

Les récepteurs de la FSH : quelles applications en clinique ?

J.M. ANTOINE *
(Paris)

Résumé

Les mutations du gène du récepteur de la FSH (FSHR), qui est situé sur le bras court du chromosome 2, sont rares mais peuvent être associées à des troubles majeurs de la fonction génitale et de la fertilité, surtout féminine. Les polymorphismes de ce gène sont plus fréquents. Celui du codon 680 a été le plus étudié. Les données actuelles montrent qu'il est susceptible de modifier la réponse ovarienne à la FSH exogène, avec une sensibilité réduite à FSH pour le variant Ser680, corrigée par l'augmentation de la dose de FSH exogène. Par contre, les femmes homozygotes pour Asn680 sont plus à risque d'hyperstimulation ovarienne sévère. À terme, la détermination du génotype de FSHR fera probablement partie du bilan requis avant une stimulation ovarienne, a fortiori avant une AMP. Le but est de mieux adapter le protocole de chaque patiente à ses caractéristiques spécifiques et d'éviter dès la première stimulation les réponses insuffisantes et les hyperstimulations ovariennes.

Mots clés : FSH, récepteur de la FSH, stimulation ovarienne, pharmacogénomique

* Université Pierre et Marie Curie (Paris VI) et hôpital Tenon - Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction - 4 rue de la Chine - 75970 Paris cedex 20

Correspondance : jemantoine@aol.com

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Jean-Marie Antoine, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

La FSH est une glycoprotéine constituée de deux sous-unités : α commune avec LH, TSH, hCG et β spécifique permettant la liaison à son récepteur. Elle joue un rôle essentiel dans le développement des gonades, la maturation pubertaire et la production des gamètes pendant la vie reproductive. Ses effets sont majeurs chez la femme pour la croissance des follicules antraux, la synthèse de l'aromatase indispensable à la production de l'estradiol et la maturation ovocytaire. Chez l'homme, elle intervient dans le développement des cellules de Sertoli et la production des spermatozoïdes. Cependant, les hommes déficients en FSH ont des testicules de petite taille, mais certains d'entre eux peuvent rester fertiles [1].

Le récepteur de la FSH (FSHR) est situé à la surface des cellules de la granulosa chez la femme et des cellules de Sertoli chez l'homme. Il est également exprimé par les ostéoclastes et jouerait un rôle dans la résorption osseuse, avec des implications sur l'ostéoporose ménopausique qui sont discutées [2-3].

Il appartient à la famille des récepteurs couplés à la protéine G et est constitué de 678 acides aminés, groupés en trois domaines :

- un domaine extracellulaire N terminal : 349 acides aminés formant une poche en fer à cheval qui assure la spécificité de liaison de la FSH ;
- sept domaines transmembranaires composés de 264 acides aminés ;
- un domaine intracellulaire C terminal constitué de 65 acides aminés, à l'origine de la transduction du signal : la fixation de la FSH au récepteur entraîne un changement de conformation de la FSH et une activation de l'adénylate-cyclase, qui élève l'AMP cyclique intracellulaire et active la voie de la protéine kinase A (PKA).

Le gène codant pour le récepteur de la FSH est situé sur le bras court du chromosome 2 p21-p16. Il mesure environ 190 kb et comprend 9 introns (non codants) et 10 exons :

- les exons 1 à 9 codent pour l'extrémité N terminale et la majeure partie du domaine extracellulaire du récepteur ;
- l'exon 10 code pour l'extrémité C terminale du domaine extracellulaire et pour les domaines transmembranaire et intracellulaire.

I. LES MUTATIONS DE FSHR

Les mutations de FSHR constituent des modifications majeures de la séquence de l'ADN. Elles sont rares, mais à l'origine de variations importantes du phénotype. Le FSHR jouant un rôle central dans la reproduction, elles sont à risque de compromettre fortement la fertilité.

I.1. Mutation activatrice de FSHR

Un seul cas a été décrit chez un homme avec spermatogénèse normale malgré une hypophysectomie pour tumeur hypophysaire et des gonadotrophines sériques indétectables : il s'agissait d'une mutation hétérozygote Asp567Gly dans l'exon 10, associée à une augmentation de la production basale d'AMP cyclique [4].

I.2. Mutations perte de la spécificité de liaison de FSHR pour la FSH

Plusieurs ont été rapportées chez la femme.

