

Première mutation dans la partie C-terminale du récepteur de la FSH (R634H) chez une patiente présentant une hyperstimulation ovarienne spontanée

J. Hugon-Rodin^{1,2*}, C. Sonigo^{3,4*}, A. Gompel^{1,2}, C. Dodé⁵, M. Grynberg³, N. Binart⁴, I. Beau⁴

¹Unité de Gynécologie-Endocrinologie, Hôpital Port Royal, Paris, France. ² Faculté de médecine Paris Descartes, Hôpital Universitaire Paris centre, France. ³ Service de Médecine de la Reproduction et Préservation de la Fertilité, Hôpital Jean-Verdier, Bondy, France. ⁴Inserm U1185, Université Paris-Sud, Paris Saclay, Le Kremlin Bicêtre, France. ⁵Service de Biochimie et Génétique Moléculaire, Hôpital Cochin, Paris, France

* Ces deux auteurs ont contribué également au travail

CONTEXTE et OBSERVATION

Le SHO spontanée (SHOs) est une pathologie rare et sévère survenant généralement en début de grossesse. Ce syndrome est, le plus souvent, une complication de la stimulation ovarienne exogène. Il se définit par la présence de gros ovaires multi kystiques pouvant être associés à une extravasation vasculaire. Parmi les étiologies décrites dans la littérature, quelques mutations hétérozygotes activatrices du gène du récepteur de la FSH (*FSHR*) ont été rapportées.

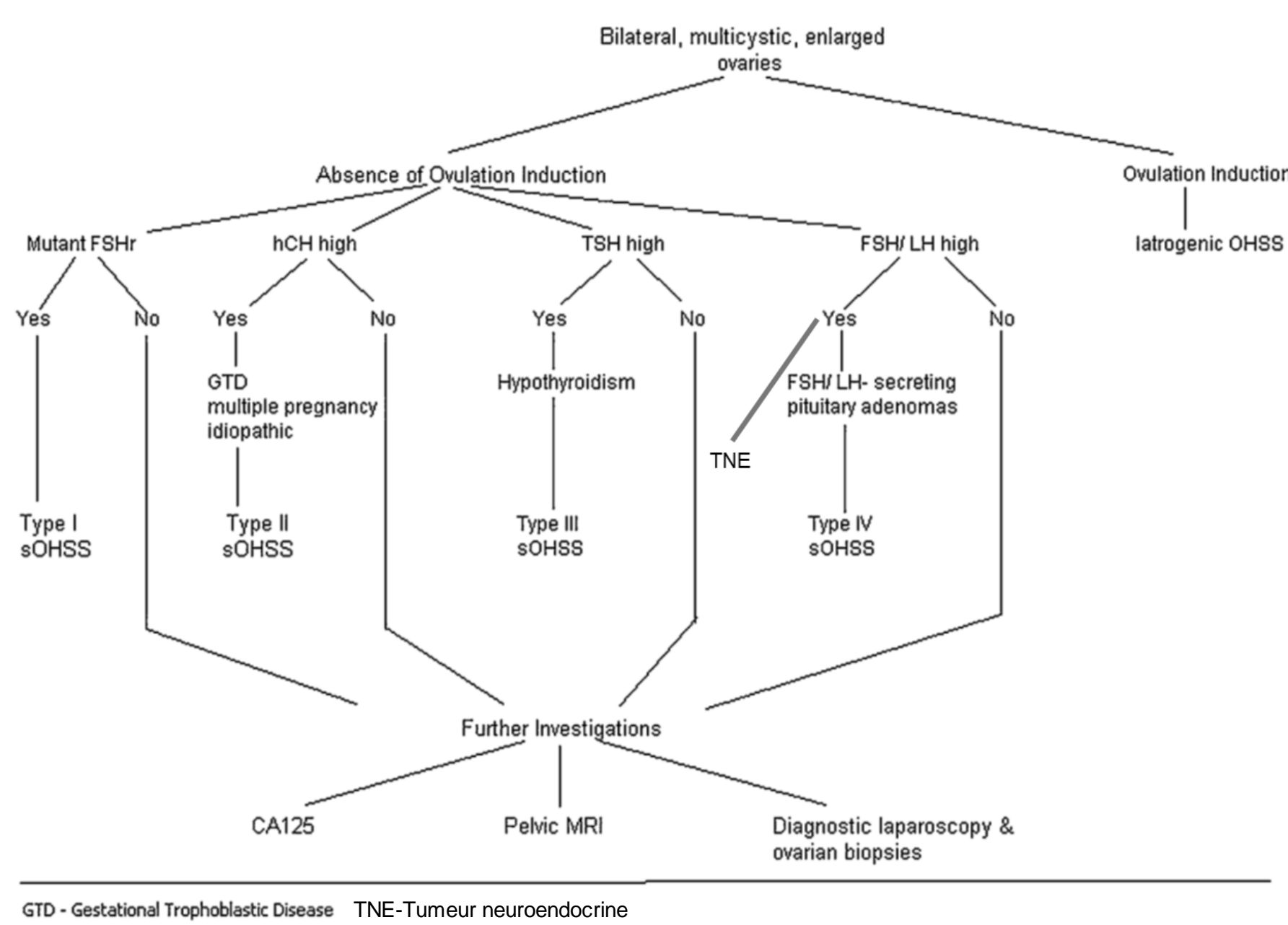
Nous rapportons le cas d'une femme de 26 ans ayant eu,

