médecine/sciences 1995 ; 11 : 774-5

Pseudohermaphrodisme masculin dû à une anomalie du récepteur de l'hormone lutéinisante LH

En décembre 1994, G. Vassart présentait dans *médecine/sciences* [1] des exemples de maladies provoquées par l'activation constitutive de récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G. Après avoir décrit son travail personnel, consacré à la TSH, il insistait sur un article de Schenker *et al.* [2] : une mutation du récepteur de la LH, $Asp^{578} \rightarrow Gly$, siégeant dans le sixième segment transmembranaire, active de façon permanente le récepteur, et aboutit à une puberté précoce. Une observation du même ordre a été rapportée par Kremer *et al.* [3] : une mutation proche de la précédente, $Met^{575} \rightarrow Ile$, a provoqué un tableau identique. C'est un aspect tout différent, et même opposé, que présente le cas étudié récemment par une équipe internationale [4]. Il s'agit de deux sujets, de 37 et 42 ans, originaires du Brésil, atteints de pseudohermaphrodisme ; le phénotype est féminin mais avec aménorrhée et sans développement mammaire. Leurs parents sont cousins germains ; le taux de testostérone, très bas, ne répond pas à l'hCG (*human chorionic gonadotropin*). Le taux de LH (*luteinizing hormone*) est élevé mais non celui de FSH (*follicle stimulating hormone*). Les gonades, prélevées, étaient des testicules contenant des cellules de Sertoli mais pas de cellules de Leydig. Or, la différenciation des cellules de Leydig est cruciale pour la production d'androgènes [5]. L'absence ou l'insuffisance de ces cellules a été décrite dans des affections autosomiques récessives, dont le phénotype va de l'aspect de femmes XY à celui d'hommes avec hypogonadisme et micropénis. La réponse testiculaire à l'hormone lutéinisante LH peut être diminuée ou absente, mais ce fait peut être une cause ou une conséquence de l'hypoplasie des cellules de Leydig. Il est donc logique, dans ces maladies, d'envisager l'étude de la LH et de son récepteur. C'est à ce dernier que Kremer *et al.* [4] se sont intéressés.

Le gène du récepteur de la LH, connu depuis quelques années [2, 3], a été étudié chez les deux malades, par comparaison avec deux témoins, par la méthode SSCP (*single strand conformational polymorphism*). Les auteurs ont choisi de commencer par l'exon 11, qui contient des domaines transmembranaires et cytoplasmiques. Un fragment, montrant une migration anormale, comprenait une partie des sixième et septième segments transmembranaires, la troisième boucle extracellulaire et la queue intracellulaire. Son séquençage montra une mutation au codon 593, changeant une Ala en Pro (G → C au nucléotide 1797). Cette mutation, qui siège dans le sixième segment transmembranaire, très près de la zone extracellulaire, est à l'état homozygote chez les deux malades. La mutation $Ala^{593} \rightarrow Pro$ fut construite *in vitro* et l'ADNc transfecté dans des cellules 293 de rein humain. Le nombre de récepteurs exprimés par cellule transfectée était à peu près le même chez le mutant et le témoin ; en

