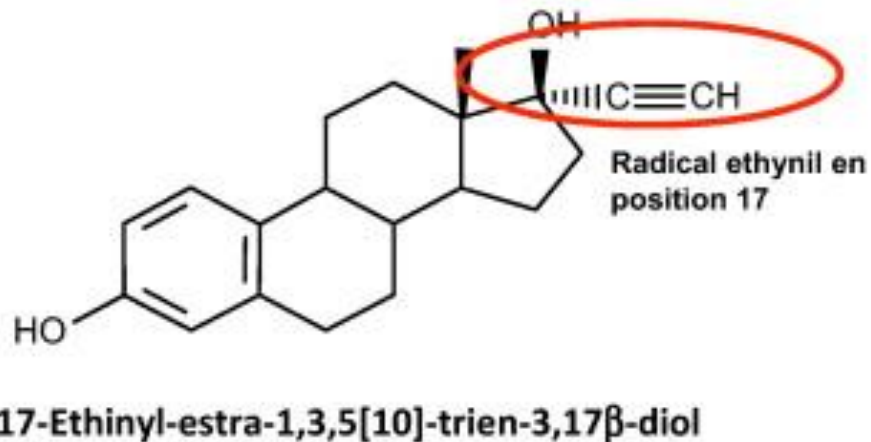
- Stéroïdiens: **Ethinyl-Estradiol (EE)** et Mestranol (plus utilisé)
- Non stéroïdiens: famille des Stilbènes (Distilbène) plus utilisé

3. Estrogènes Conjugés Equins

MOLÉCULES E2 ET EE



→ **THS**



→ **Contraception**

- ✓ Métabolisme ralenti
- ✓ Blocage oxydation
- ✓ Maintien d'une puissance estrogénique importante (50x)