Trois mutations augmentent la sensibilité à hCG pendant la grossesse et/ou TSH en cas d'hypothyroïdie, et sont à l'origine d'hyperstimulations ovariennes spontanées à répétition et familiales : mutation hétérozygote non-sens D567N dans le 3^e domaine transmembranaire [5, 6] et mutations T449A et T449I [7, 8].

Une mutation dans le domaine extracellulaire (S128T) rend FSHR sensible à la seule hCG et n'est donc associée à des signes d'hyperstimulation spontanée qu'en cas de grossesse [9].

I.3. Mutations perte de fonction ou inactivatrices de FSHR

La première a été trouvée dans des familles finlandaises : mutation inactivatrice Ala189Val homozygote chez des filles avec aménorrhée primaire et ovaires non développés [10]. Plusieurs autres mutations ont été trouvées dans toutes les régions du récepteur [11-22]. Elles peuvent supprimer la fixation de l'hormone ou rendre anormal le signal de transduction et ainsi interférer avec le développement sexuel et la fonction ovarienne :

- dans la forme complète : retard pubertaire, aménorrhée primaire, estradiol plasmatique bas et FSH très élevée, arrêt du développement folliculaire au stade primordial ;
- des résistances partielles se traduisent par une puberté normale et aménorrhée secondaire avec des follicules antraux développés seulement jusqu'à 5 mm.

II. LES POLYMORPHISMES DE FSHR

Les polymorphismes de FSHR sont des variants physiologiques du génotype, fréquents dans la population générale. Un SNP (Single Nucleotide Polymorphism) est le changement d'une seule base, présent dans au moins 1 % de la population.

Par séquençage du gène, environ 1 800 polymorphismes ont été mis en évidence, mais la plupart sont situés sur un intron (non codant) et 8 seulement sur un exon (codant pour les protéines) : 7 sur l'exon 10 en position 307, 329, 449, 524, 567, 665 et 680, dont 6 associés à des substitutions d'acides aminés.

Les polymorphismes les plus fréquents concernent les nucléotides 919 et 2039 de l'exon 10, qui correspondent aux acides aminés 307 et 680 de la protéine mature : Ala307Thr (alanine ou thréonine) et Ser680Asn sérine ou asparagine) dont la fréquence et la distribution ethnique ont été bien caractérisées : les combinaisons Ala³⁰⁷-Ser⁶⁸⁰ (AS) et Thr³⁰⁷-Asn⁶⁸⁰ (TN) sont les plus fréquents, représentant environ 40 % de tous les allèles du FSHR au niveau mondial.

Le polymorphisme du codon 680 a fait l'objet de la majorité des études en ce qui concerne l'impact sur la fonction ovarienne :

- au cours du cycle menstruel normal, l'allèle Ser/Ser 680 est significativement plus fréquent chez les femmes avec FSH

- élevée par rapport aux femmes avec FSH normale, suggérant une sensibilité à la FSH réduite [23] ;
- par contre, il n'apparaît pas d'association entre le polymorphisme du FSHR et une insuffisance ovarienne prématurée [24] ;
 - en cycle stimulé, la quantité de FSH nécessaire pour obtenir le même pic d'estradiol est significativement plus faible chez les femmes homozygotes pour le variant Asn680 par rapport aux femmes homozygotes Ser680 ou hétérozygotes, suggérant une plus faible sensibilité à la FSH *in vivo* pour le variant Ser680 [25]. La réponse plus faible chez les homozygotes Ser680 est corrigée par l'augmentation de la dose de FSH [26] ;
 - en FIV :
 - pour certains le génotype du codon 680 influe significativement sur les nombres de follicules et d'ovocytes [27] ;
 - le taux de grossesses cliniques est significativement plus élevé chez les homozygotes pour Asn680 [28] ou à l'inverse pour Ser680 [29]. Des études sur des effectifs plus importants sont nécessaires pour tirer des conclusions à ce sujet ;
 - le syndrome d'hyperstimulation ovarienne iatrogène serait plus sévère chez les femmes Asn/Asn 680 par sensibilité accrue à la FSH exogène [30].

Le polymorphisme en 307 semble également influencer sur la réponse à la stimulation, avec des besoins plus réduits en FSH exogène, un estradiol plasmatique plus élevé et davantage de syndromes d'hyperstimulation chez les patientes Ala307Ala [31].

