

# Le syndrome de Kallmann de Morsier

## Aspect génétique

Nawal EL ANSARI

Hôpital Avenzoer, Marrakech, Maroc

### RESUME

Le syndrome de Kallmann De Morsier (SK) représente une affection rare ; essentielle cause de déficit gonadotrope congénital, il associe un hypogonadisme à une anosmie (ou hyposmie) et à un certain nombre d'autres manifestations cliniques telles les syncinésies d'imitation ou mouvements en miroir, l'atteinte rénale et urologique, les anomalies neurosensorielles et de la ligne médiane.

Au plan génétique, la mutation du gène *kal-1* est responsable de la forme liée à l'X du SK, et ce n'est qu'en 2003 que le gène du récepteur du « fibroblast growth factor » ou *FGFR1*, responsable d'une des formes autosomiques du SK, a été identifié.

Deux autres gènes ont été récemment identifiés, le gène de la prokinétine 2 (*PROK2*) et son récepteur de type 2 (*PROK2R2*) ; le gène *Neuropiline 2* est par ailleurs considéré comme candidat du SK.

Le but de ce travail est de traiter les particularités génétiques du SK, lesquelles sont essentielles à la compréhension de cette affection restée longtemps inconnue.

**Mots clés :** hypogonadisme hypogonadotrophique, syndrome de Kallmann, anosmie, aspect génétique

### I. INTRODUCTION

Les hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux (HHC) sont un ensemble très hétérogène d'affections résultant d'un défaut de sécrétion des gonadotrophines hypophysaires ; leur classification, basée sur l'existence ou non d'anosmie, s'est enrichie ces deux dernières décennies par la découverte de nombreux gènes impliqués dans le développement et le fonctionnement de l'axe gonadotrope.

Le syndrome de Kallmann De Morsier (SK) est une maladie génétique associant un hypogonadisme hypogona-

dotrophique à une anosmie ou hyposmie ; l'hypogonadisme est en rapport avec une carence en GnRH, et le trouble de l'odorat à une aplasie ou hypoplasie des bulbes et des voies olfactives. Le premier cas mondial d'hypogonadisme associé à une anosmie a été rapporté par Maestre de San Juan en 1856, cette association fut confirmée par Kallmann en 1944 et De Morsier 10 ans plus tard [10].

Il existe une large prédominance masculine, puisque le SK affecte près d'un homme sur 8000 et d'une femme sur 40 000 à 70 000. La fréquence des cas sporadiques ressort dans de nombreuses études, Waldstreicher note 66% de cas sporadiques sur 106 patients présentant un hypogonadisme hypogonadotrophique [17] ; dans sa série de 28 cas de SK, Sato décrit 18 cas sporadiques et 10 cas familiaux [14]. Dans les formes familiales, la transmission peut être récessive liée au chromosome X par anomalie du gène *Kal 1* ou autosomique dominante et récessive ; l'anomalie du gène du *FGFR1*, responsable de l'une de ces formes autosomiques, n'a été que très récemment identifiée [4].

### II. ASPECT GENETIQUE

#### 1. Transmission liée au chromosome X : le gène *KAL1*

En 1991, le gène *Kal1*, localisé sur le bras court du chromosome X (Xp22.3), est identifié comme responsable de la forme liée à l'X. Ce mode de transmission n'est pas le plus fréquent, cette faible prédominance est valable aussi bien pour les formes sporadiques que familiales ; d'après la série de Seminara, la transmission liée à l'X n'est que de 18% [15].

Le gène *Kal1* est localisé dans la région Xp22.3, près de la région pseudoautosomique, qui est le lieu de crossing-over entre les deux chromosomes sexuels. Ce gène code pour une glycoprotéine de la matrice extracellulaire, l'anosmine-

Correspondance :

Dr Nawal EL ANSARI - Endocrinologue, Hôpital Avenzoer, Marrakech. Adresse personnelle : 145, rue Soulayman El Farissi, Assif C, Marrakech, Maroc - Tel 061256548 024300434 - Email [elansarinawal@yahoo.fr](mailto:elansarinawal@yahoo.fr)

1, qui intervient dans la migration des neurones à GnRH. De nombreuses délétions et mutations ponctuelles ont été identifiées, elles sont caractérisées par leur grande hétérogénéité et sont réparties sur les différentes régions codantes pour l'anosmine-1 [8].