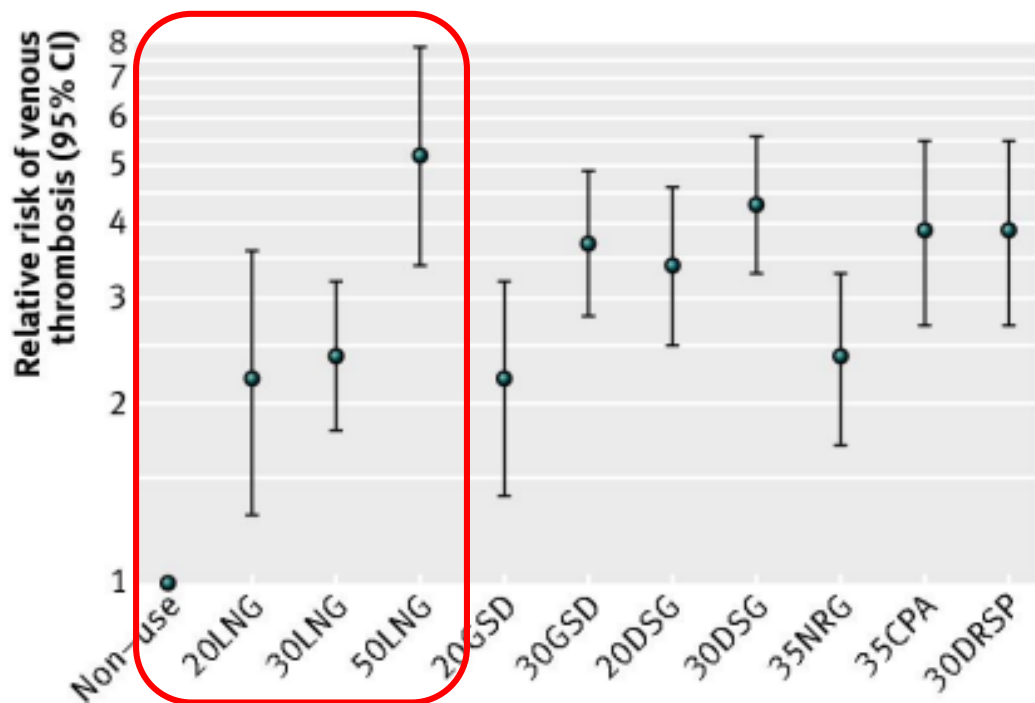
EE

Métabolisme Lipidique	<ul style="list-style-type: none">↗ Triglycéridémie↗ Cholestérol total et ↗ rapport HDL/LDL↗ VLDL-cholestérol
Métabolisme Glucidique	<p>Insulino-résistance</p> <ul style="list-style-type: none">↗ possible de la glycémie
Effets Hépatiques	<ul style="list-style-type: none">↗ Angiotensinogène : risque HTA↗ Protéines de la coagulation: facteur VII et X, fibrinogène↘ Antithrombine III, protéine C et S↗ SHBG et CGB
Effets Vasculaires	<ul style="list-style-type: none">↗ risque cardio-vasculaire <p>Epaississement intima et prolifération endothélium</p>

Effets indésirables susceptibles de **favoriser des MTEV** et **augmenter le risque cardiovasculaire**

EE - Risque thromboembolique

- ↗ MTEV par facteur 3 à 6 par rapport aux non utilisatrices
- Effet starter la 1ère année



Stegeman et al., BMJ, 2013

Risque vasculaire:

Pas de \neq entre 30 et 20 μg EE

3^{ème} G > 2^{ème} G

35 μg EE+CPA > 2^{ème} G

30 μg EE+DRSP > 2^{ème} G

Voie extra-dig > 2^{ème} G

Norgestimate \approx 2^{ème} G

Plu-Bureau et al., Gyn Obs Fert & Seno, 2018

EE extra-dig - Risque TE

➤ **Anneau vaginal :**

4 études risque MTEV anneau versus COP LNG
estimation du risque combiné : OR à 1,7 [1,3–2,2]

Plu-Bureau at al., Gyn Ob Fer & Sen, 2018

➤ **Patch:**

Peu d'étude
études épidémio : risque ↗
Registre danois 2012

versus non utilisatrices

COP 30 – 40 µg EE + LNG	RR 2.37	[2.05 – 2.74]	p<0.001
Patch	RR 4.40	[2.09-9.24]	p<0.001
Anneau vaginal	RR 4.29	[3.27 – 5.62]	p<0.001

versus COP 30 – 40 µg EE + LNG

Patch	RR 2.46	[1.09-5.58]	p=0,031
Anneau vaginal	RR 2.02	[1.41-2.89]	p= 0,0001

Lidegaard at al., BMJ, 2012

RPC Contraception – HAS 2019

Possibilité de prescription d'une CHC en fonction des facteurs de risque vasculaire.

Facteur de risque artériel	Utilisation d'une CHC
Âge > 35 ans	Possible si pas d'autres FDRV
Surpoids – obésité	Possible si pas d'autres FDRV
Tabac > 15 cig/jour	Possible si pas d'autres FDRV
Antécédents familiaux 1 ^{er} degré IDM ou AVC avant 55 ans (Homme) ou 65 ans (Femme)	Contre-indication
Hypertension artérielle	Contre-indication
Dyslipidémie	Contre-indication
Non contrôlé	Possible si pas d'autres FDRV
Contrôlé	Contre-indication relative si dyslipidémie survenue avec CHC
Diabète insulino-dépendant	Contre-indication si délai diabète > 20 ans ou si complications vasculaires
Diabète de type II	Possible si pas d'autres FDRV mais en seconde intention (1 ^{er} choix Contraception microprogestative ou DIU cuivre)
Migraine avec aura	Contre-indication
Migraine simple	Possible si pas d'autre DRV
Facteur de risque veineux	Utilisation d'une CHC
Âge > 35 ans	Possible si pas d'autres FDRV
Surpoids – obésité	Possible si pas d'autres FDRV
Thrombophilie biologique connue	Contre-indication
Antécédents familiaux au 1 ^{er} degré de MVTE avant 50 ans	Contre-indication

→ En dehors de contre-indications: COP 2^{ème} G ou Norgestimate en 1^{ère} intention