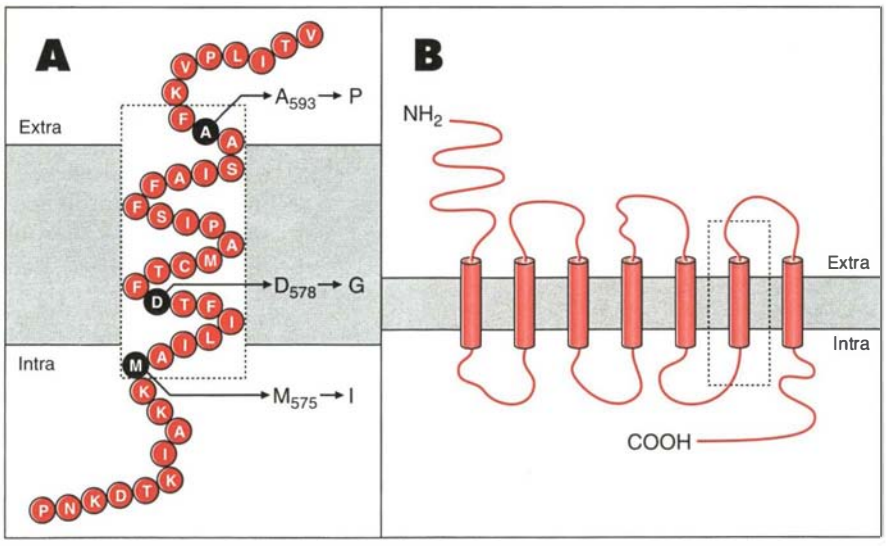

Figure 1. ***A. Partie de la molécule impliquée chez les malades*** *présentant, soit un pseudohermaphrodisme (PH), soit une puberté précoce (PP). Les mutations observées sont indiquées.* ***B.*** *Configuration générale du récepteur avec ses sept segments transmembranaires. (Modifié d'après [4].)*

revanche, la stimulation par hCG ne provoquait aucune production d'AMPc chez le mutant contrairement au normal. Le signal de transduction était donc complètement aboli, probablement au niveau du couplage avec la protéine G ; en effet la liaison au ligand ne devrait pas être touchée car elle siège dans la partie N-terminale de la molécule.
On voit que le résultat de cette mutation est diamétralement opposé à ceux des mutations activatrices, bien qu'elles résident dans le même segment transmembranaire *(figure 1)*. Il est probable que l'apparition d'une proline change de façon plus radicale la conformation de la molécule.
Bien que ces observations soient les premières, il est probable que d'autres cas seront trouvés. On a déjà décrit des malades chez lesquels la capacité de liaison de la LH est diminuée ou dont la synthèse de testotérone répond mal à la LH. Certains cas graves pourraient s'accompagner d'absence complète du récepteur, par délétion ou mutation non sens. A l'opposé, des mutations faux-sens plus bénignes pourraient être à l'origine d'hypogonadismes partiels.

Nous aimerions encore insister sur deux aspects différents. (1) Les anomalies que nous avons discutées, puberté précoce ou pseudohermaphrodisme, frappent des individus génétiquement masculins ; les filles en sont-elles totalement indemnes ? Il n'y a pas de récepteurs ovariens à la LH avant la naissance, et cela justifie l'absence de pseudohermaphrodisme. Mais la fonction des récepteurs est nécessaire au moment du cycle menstruel. Or une sœur des malades décrits [4] présente une aménorrhée primaire. Son étude aurait donc un vif intérêt, mais elle vit dans une zone rurale éloignée et n'a pu être examinée. (2) On conçoit qu'une atteinte directe de la LH devrait avoir des conséquences comparables à celles de son récepteur. Or, un groupe de Boston, (MA, USA) [6] relate un cas d'hypogonadisme, dans une famille comptant plusieurs cas de stérilité masculine ; on a découvert chez ce malade une mutation $Gln^{54} \rightarrow Arg$ dans la sous-unité β de la LH. L'effet de ce changement était un pseudohermaphrodisme à l'état homozygote, et une hypo- ou infertilité à l'état hétérozygote malgré une apparence normale.

Les observations que nous venons de rapporter montrent les complexités des situations engendrées par des lésions moléculaires qui paraissent comparables, et dont il n'est pas encore possible de dégager des lois générales.

J.C.D.

1. Vassart G. Des maladies provoquées par l'activation constitutive de récepteurs couplés aux protéines G. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 1421.

2. Shenker A, Laue L, Kosugi S, Merndino JJ, Minegishi T, Cutler GB. A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty. *Nature* 1993, 365 : 652-4.

3. Kremer H. Cosegregation of missense mutations of the luteinizing hormone receptor gene with familial male-limited precocious puberty. *Hum Mol Genet* 1993 ; 2 : 1779-83.

4. Kremer H, Kraaij R, Tbledo SPA, Post M, Fridman JB, Hayashida CY, van Reen M, Milgrom E, Ropers HH, Mariman E, Themmen APN, Brunner HG. Male pseudohermaphroditism due to a homozygous missense mutation of the luteinizing hormone receptor gene. *Nature Genet* 1995 ; 9 : 160-44.

5. Saez JM, Lejeune H, Avallet O, Habert R, Durand P. Le contrôle des fonctions différenciées des cellules de Leydig. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 547-53.

6. Weiss J, Axelrod L, Whitcomb RW, Harris PE, Crowley WF, Jameson JL. Hypogonadism caused by a single aminoacid substitution in the β subunit of luteinizing hormone. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 179-83.