

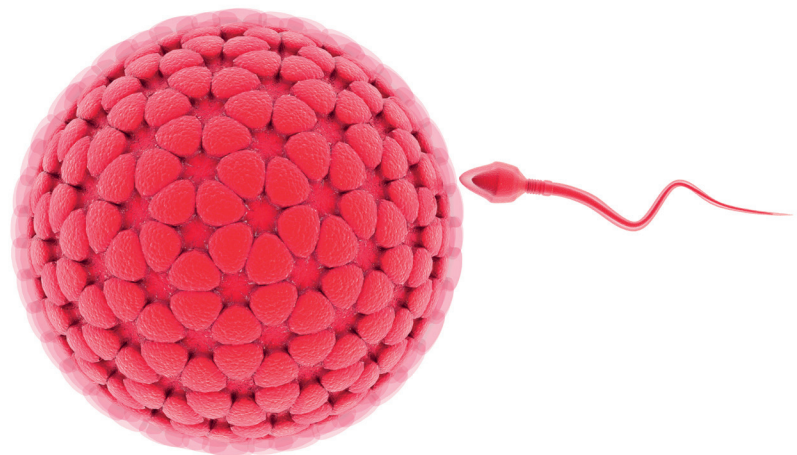


La déficience en hormone lutéinisante: ses conséquences sur la reproduction

Hernan Gonzalo Valdes-Socin¹, Iulia Potorac¹, Cécile Libioule², Adrian Daly¹, Albert Beckers¹

1. Service d'Endocrinologie, CHU de Liège
2. Service de Génétique humaine, CHU de Liège

En physiologie de la reproduction, il est bien établi que les hormones glycoprotéiques hypophysaires LH (hormone lutéinisante) et FSH régulent de concert la production de stéroïdes sexuels (indispensables à la virilisation et à la féminisation) ainsi que la gamétogenèse (spermatogenèse chez l'homme et folliculogenèse chez la femme). La sécrétion des gonadotrophines hypophysaires est à son tour stimulée par quelque 1.500 neurones hypothalamiques à GnRH (*gonadotrophin releasing hormone*) et inhibée par la GnIH (*gonadotrophin inhibitory hormone*), récemment identifiée (1). En amont de la GnRH, un ensemble de neuropeptides hypothalamiques tels que les kisspeptines, la neuroquinine B, la dinorphine, la leptine, etc., modulent sa sécrétion (**Figure 1**). Ces neuropeptides intègrent les différents signaux internes et de l'environnement, nécessaires à la puberté et, par la suite, à la reproduction. En corollaire de ces données physiologiques, les patients porteurs de mutations invalidant les gènes de la GnRH, des neuropeptides décrits et de leurs récepteurs souffrent d'un hypogonadisme hypogonadotrope. Ces patients présentent un déficit plus ou moins sévère de la sécrétion combinée de LH et de FSH (2, 3). Il a fallu attendre des observations rares, telles que des mutations de la sous-unité beta (β) de l'hormone lutéinisante, pour comprendre la contribution spécifique et isolée de cette hormone à la reproduction. Dans cet article, nous synthétisons les données historiques et récentes sur la déficience en hormone lutéinisante et ses conséquences sur la reproduction.