Plu-Bureau et al., Gyn Obs Fert & Seno, 2018

Pour THS → Privilégier la 17β-estradiol

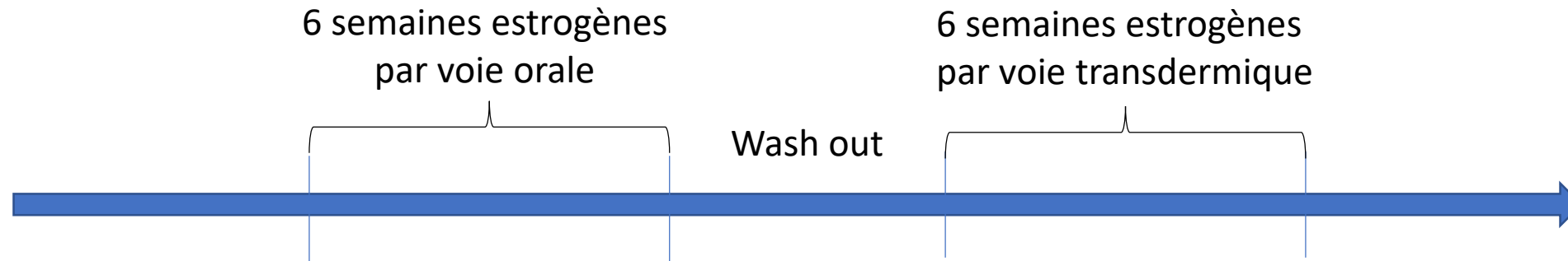
E2

➤ Effet de premier passage hépatique

Métabolisme Lipidique	↗ Triglycéridémie Effets bénéfiques : ↘ LDLc, Lpa et ↗ HDLc
Effets Hépatiques	↗ Angiotensinogène : risque HTA ↗ Protéines de la coagulation: facteur VII et X, fibrinogène ↘ Antithrombine III, protéine C et S ↗ SHBG et CGB
Effets Métabolique	↗ Masse grasse/masse maigre sans modification du poids

E2 voie orale versus transdermique ?

11 filles Turner traitées par GH
13,4ans en moyenne



Oral: 0,5mg pdt 2 sem puis 1 mg pendant 2 sem puis 2 mg pendant 2 sem

TD: 0,025 μ g 2/sem pendant 2 sem puis 0,0375 μ g 2/sem pendant 2 sem puis 0,05 μ g 2/sem pendant 2 sem

Facteurs métaboliques :