Le polymorphisme, G/A dans la région 5' en position -29 a également été étudié :

- *in vitro*, la présence de l'allèle A est associée à une diminution de l'activité transcriptionnelle du récepteur par rapport à l'allèle G ;
- *in vivo*, les femmes AA ont des besoins supérieurs en FSH, des taux d'estradiol plus bas, des nombres de follicules et d'ovocytes ponctionnés et des taux de grossesse plus faibles que les GG, suggérant une plus grande résistance à la FSH [32].

À ce jour, il n'a pas été établi de liens démontrés entre les polymorphismes de FSHR et :

- l'infertilité masculine,
- les cancers de l'ovaire ou du testicule [33].

CONCLUSION

Les mutations du gène de FSHR sont rares, mais peuvent être associées à des troubles majeurs de la fonction génitale et de la fertilité féminine.

Les polymorphismes de ce gène sont plus fréquents. Celui du codon 680, le plus étudié, est susceptible de modifier la réponse ovarienne à la FSH exogène.

La détermination du génotype de FSHR fera probablement partie à terme du bilan requis avant stimulation ovarienne. Le but est d'adapter le protocole de chaque patiente en fonction de ses caractéristiques spécifiques et d'éviter dès la première tentative les réponses insuffisantes et hyperstimulations ovariennes.

À l'évidence, cette approche ne peut se limiter à la détermination d'un seul génotype isolément. Il doit s'intégrer à un ensemble d'autres paramètres prédictifs : âge, BMI, réserve ovarienne, androgènes, insuline, polymorphismes des récepteurs de LH, AMH et estradiol.

Bibliographie

- [1] Kumar TR, Wang Y, Lu N, Matzuk MM. Follicle stimulating hormone is required for ovarian follicle maturation but not male fertility. *Nat Genet* 1997;15(2):201-204.
- [2] Sun L, Peng Y, Sharrow AC *et al*. FSH directly regulates bone mass. *Cell* 2006;125:247-260.
- [3] Allan CM, Kalak R, Dunstan CR, McTavish KJ, Zhou H, Handelsman DJ, Seibel MJ. Follicle-stimulating hormone increases bone mass in female mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 Dec 28;107(52):22629-34.
- [4] Gromoll J, Simoni M, Nieschlag E. An activating mutation of the follicle-stimulating hormone receptor autonomously sustains spermatogenesis in a hypophysectomized man. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1367-1370.
- [5] Smits G, Olatunbosun O, Delbaere A *et al*. Ovarian hyperstimulation syndrome due to a mutation in the follicle-stimulating hormone receptor. *N Engl J Med* 2003;349:760-766.
- [6] Dieterich M, Bolz M, Reimer T *et al*. Two different entities of spontaneous ovarian hyperstimulation in a woman with FSH receptor mutation. *Reprod Biomed Online* 2010;20:751-758.
- [7] Vasseur C, Rodien P, Beau I *et al*. A chorionic gonadotropin-sensitive mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial gestational spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:753-759.
- [8] Montanelli L, Delbaere A, Di Carlo C *et al*. A mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1255-1258.
- [9] De Leener A, Caltabiano G, Erkan S *et al*. Identification of the first germline mutation in the extracellular domain of the follitropin receptor responsible for spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Mutat* 2008;29:91-98.
- [10] Aittomaki K, Lucena JL, Pakarinen P *et al*. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 1995;82:959-68.
- [11] Layman LC, Lee EJ, Peak DB *et al*. Delayed puberty and hypogonadism caused by mutations in the follicle-stimulating hormone beta-subunit gene. *N Engl J Med* 1997;337:607-611.
- [12] Beau I, Touraine P, Meduri G *et al*. A novel phenotype related to partial loss of function mutations of the follicle stimulating hormone receptor. *J Clin Invest* 1998;102:135-1359.
- [13] Touraine P, Beau I, Gougeon A *et al*. New natural inactivating mutations of the follicle-stimulating hormone receptor: correlations between receptor function and phenotype. *Mol Endocrinol* 1999;13:1844-1854.
- [14] Layman LC, Porto AL, Xie J *et al*. FSH beta gene mutations in a female with partial breast development and a male sibling with normal puberty and azoospermia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3702-3707.
- [15] Doherty E, Pakarinen P, Tiitinen A *et al*. A novel mutation in the FSH receptor inhibiting signal transduction and causing primary ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1151-1155.
- [16] Rannikko A, Pakarinen P, Manna PR *et al*. Functional characterization of the human FSH receptor with an inactivating Ala189Val mutation. *Mol Hum Reprod* 2002;8:311-317.
- [17] Meduri G, Touraine P, Beau I *et al*. Delayed puberty and primary amenorrhea associated with a novel mutation of the human follicle-stimulating hormone receptor: clinical, histological, and molecular studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3491-3498.
- [18] Allen LA, Achermann JC, Pakarinen P *et al*. A novel loss of function mutation in exon 10 of the FSH receptor gene causing hypergonadotrophic hypogonadism: clinical and molecular characteristics. *Hum Reprod* 2003;18:251-256.
- [19] Nakamura Y, Maekawa R, Yamagata Y *et al*. A novel mutation in exon 8 of the follicle-stimulating hormone receptor in a woman with primary amenorrhea. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:708-712.
- [20] Kuechler A, Hauffa BP, Köninger A *et al*. An unbalanced translocation unmasks a recessive mutation in the follicle-stimulating

