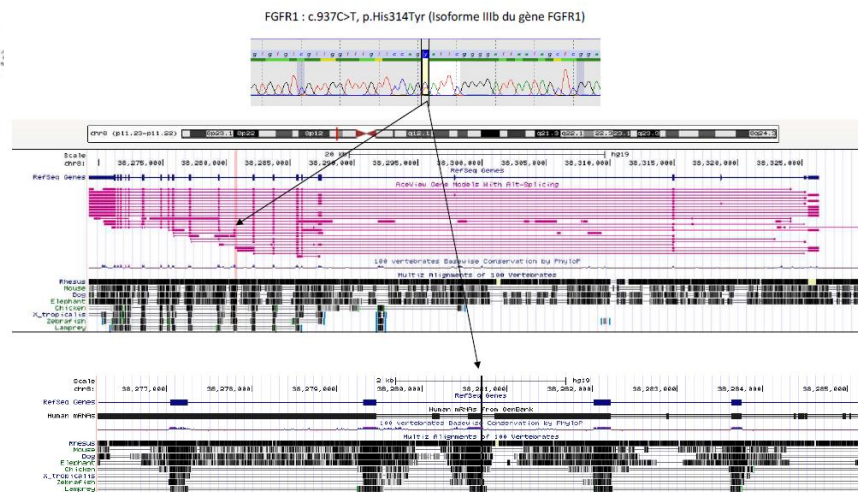
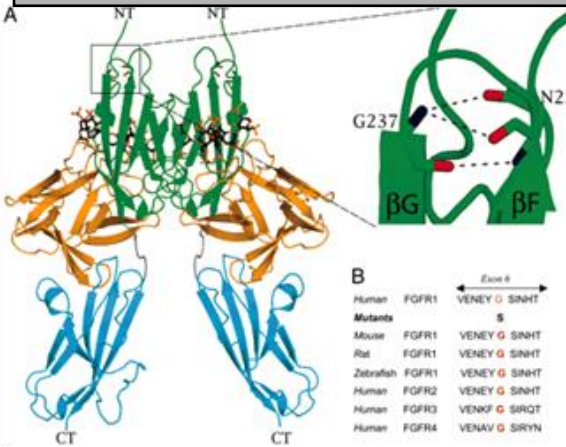


H. Valdes-Socin^{*a} (Dr), V. Corman^a (Dr), C. Libiouille^b (Dr), FG. Debray^b (Dr), V. Dideberg^b (Dr), V. Bours^b (Pr), A. Beckers^a (Pr)

^a Endocrinologie. CHU de Liège ; ^b Génétique. CHU de Liège, Liège, BELGIQUE
* hg.valdessocin@chu.ulg.ac.be

Introduction : L'hypogonadisme hypogonadotrope est un syndrome hétérogène pouvant associer des troubles olfactifs (Syndrome de Kallman) ou se manifester sans anomalies olfactives (HH normosmique (1)). L'hypogonadisme hypogonadotrope liées à des mutations du gène FGFR1 (*fibroblast growth factor receptor 1*) suit une forme de transmission autosomique dominant, liée à un phénotype variable d'hypogonadisme et troubles de l'olfaction.

Cas Clinique : Un jeune homme d'origine turque (1.88m, 77kg, 1.89m d'envergure), issu d'une consanguinité entre cousins éloignés consulte à l'âge de 17 ans pour un retard pubertaire. Il a des testicules de 10 ml à gauche et 6 ml à droite, une verge de 5cm. La testostérone totale est de 0,6 ng/ml (2-9 ng/ml). La LHRH stimule la LH de 1,3 à 9 mUI/L et la FSH de 0,9 à 2 mUI/L sans lésion hypophysaire à l'IRM. Il a une anosmie sévère (sniff test 2/12) et une ostéoporose lombaire et fémorale. KAL-1 n'est pas muté. Il est traité par Sustanon 250 IM/mois et réévalué sans traitement huit ans plus tard. L'examen testiculaire montre cette fois-ci deux testicules de 16 ml chacun et une verge de 12 cm. La testostérone est à 4,23 µg/L, la LH 4,4 UI/L et la FSH 2,5 mUI/L. Une analyse étendue du gène FGFR1 a identifié la mutation c.937C>T, p.His314Tyr à l'état hétérozygote, dans l'exon 8a, de l'isoforme IIIb, de FGFR1. La signification fonctionnelle de cette mutation n'est pas connue. Située dans une région très conservée, elle est classée comme pathogène selon l'outil de prédiction *in silico* Mutation Taster.



Structure cristalline du complexe FGFR1 avec son ligand FGF -heparin oligosaccharide D'après Pitteloud & al 2006. Genome Browser : <http://genome.ucsc.edu/> (Human Feb. 2009 (GRCh37/hg19) Assembly).

Conclusions : Nous décrivons une nouvelle mutation FGFR1 associée à un phénotype d'hypogonadisme hypogonadotrope réversible. Nous montrons également l'utilité d'une approche de recherche étendue aux formes alternativement épissées du gène FGFR1 dans cette pathologie complexe

Références
 1-Kent WJ & al. The human genome browser at UCSC. Genome Res. 2002 Jun;12(6):996-1006.
 1-Valdes Socin & al Front Endocrinol (Lausanne). 2014 Jul 9;5:109. Review.
 2-Pitteloud & al Proc. Nat. Acad. Sci. 103: 6281-6286, 2006.