Cholestérol
Triglycéridémie
LDL c
HDL c
Glucose
Masse maigre
Fibrinogène

-> **Aucune différence** Orale versus TD

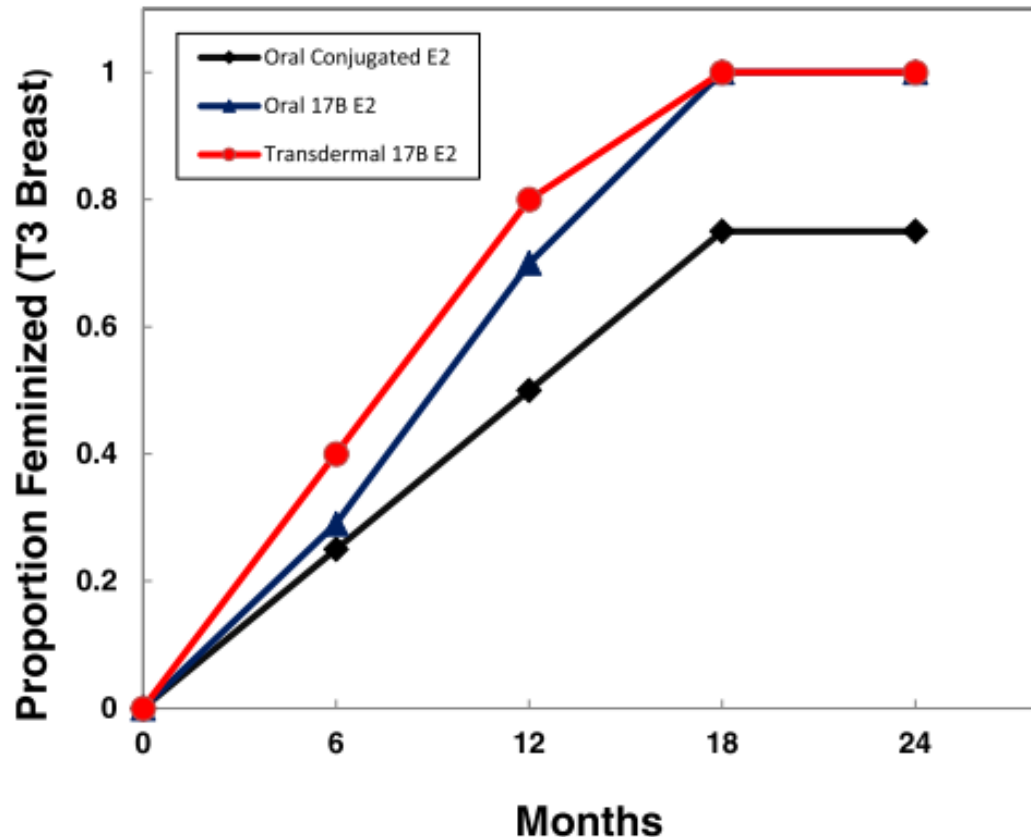
20 adolescentes de 12 – 18 ans avec IOP randomisée

n=8 Estrogène conjugué
0,15 mg/j -> 0,625mg/j pdt 18 mois

n=7 Estradiol per os
0,25 mg/j -> 1mg/j pdt 18 mois

n=5 Transdermique
12,5µg/j -> 50µg/j pdt 18 mois

+ 200mg/j progesterone 10j/mois pendant 6 mois



➤ 100% des patientes avec estradiol per os ou transdermique féminisées à 18 mois

Table 3 Treatment parameters at maximum estrogen dose (18 Months) (Mean ± SE)

	Oral conjugated E2 (0.625 mg/d)	Oral 17β E2 (1 mg/d)	Transdermal 17β E2 (0.05 mg/d)
Weight (kg)	53.8 ± 10.1	43.6 ± 4	40.6 ± 3.1
Change in Weight from baseline (kg)	5.9 ± 0.7	7.1 ± 1.6	7.2 ± 0.8
Height (cm)	153.2 ± 2.9	147.6 ± 3.9	148.6 ± 3.5
Change in Height from baseline (cm)	6.3 ± 1.3	8.1 ± 1.3	8.2 ± 1.7
Estradiol (pg/mL)	14 ± 5 ^a	12 ± 5	53 ± 19 ^{a,b}
Estrone (pg/mL)	57.7 ± 22.6 ^a	53.4 ± 28	26 ± 4 ^a
Estrone Sulfate (ng/dL)	209 ± 68.1 ^a	364.8 ± 153 ^a	72 ± 27.9 ^a
FSH (mIU/mL)	30 ± 9.4	88 ± 25.6	29 ± 26.4
LH (mIU/mL)	29 ± 14.5	44 ± 13.7 ^a	4.8 ± 3.7
SHBG (nmol/L)	130 ± 38.3	35.5 ± 7.4	59 ± 20.2

Fibrinogen Activity (mg/dL)	347 ± 59.8	284 ± 20.2	205 ± 38.9
Antithrombin Activity (%)	109 ± 3.2	121 ± 5.4	102 ± 5
Glucose (mg/dL)	82 ± 5.5	83 ± 3.8	82 ± 0
Insulin (uIU/mL)	19.6 ± 12.8	5.5 ± 1.2	3.9 ± 0.7
AST (U/L)	47 ± 13.6	24 ± 3.3	19 ± 1.2
ALT (U/L)	55 ± 26.6	23 ± 5.3	15 ± 3.5
Cholesterol (mg/dL)	177 ± 18.7	160 ± 0.6	155 ± 19.1
Triglycerides (mg/dL)	195 ± 72.4	126 ± 42.3	62 ± 5.5
HDL (mg/dL)	54 ± 5.1	49 ± 6	54 ± 10.7
LDL (mg/dL)	95 ± 11.2	91 ± 5.8	85 ± 11.3
Plasma Renin (ng/dL/h)	313 ± 83	178 ± 46	243 ± 103.5
IGFBP-3 (mg/L)	2.9 ± 0.4	3.6 ± 0.4	3.2 ± 0.1
IGF-1 (ng/mL)	266 ± 73.1	482 ± 73.6	355 ± 71

