

^aHernan Valdes Socin*, ^bCécile Libioule, ^cGuy Tsjoen, ^bFG Debray, ^bVincent Bours, ^aAlbert Beckers

A Service d'Endocrinologie, b Service de Génétique, CHU de Liège, Liège, Belgique, c Service d'Endocrinologie, GAND, Belgique.
* hg.valdessoicin@chuliege.be

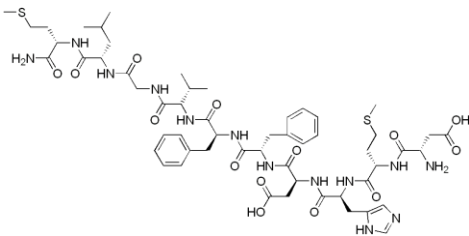
Introduction : La famille des tachykinines regroupe la substance P, la neurokinine A, et la neurokinine B. La neurokinine B (NKB) est un neurotransmetteur, régulant la GnRH. NKB est codée par le gène TAC3 et active son récepteur TAC3R. Une cinquantaine de mutations récessives de TAC3 et TAC3R ont été associées à un phénotype d'hypogonadisme hypogonadotrope normosmique.

CAS 1: Homme de 20 ans normosmique avec antécédents de cryptorchidie bilatérale opérée. Il consulte pour retard pubertaire (testicules de 5 ml). Testostérone <10 ng/dl. Après LHRH : LH <0,1/1,1 et FSH 0,6/5,1 (mUI/L). L'hypophyse est de petite taille. **CAS 2 :** Homme de 40 ans normosmique avec d'oligospermie et infertilité, consulte pour hypoandrogénie, (Testicules de 9 et 7 ml). RMN hypophysaire normale. **CAS 3 :** Garçon de 16 ans qui consulte pour retard pubertaire et hypoandrogénie. Après LHRH : LH = stimulé de 0.6 à 7 et FSH de 0.8 à 2.7 (mUI/L).

Analyse génétiques : par séquençage haut débit, des gènes : KAL1, FGFR1, PROKR2, PROK2, CHD7, FGF8, KISS1, KISS1R, TAC3, TAC3R, GNRHR, GNRH1, NELF, WDR11, HS6ST1, SEMA3A. Caryotype XY normal, chez 2 patients. Nous identifions trois nouvelles mutations hétérozygotes : c.568C>G, p.Pro190Ala **TAC3R (cas1)** de signification inconnue, **TAC3** c.238+1G>A **TAC3 (cas 2)** pathogène, conduisant à une perte du site donneur d'épissage (intron 4) et **TAC3R** c.170C>T, p.Ala57Val (**cas 3**), conduisant à un changement d'acide aminé en position 57.

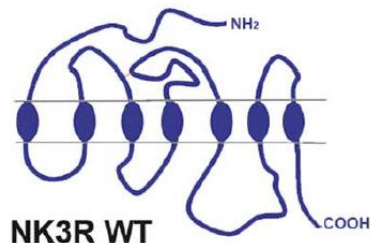
TAC3 ou Neurokinine B est un décapeptide

Sa formule est: H-Asp-Met-His-Asp-Phe-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH₂
Il est sécrété par les neurones hypothalamiques et se retrouve en grande quantités dans le placenta humain



TAC3R ou Neurokinine B récepteur (NK3R)

C'est un récepteur à 7 domaines transmembranaires.



D'après Francou & al PlosOne 2011

Conclusions : Nous décrivons trois nouvelles mutations TAC3 et TAC3R. Francou et al (2011) ont décrit chez les patients avec des mutations bi-alléliques de TAC3/TAC3R un ratio FSH/LH élevé, supérieur à 6. Ce rapport élevé a été suggéré comme un marqueur pour suspecter les mutations TAC3/TAC3R. Le phénotype hypogonadique de nos trois patients, porteurs seulement de mutations hétérozygotes reste interpellant. Il est possible qu'ils soient porteurs chacun d'un autre (s) variant pathogène, non détecté (s).

Références

- Valdes-Socin & al. Reproduction, smell, and neurodevelopmental disorders: genetic defects in different hypogonadotropic hypogonadal syndromes. Front Endocrinol (Lausanne). 2014 Jul 9;5:109.
- Valdes-Socin H, How to explore ... congenital isolated hypogonadotropic hypogonadism. Rev Med Liege. 2010 Nov;65(11):634-41.
- Valdes-Socin et al. Etude Multicentrique belge chez 56 patients avec hypogonadisme hypogonadotrope congénital: caractérisation des anomalies génétiques et cérébrales. SFE 2018 (voir Poster 009)
- Yang JJ, Caligioni CS, Chan YM, Seminara SB. Uncovering novel reproductive defects in neurokinin B receptor null mice: closing the gap between mice and men. Endocrinology. 2012