L'anosmine-1 a été initialement nommée ADMLX pour *adhesion molecule like from the chromosome X*, avant de porter le nom d'anosmine-1 en 1996. C'est une glycoprotéine d'environ 95 KDa qui comporte [3] : une région aminoterminal riche en cystéine ; quatre domaines fibronectine qui sont similaires à certaines molécules d'adhésion notamment la molécule N-CAM (*neural cell adhesion molecule*) ; une région carboxyterminale riche en histidine.

L'anosmine-1 intervient dans la migration des neurones à GnRH qui se fait en association avec les neurones olfactifs ; en effet, dès la sixième semaine du développement embryonnaire chez le fœtus humain, les neurones à GnRH débutent leur migration depuis l'épithélium olfactif pour arriver à leur situation terminale au niveau de l'hypothalamus.

Dans leur trajet de migration, les axones des neurones à GnRH suivent celui des nerfs olfactifs ; une fois arrivés à la base du télencéphale, ils pénètrent dans le cerveau derrière les futurs bulbes olfactifs [1]. A ce niveau précis, une fois que la région rostrale du télencéphale entre en contact avec les terminaisons axonales des neurones olfactifs, il se produit une différenciation des cellules neuroépithéliales en neuroblastes par leur sortie du cycle mitotique, puis une évagination des bulbes olfactifs.

L'anosmine-1 est retrouvée au niveau des futurs bulbes olfactifs alors qu'elle n'est plus détectée sur le trajet nerveux, ce qui l'implique directement dans le court trajet de migration intracérébrale et dans les premières étapes de morphogenèse des bulbes olfactifs [3]. L'agénésie des bulbes olfactifs témoigne alors d'une absence d'établissement de contact entre les neurones olfactifs et le télencéphale [6].

Des études en immunofluorescence utilisant des anticorps anti-anosmine ont permis de localiser cette protéine au niveau de différents tissus embryonnaires : digestif, respiratoire, urogénital, musculaire, cardiovasculaire, système nerveux central ; elle existe non seulement au niveau des membranes basales, mais aussi au niveau de différentes matrices extracellulaires [7].

Quant à l'implication de l'anosmine-1 dans le trajet initial des neurones à GnRH depuis l'épithélium olfactif, elle semble écartée depuis l'observation histologique d'un fœtus masculin porteur d'une délétion Kal1, qui a noté l'agénésie des bulbes olfactifs et la localisation extracérébrale des neurones à GnRH, à distance de l'épithélium olfactif [16].

## 2. Gène KAL2

Ce n'est qu'en 2003, 12 ans après la découverte du gène Kal1, que le gène Kal2, porté par le chromosome 8 (8p11-p12) et responsable d'une des formes de SK à transmission dominante, a été identifié par l'équipe de Dodé [3].

Le gène Kal2 code pour le FGFR1 (*fibroblast growth factor*

*receptor 1*), récepteur membranaire qui intervient dans la signalisation de nombreuses protéines en étant actif sous forme de dimères. Par sa région extracellulaire qui comporte des immunoglobulines de type I, II et III, ce récepteur fixe son ligand le FGF, en présence de protéoglycanes à héparane sulfate [3]. Une fois activé par le FGF, le FGFR1 se dimérise, condition nécessaire à son action, il se produit alors une autophosphorylation des résidus tyrosine qui stimulent à leur tour l'activité tyrosine kinase.

Les études expérimentales sur les souris génétiquement déficientes en Fgfr1 démontrent l'anomalie dans l'étape initiale de morphogenèse des bulbes olfactifs alors que le contact axonal a lieu [9]. Par ailleurs, la présence de l'anosmine-1 au niveau de la matrice extracellulaire du rostre du télencéphale est indispensable à l'évagination des bulbes olfactifs, il existerait alors un lien entre le FGFR1 et l'anosmine-1. Dodé propose une hypothèse unificatrice d'après laquelle l'anosmine-1 pourrait être impliquée dans le processus de signalisation du FGFR1, avec une éventuelle liaison à ce récepteur [3].