^ap < 0.05, differences in mean values within groups, baseline vs 18 months.
^bp < 0.05, differences in mean values between groups at 18 months.

➤ Pas de différence sur les marqueurs biologiques pour E2 oral vs TD

Estrogènes

- Plus grande sécurité et efficacité : utiliser de la **17 β -estradiol** par rapport à EE ou CEE pour induire la puberté et pour THS

En cas de :

- Risque thrombo-embolique
- Insuffisance hépatique ou cholestase
- Hypertriglycéridémie

→ VOIE CUTANEE NON DISCUTABLE

Sinon:

Pour confort et compliance

→ VOIE ORALE possible

THS avant la puberté

Nous recommandons d'utiliser la **17 β -oestradiol** pour l'induction pubertaire pour l'induction de la puberté ou pour maintenir la puberté chez les filles/femmes.

Nous recommandons que la **progestérone** soit ajoutée après l'induction de la puberté par de la 17 β -oestradiol, **après au moins 2 ans de traitement ou après saignements d'origine utérin.**

A quelles doses ?

❑ Début du traitement : **AO 11 – 12 ans**

❑ **Petites doses initiales:**

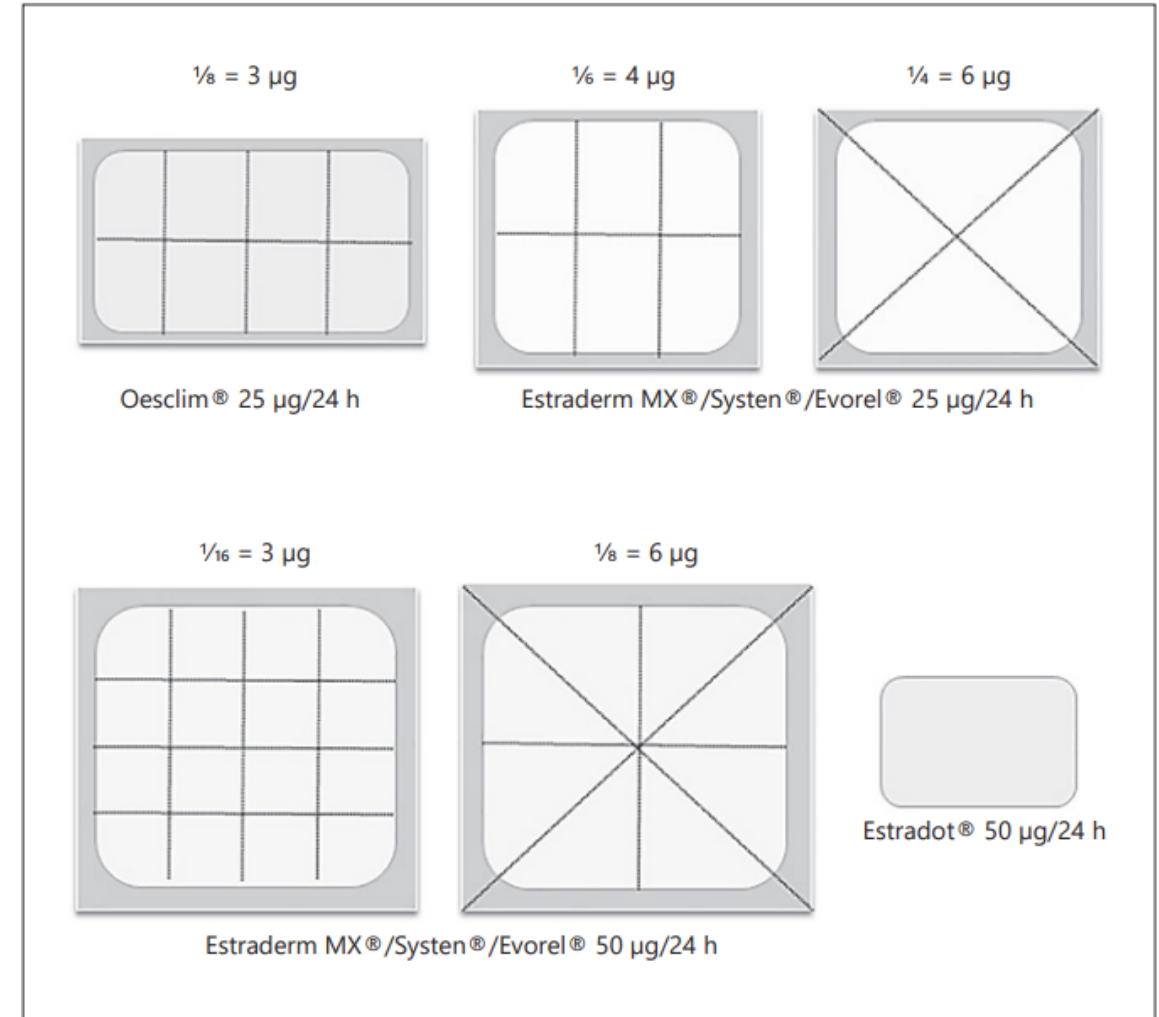
- 1/10^{ème} ou 1/8^{ème} de dose:
 - Orale 0,2mg
 - Percutanée 0,15 – 0,30 mg
 - Transdermique 5µg