- Une puberté spontanée ainsi qu'une grossesse de déroulement normal sans SHO
- Puis, en dehors de toute grossesse, un SHO, responsable de **3 torsions ovariennes successives** aboutissant à une **annexectomie droite**

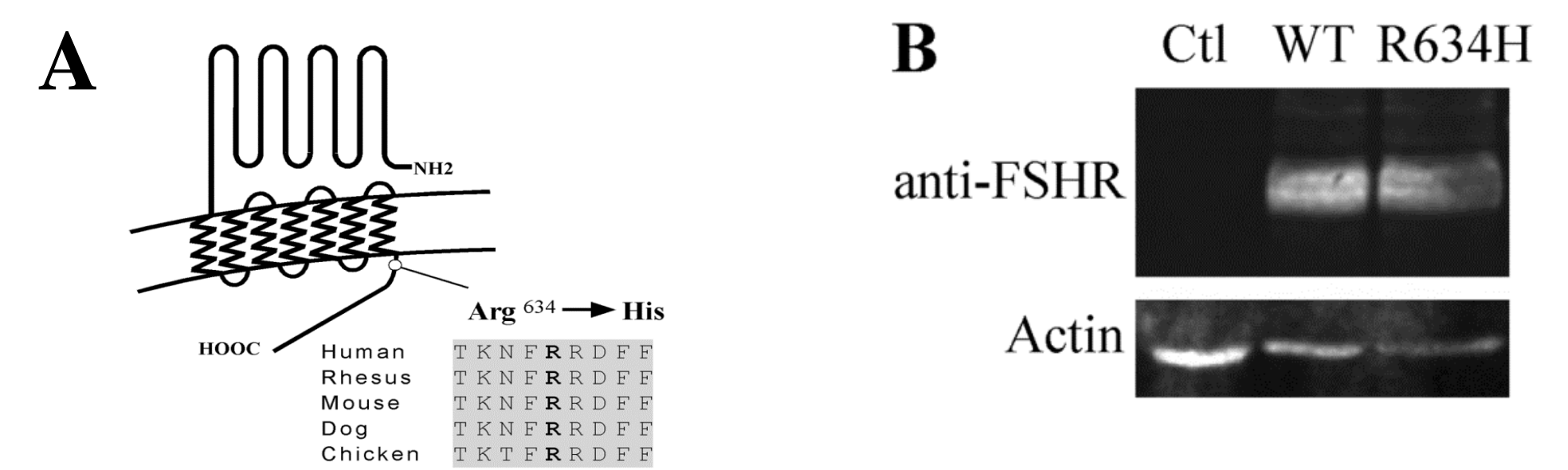
Un mois plus tard, l'imagerie pelvienne objective un ovaire gauche restant multi-kystique mesurant 7*5 cm dont la prise en charge thérapeutique est indiquée. Le bilan étiologique ne montre pas d'anomalies hormonales ni d'adénome hypophysaire. En revanche, nous avons identifié **une nouvelle mutation hétérozygote du *FSHR* (c.1901G>A)**.