## 3. Gènes KAL3 et KAL4 et Neuropiline 2

En plus des gènes KAL1 et KAL2, deux nouveaux gènes ont été découverts ; un modèle de souris invalidé pour la prokinétine 2 (PROK2), appelée KAL3, qui reproduit le phénotype du SK, et la mutation inactivatrice du récepteur de type 2 de PROK2 (PROKR2) qui est également reconnue comme responsable du SK, définissant ainsi le KAL4 [11].

Le défaut de signalisation de ces 2 gènes interviendrait dans le développement du système reproductif humain [5]. La mutation de PROK2 est retrouvée à l'état hétérozygote, alors que celle de PROKR2 est notée à l'état hétérozygote et homozygote. La mutation inactivatrice de ces deux gènes a été également notée chez des patients ne présentant pas de signes d'hypogonadisme, ce qui démontre le rôle essentiel des facteurs non génétiques dans le SK.

Une équipe anglo-américaine a par ailleurs étudié le rôle potentiel d'un des récepteurs des sémaphorines de classe III appelé Neuropiline 2, qui intervient dans la migration des neurones à GnRH [2]. La mutation inactivatrice au niveau du gène de ce récepteur chez l'animal est responsable d'une réduction du nombre de neurones à GnRH avec altération des nerfs olfactifs ; cette hypothèse a été renforcée par des études fonctionnelles réalisées sur des neurones à GnRH qui ont montré que les sémaphorines 3A et 3F avaient un effet modulateur sur leur migration.

## III. PARTICULARITES PHENOTYPIQUES

Les anomalies cliniques du SK s'observent à prévalence variable dans les différentes formes génétiques. Les individus atteints du SK dans sa forme KAL1 ont un phénotype plus sévère associant une cryptorchidie, un micropénis avec des gonadotrophines plasmatiques indétectables et des taux plasmatiques bas de testostérone et d'inhibine B ; ils présenteraient plus fréquemment les syncinésies d'imitation ainsi que les anomalies rénales, et certaines atteintes telles que la surdité et le ptosis ne sont par ailleurs décrites que dans cette forme [3].

Dans l'atteinte KAL2, l'hypogonadisme semble moins sévère et on décrit plutôt des anomalies faciales telles que la fente palatine et les agénésies dentaires [12]. Toutefois, le caractère commun aux formes KAL1 et KAL2 d'un certain nombre de manifestations phénotypiques plaiderait en faveur d'une coopération entre l'anosmine 1 et le FGFR1 [3].

La perte de fonction de PROK2 reproduit le phénotype du SK, mais peut également être responsable de certaines formes normosmiques d'HHC [13].

#### IV. CONCLUSION

**Le syndrome de Kallmann De Morsier est un syndrome rare, mais représente l'une des causes les plus fréquentes d'hypogonadisme hypogonadotrophique congénital.**

**Sur le plan génétique, quatre gènes sont actuellement identifiés, le gène KAL1, responsable de la forme liée à l'X, le gène FGFR1 impliqué dans l'une des formes autosomiques dominantes, et très récemment les gènes PROK2 et PROK2R.**

**Ces avancées génétiques sont essentielles pour la compréhension de cette affection, qui est longtemps restée méconnue, et pour expliquer la complexité de l'atteinte phénotypique.**

#### REFERENCES

1. BOULOUX P.M., YOULI H.U., MAC COLL G. : Recent advances in the pathogenesis of Kallmann's syndrome. Progress in brain research. New-York, Elsevier Science B.V., 2002.
2. CARIBONI A., HICKOK J., RAKIC S. et al. : Neuropilin-2 and its ligands are involved in the migration of GnRH-secreting neurons. J. Neurosci., 2007, 27 : 2387-2395.
3. DODÉ C., HARDELIN J.P. : Syndrome de Kallmann De Morsier, insuffisance de signalisation par les FGF ? Médecine Sciences, 2004, 20 : 8-9.
4. DODÉ C., LEVILLIERS J., DUPONT J.M. et al. : Loss of function mutations in FGFR1 causes autosomal dominant Kallmann syndrome. Nat. Genet., 2003, 33 : 463-465.
5. DODE C., TEIXEIRA L., LEVILLIERS J. et al. : Kallmann Syndrome: mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2. PLoS Genet., 2006, 2 : e175.
6. FRANCO B., GUIOLI S., PRAGLIOLA A. et al. : A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path finding molecules. Nature, 1991, 353 : 529-536.
7. HARDELIN J.P., KARYN JULLIARD A., MONIOT B. et al. : Anosmine-1 is a regionally restricted component of basement membranes and interstitial matrices during organogenesis : implication for the developmental anomalies of X chromosome-linked Kallmann syndrome. Dev. Dyn., 1999, 44 : 215-226.
8. HARDELIN J.P., LEVILLIERS J., BLANCHARD S. et al. : Heterogeneity in the mutations responsible for X chromosome-linked Kallmann syndrome. Hum. Mol. Genet., 1993, 2 : 373-377.
9. HEBERT J.M., PARTANEN J., ROSSANT J., MCCONNELL S.K. : FGF signaling through FGFR1 is required for olfactory bulb morphogenesis. Development, 2003, 130 : 1101-1111.
10. KALLMANN F.J., SCHOENFELD W.A. : The genetic aspects of primary eunuchoidism. Am. J. Mental Deficiency, 1944, XLVIII : 203-236.