❑ **Durée:** fonction taille, âge, maturation osseuse

- Petite taille: faible doses jusqu'à la fin de la croissance (2 à 3 ans)
- Taille normale ou grande, âge osseux > 13 ans ou diagnostic tardif: augmentation plus rapide de la dose d'estrogènes (1 à 2 ans)

Voie transdermique:

- ✓ Possibilité utilisation de petite doses
- ✓ Modulation de la durée de la pose du patch -> Reproduction des variations diurnes de l'estradiol
- ✓ Augmentation progressive des doses



THS après la puberté

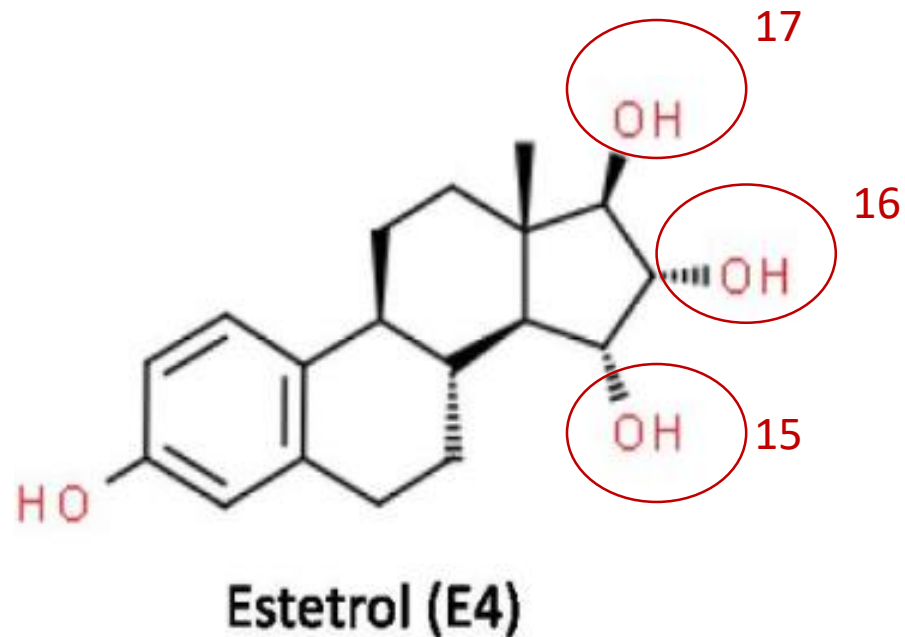
→ THS jusqu'à l'âge théorique de la ménopause...