Algorithme diagnostique du SHO

N. Panagiotopoulou et al. / European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 169 (2013) 143–148



CARACTERISATION FONCTIONNELLE DU VARIANT *FSHR* R634H



- La mutation R634H est la première identifiée dans la queue cytoplasmique du *FSHR*

- Le variant s'exprime de façon similaire au récepteur sauvage

IMAGERIE PELVIENNE

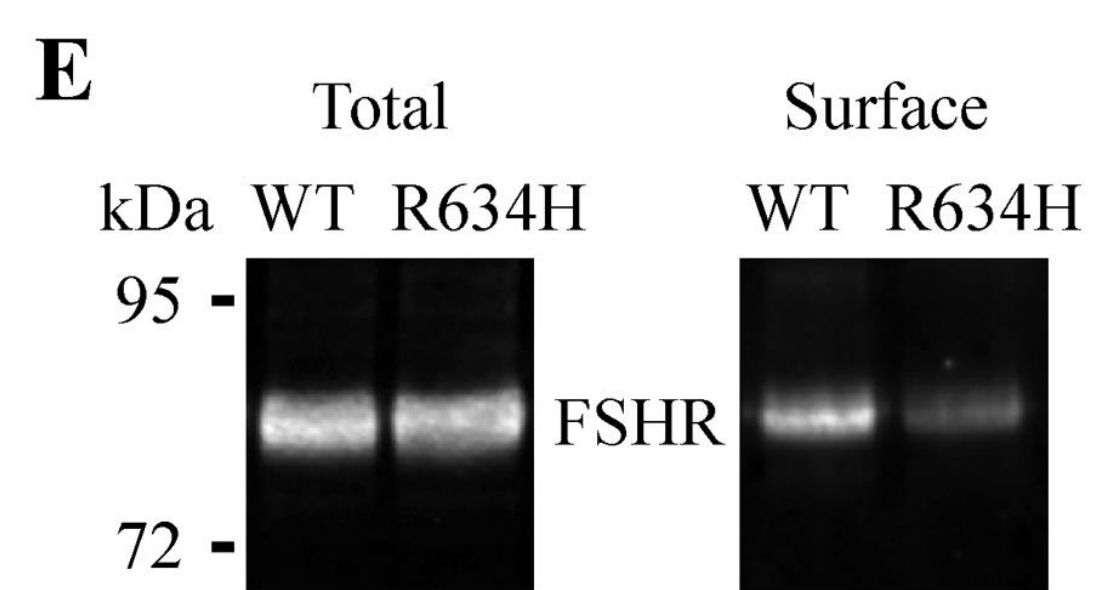