11. MATSUMOTO S., YAMAZAKI C., MASUMOTO K. et al. : Abnormal development of the olfactory bulb and reproductive system in mice lacking prokineticin receptor PKR2. Proc. Natl Acad. Sci. USA, 2006, 103 : 4140-4145.
12. PITTELOUD N., MEYSING A., QUINTON R. et al. : Mutations in fibroblast growth factor receptor 1 cause Kallmann syndrome with a wide spectrum of reproductive phenotypes. Mol. Cell. Endocrinol., 2006, 254-255 : 60-69.
13. PITTELOUD N., ZHANG C., PIGNATELLI D. et al. : Loss-of-function mutation in the prokineticin 2 gene causes Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2007, 104 : 17447-17452.
14. SATO N., KATSUMATA N., KAGAMI M. et al. : Clinical assessment and mutation analysis of Kallmann syndrome 1 (KAL1) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1 or KAL 2) in five families and 18 sporadic patients. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2004, 89 : 1079-1088.
15. SEMINARA S.B., HAYES F.J., CROWLEY W.F. : Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human : pathophysiological and genetic considerations. Endocrine Reviews, 1998, 19 : 521-539.
16. SHWANZEL-FUDUKA M., BICK D., PFAFF D.W. : Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal (Kallmann) syndrome. Mol. Brain Res., 1989, 6 : 311-326.
17. WALDSTREICHER J., SEMINARA S.B., JAMESON J.L. et al. : The genetic and clinical heterogeneity of gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996, 81 : 4388-4395.

*Manuscrit reçu : décembre 2007 ; accepté avril 2008.*

#### ABSTRACT

**Kallmann syndrome. Genetic aspect**

**Nawal EL ANSARI**

**Kallmann syndrome (KS) is a rare, heterogeneous disorder consisting of congenital hypogonadotropic hypogonadism, associated with anosmia (or hyposmia) and other clinical manifestations such as mirror movements, and renal, urological and neurosensory disorders.**

**The presence of anosmia with micropenis in boys is suggestive of the diagnostic of KS. In KS, the GnRH neurons do not migrate correctly from the olfactory placode to the hypothalamus during development and olfactory bulbs also fail to form, leading to anosmia.**

**Mutations in KAL1 which encodes Anosmin-1, are responsible for the X-linked form of KS. Anosmin-1 is normally expressed in the brain, facial mesenchyme, mesonephros and metanephros. It is required to promote migration of GnRH neurons into the hypothalamus. It also allows migration of olfactory neurons from the olfactory bulbs to the hypothalamus.**

**The loss of function mutations in FGFR1 "fibroblast growth factor" were identified in 2003 as a cause of autosomal forms of this disease.**

**An additional autosomal cause of Kallmann syndrome was recently identified by a mutation in the prokineticin receptor-2 gene (PROKR2) (KAL-3) and its ligand prokineticin 2 (PROK2) (KAL-4). Mutations in these genes induce various degrees of olfactory and reproductive dysfunction, but not the other symptoms seen in KAL-1 and KAL-2 forms of KS.**

**Neuropilin2, which has an important role in migration of GnRH neurons, is a recent candidate gene for KS.**

**The authors describe the genetic features and recent findings of KS, necessary to understand this disease.**

***Key words* : hypogonadotropic hypogonadism, Kallmann syndrome, anosmia, genetic features**