Bénéfice:

- ✓ Améliore la qualité de vie: estime de soi, vie sexuelle, vie sociale, etc...
- ✓ Améliore la fonction cognitive
- ✓ Protège l'avenir :
 - Osseux
 - Métabolique
 - Cardiovasculaire

Place de la « pilule » ?

Estetrol (E4)



- Estrogène naturel produit par le fœtus humain
- 1^{er} NEST : Native Estrogen with Selective Action in Tissues
- COP: 14.2 mg E4 + 3mg DRSP (24j/28)
 - ✓ Autorisation agence européenne du médicament en 2021 : Drovelis ®

Surveillance du traitement

1. Critères cliniques:

- Surdosage
 - Abondance de règles, métrorragies inter-menstruelles
 - Mastodynies
- Sous-dosage
 - Absence de règles, hypoménorrhée
 - Bouffées de chaleur

2. Echographie pelvienne : Épaisseur de l'endomètre et longueur utérine

2. Biologique:

- Dosage estradiolémie
- Dosage annuel glycémie à jeun, chol total, triglycéride

4. Contrôle de la minéralisation osseuse

Treatment	Dosing and Administration	Advantages	Disadvantages
<i>Induction of puberty in girls</i>			
17 β -estradiol (tablets)	Initial dose: 5 μ g/kg daily orally ↑ 5 μ g/kg increments every 6–12 mo Up to 1–2 mg/d	Natural estrogen	Less preferable than transdermal route
17 β -estradiol (patch)	Initial dose: 0.05–0.07 μ g/kg, only nocturnal ↑ to 0.08–0.12 μ g/kg every 6 mo Up to 50–100 μ g/24 h	Natural estrogen No hepatic passage (decrease thromboembolic risk)	Small dose patch not available; need to cut the patch of 25 μ g/24 h
Progesterone	Added after full breast development or breakthrough bleeding, during the last 14 d of menstrual cycle		
<i>Treatment of hypogonadism in adult females</i>			
Estroprogestin therapy (tablets)	17 β -Estradiol 1 or 2 mg Progestin: during the last 14 d of the month micronized progestin at 200 mg/d orally, or dydrogesterone at 10 mg/d orally	Mimic the physiological hormone changes	
Estroprogestin therapy (patch or gel)	17 β -Estradiol patch 50–100 μ g/24 h daily, OR 17 β -Estradiol gel 7.5–15 mg daily Progestin: during the last 14 d of the month, micronized progestin at 200 mg/d orally, or dydrogesterone at 10 mg/d orally	Mimic the physiological hormone changes	

Traitement fertilité femmes HH

<i>Treatment of fertility in adult females</i>			
Pulsatile GnRH	<i>IV pump</i> : 75 ng/kg per pulse every 90 min	Most physiological treatment	Not available in many countries
	Dose adapted based on response, up to 500 ng/kg per pulse	Possibility to adjust pulse frequency in IV pump	Require centers with expertise
	<i>SC pump</i> : 15 µg per pulse every 90 min	High success rate	Risk of phlebitis for IV treatment (rare)
	Dose adapted based on response, up to 30 µg per pulse	Less risk in multiple pregnancy	Pituitary resistance (rare)
	Luteal phase: continue GnRH pump, OR hCG 1500 U every 3 d for three times		
Gonadotropins	hMG (FSH + LH) 75 to 150 IU SC daily, dose adapted based on follicular growth	Available around the world	More expensive
	Induction of ovulation by hCG 6500 IU SC injection	Self-injection	Higher risk of overstimulation
	Luteal phase:		Requires close monitoring of E2 and ultrasound
	hCG 1500 U every 3 d for three times		Higher risk of multiple pregnancy
	Progesterone 200 mg intravaginally daily		

Merci !