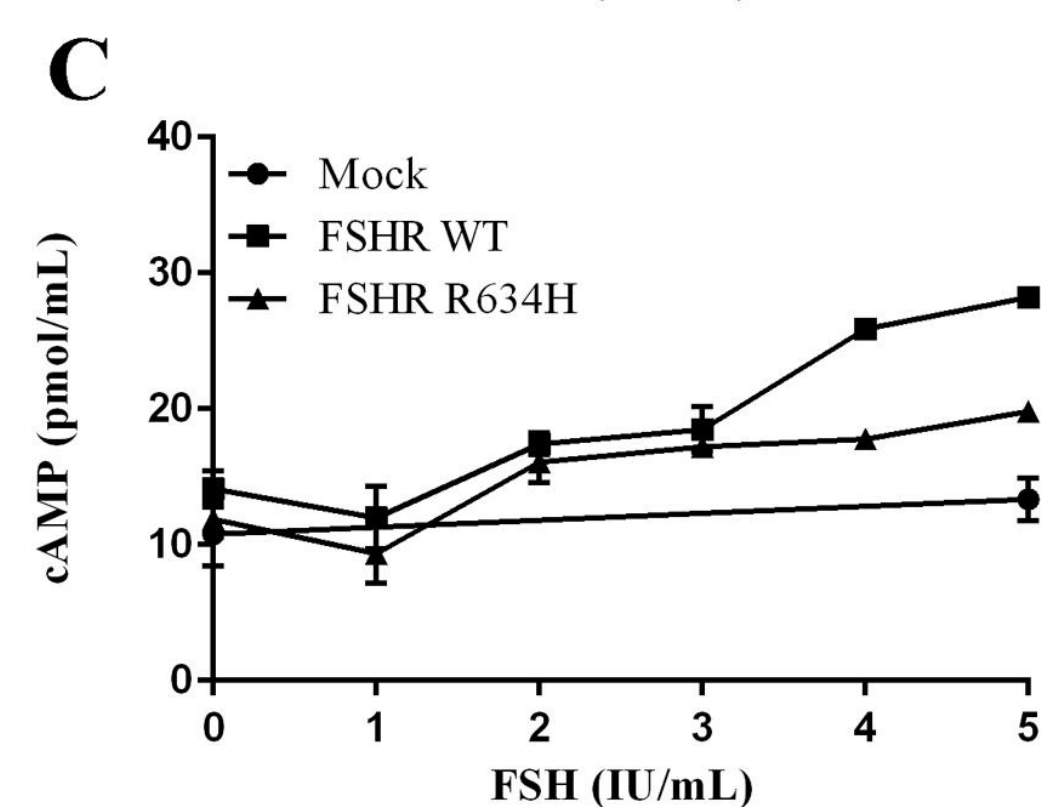
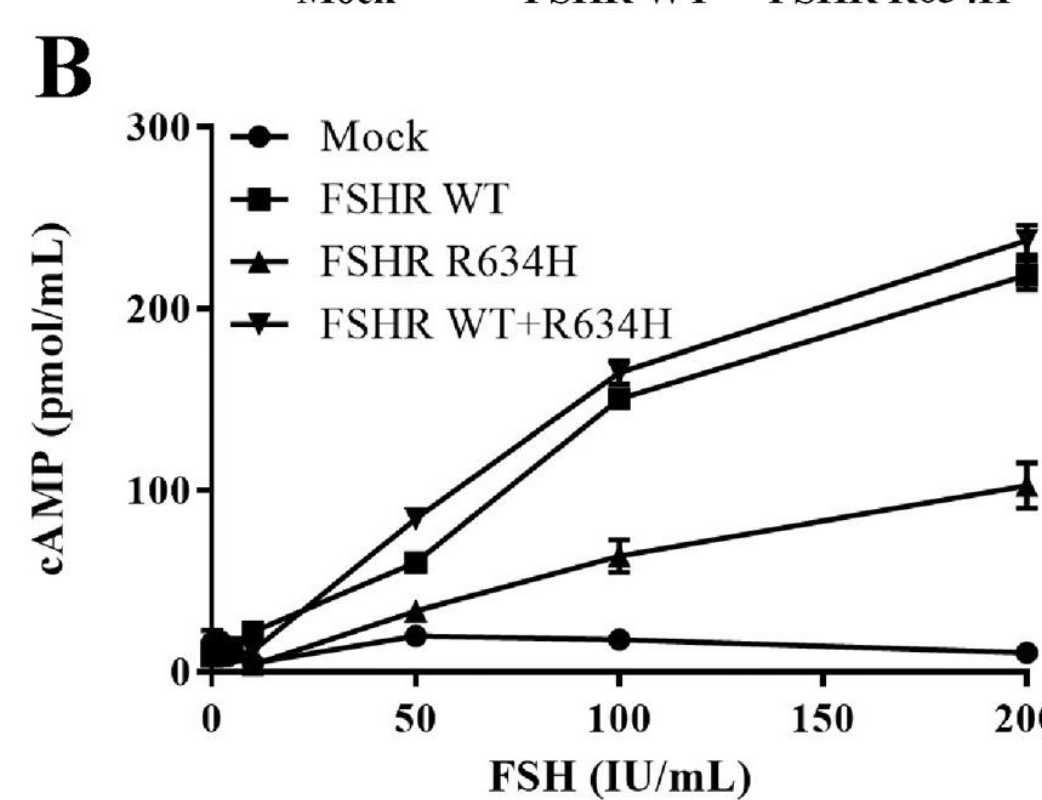
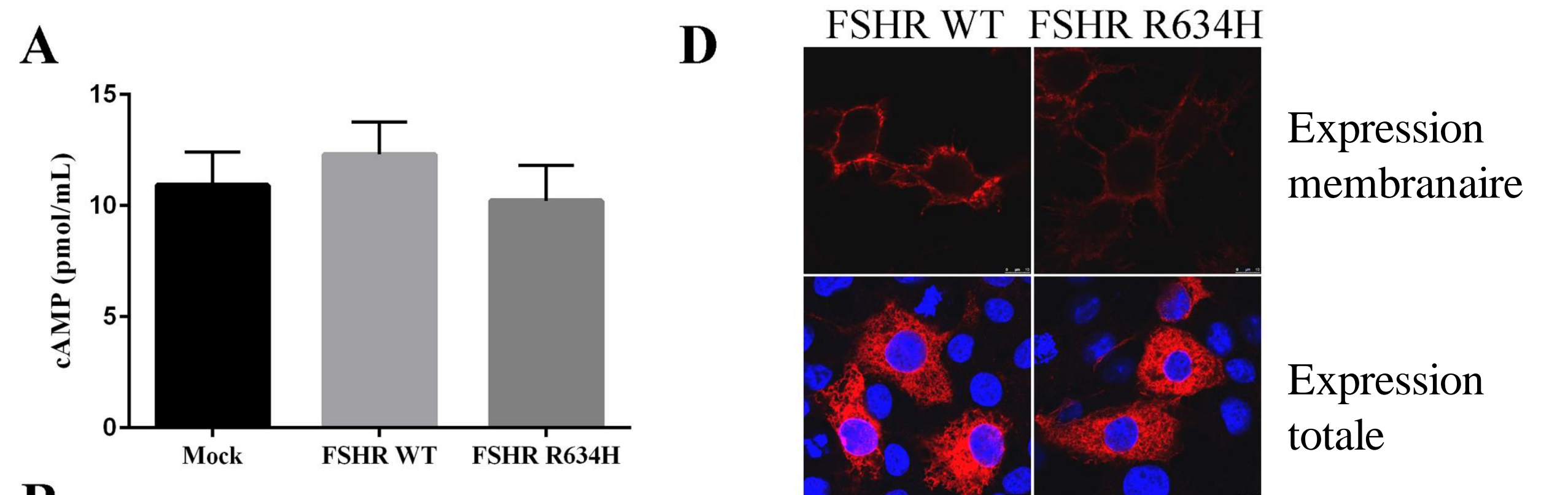
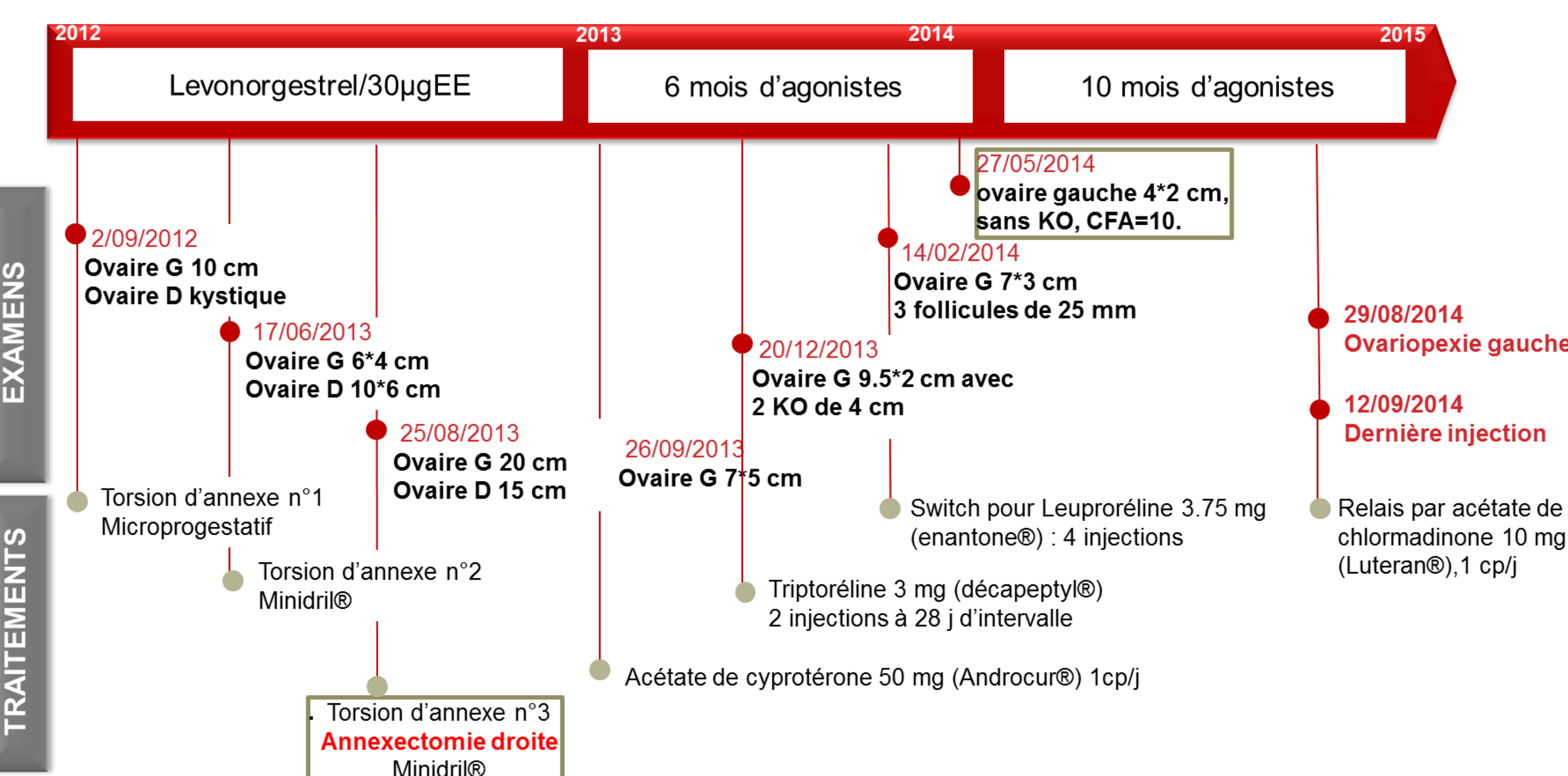
BILAN HORMONAL