hormone receptor (FSHR) gene and causes FSH resistance. *Eur J Hum Genet* 2010;18:656-661.

[21] Kottler ML, Chou YY, Chabre O, Richard N, Polge C, Brailly-Tabard S, Chanson P, Guiochon-Mantel A, Huhtaniemi I, Young J. A new FSH beta-mutation in a 29-year-old woman with primary amenorrhea and isolated FSH deficiency: functional characterization and ovarian response to human recombinant FSH. *Eur J Endocrinol* 2010 Mar;162(3):633-41.

[22] Tranchant T, Durand G, Gauthier C *et al*. Preferential b-arrestin signalling at low receptor density revealed by functional characterization of the human FSH receptor A189 V mutation. *Mol Cell Endocrinol* 2011;331:109-118.

[23] De Koning CH, Benjamins T, Harms P, Homburg R, van Montfrans JM, Gromoll J, Simoni M, Lambalk CB. The distribution of FSH receptor isoforms is related to basal FSH levels in subfertile women with normal menstrual cycles. *Hum Reprod* 2006;21(2):443-6.

[24] Sundblad V, Chiauzzi VA, Escobar ME, Dain L, Charreau EH. Screening of FSH receptor gene in Argentine women with premature ovarian failure (POF). *Mol Cell Endocrinol* 2004;222:53-9.

[25] Perez Mayorga M, Gromoll J, Behre HM, Gassner C, Nieschlag E, Simoni M. Ovarian response to follicle-stimulating hormone (FSH) stimulation depends on the FSH receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3365-69.

[26] Behre HM, Greb RR, Mempel A *et al*. Significance of a common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene for the ovarian response to FSH: a pharmacogenetic

approach to controlled ovarian hyperstimulation. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15:451-56.

[27] Loutradis D, Patsoula E, Minas V *et al*. FSH receptor gene polymorphisms have a role for different ovarian response to stimulation in patients entering IVF/ICSI-ET programs. *J Assist Reprod Genet* 2006;23:177-84.

[28] Jun JK, Yoon JS, Ku SY *et al*. Follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphism and ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation for IVF-ET. *J Hum Genet* 2006;51:665-70.

[29] Klinkert ER, teVelde ER, Weima S *et al*. FSH receptor genotype is associated with pregnancy but not with ovarian response in IVF. *Reprod Biomed Online* 2006;13:687-95.

[30] Daelemans C, Smits G, de Maertelaer V *et al*. Prediction of severity of symptoms in iatrogenic ovarian hyperstimulation syndrome by follicle-stimulating hormone receptor Ser680Asn polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6310-6315.

[31] Achrekar SK, Modi DN, Desai SK, Mangoli VS, Mangoli RV, Mahale SD. Follicle-stimulating hormone receptor polymorphism (Thr307Ala) is associated with variable ovarian response and ovarian hyperstimulation syndrome in Indian women. *Fertil Steril* 2009; 91:432-9.

[32] Achrekar SK, Modi DN, Desai SK, Mangoli VS, Mahale SD. Poor ovarian response to gonadotropin stimulation is associated with FSH receptor polymorphism. *Reprod Biomed Online* 2009;18:509-515.

[33] Lalioti MD. Impact of follicle stimulating hormone receptor variants in fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011 Jun;23(3):158-167.