Ovaire multi-kystique en échographie et IRM pelvienne

Estradiol	<43	pmol/l
FSH	4.9	UI/L
LH	<0.5	UI/L
AMH	0.8	ng/ml
Prolactine	469	mUI/L
IGF1	188	ng/ml
TSH	1.5	mUI/L
Cortisol 8h	288	nmol/L
Testostérone	0.5	nmol/L
SHBG	50	nmol/L
Delta 4	2.8	nmol/L

PRISE EN CHARGE



A: Niveau d'AMP cyclique basal des cellules exprimant le *FSHR* WT et R634H
B et C: Incubation des cellules transfectées avec différentes concentrations de FSH et mesure de l'AMPc
D: Analyse par microscopie confocale de l'expression du *FSHR* WT et R634H
E: Analyse par western-blot après immunoprécipitation de l'expression totale ou à la surface cellulaire du *FSR* WT et R634H

- Le récepteur muté ne présente pas d'activité constitutive
- La production d'AMPc en réponse à la FSH est diminuée avec le *FSHR* R624H par rapport au *FSHR* WT
- Cette baisse d'activité est corrélée à une diminution de son expression membranaire

CONCLUSION

Nous rapportons chez une jeune femme ayant eu plusieurs épisodes de SHOs inexplicables, la 1^{ère} mutation du récepteur de la FSH située dans la queue cytoplasmique. L'analyse fonctionnelle réalisée montre que ce mutant ne possède pas d'activité constitutive, contrairement à ce qui était attendu, et n'explique donc pas le phénotype. Seuls 2 cas de torsions ovariennes ont été décrits dans la littérature. Le 1^{er} dans un contexte de thyroidite et le 2^{ème} chez une patiente présentant une tumeur pancréatique sécrétant de la FSH. Seules 5 mutations activatrices du *FSHR* à l'état hétérozygote ont été identifiées chez des femmes présentant un SHO en début de grossesse. Ces mutants avaient une affinité accrue pour l'hCG et/ou pour la TSH. Ces analyses fonctionnelles sont essentielles à réaliser puisqu'elles permettent de corréler le phénotype au génotype.

Chez une patiente avec un SHO, il est nécessaire de réaliser un bilan exhaustif étiologique et génétique afin de découvrir les mécanismes moléculaires à l'origine de ce syndrome.