La déficience en LH: données historiques

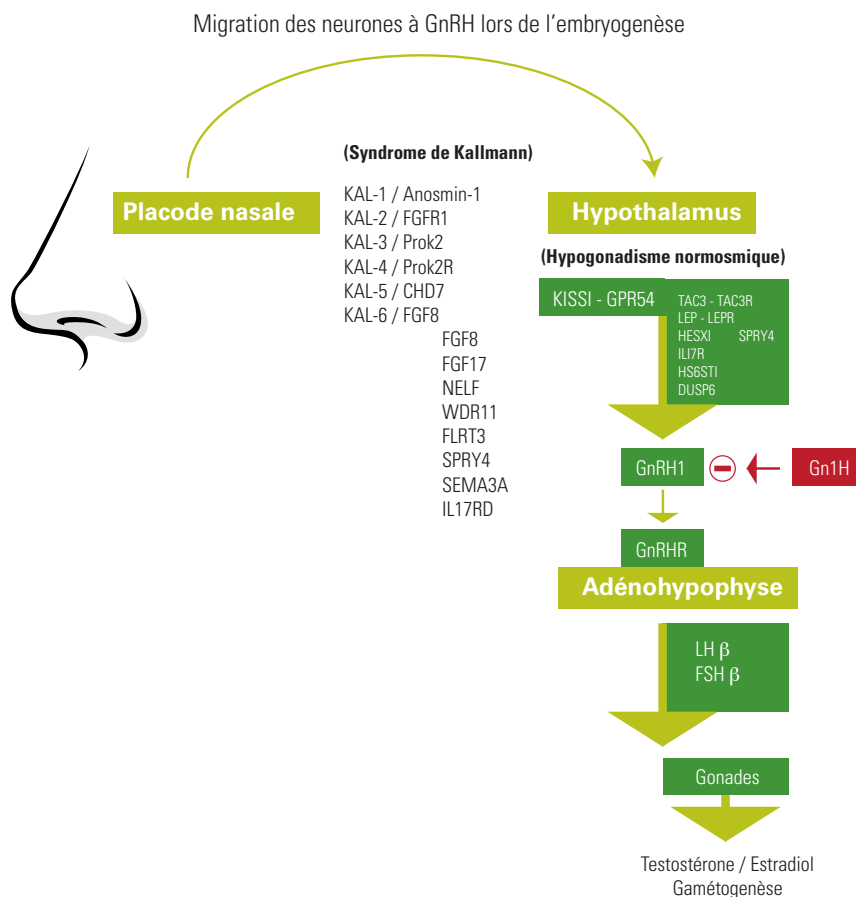
En 1950, en Argentine, Pasqualini et Bur ont publié l'observation d'un homme adulte avec hypoandrogénie et spermatogénèse conservée (**Figure 2**). La biopsie testiculaire démontrait cependant la présence de tubules séminifères et des cellules de Leydig hypoplasiques (4). Le syndrome d'hypoandrogénie avec spermatogénèse se traduit par un aspect eunuchoïde, une hypoplasie pénienne avec des testicules descendus et une lipomastie. Les auteurs notaient la présence de FSH urinaire dans le cas princeps. Enfin, l'administration répétée de hCG augmente la sécrétion de stéroïdes sexuels (4, 5). En 1953, aux États-Unis, cette observation a été confirmée chez 5 nouveaux patients par Mc Cullagh et al. (6). Ils ont démontré des taux abaissés de LH dans les urines et confirmé la sécrétion de FSH (4). Ces hommes sont invariablement stériles. La littérature anglo-saxonne a désigné à tort ces patients par le terme équivoque «d'eunuques fertiles» (7, 8). En 1968, Fairman et al. (8) ont montré une déficience isolée de LH chez un eunuque de 24 ans. La LH urinaire et plasmatique n'était pas détectable par RIA, ni stimuable par clomifène. Un traitement par hCG a permis de développer chez cet homme les caractères sexuels secondaires: le comptage de spermatozoïdes après traitement était de 350 millions/ml de sperme. Ce patient n'a pas eu de descendance. Axelrod et al. (9) ont identifié plus tard un eunuque de 22 ans, issu d'une famille consanguine. Il présentait un retard pubertaire, un taux de testostérone bas et une LH élevée.

La biopsie testiculaire montrait une hypotrophie des cellules de Leydig et des spermatozoïdes présentes. L'administration de hCG et de LH a restauré les caractères sexuels secondaires: le comptage était de 11 millions/ml de spermatozoïdes dans son éjaculat. La LH de ce patient était probablement biologiquement inactive, comme suggéré par les tests *in vitro*.

Quelques caractéristiques biochimiques de la LH

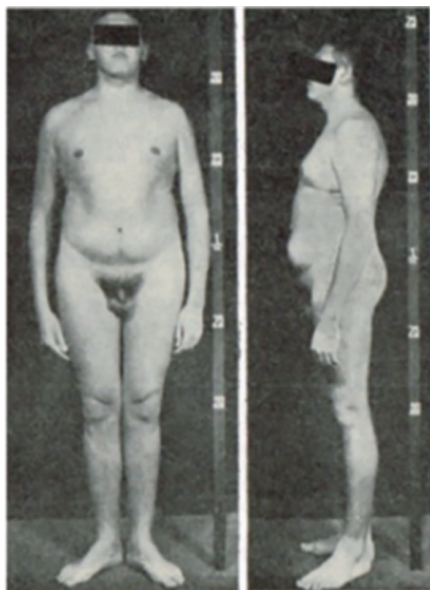
La LH intègre une famille d'hormones glycoprotéiques, caractérisées par une sous-unité alpha commune et une sous-unité bêta, spécifique de son action biologique. Elle active le récepteur LHCGR, qui est commun à la LH mais aussi à la hCG. Lorsque les deux sous-unités alpha et bêta sont assemblées, la LH est sécrétée avec des résidus glyqués. Ces résidus modifient sa vie plasmatique et modulent son action biologique

Figure 1: Axe de la reproduction, contrôlé par le GnRH, le GnIH et les différents gènes participant à son développement pendant la vie embryonnaire.



Le dysfonctionnement des gènes (KAL1, KAL2, etc) participant à la migration des neurones à GNRH et olfactives détermine le syndrome de Kallmann. Le dysfonctionnement des gènes, la plupart codant pour des neuropeptides, situés en aval de l'hypothalamus et en amont, s'accompagne d'hypogonadisme central normosmique. Adapté des références 2 et 3.

Figure 2: Première description d'un patient avec déficience en 1950.



Eunucoïdisme avec spermatogenèse conservée. Proportions eunucoïdes du corps, absence de barbe et pilosité, très légère pilosité pubienne et axillaire. Hypoplasie pénienne, bon développement testiculaire. Gonadotrophines urinaires légèrement diminuées. Cétostéroïdes urinaires diminués. La biopsie testiculaire a montré un épithélium séminifère conservé, la présence de spermatozoïdes et une légère hypoplasie des cellules de Leydig (4).

dans les tissus (10). Alors que la LH est stockée dans les granules des cellules gonadotropes et sécrétée en réponse aux pulses de GnRH, la sécrétion de FSH est principalement constitutive. En particulier, on observe plusieurs fractions ou isoformes de LH dans le sérum, selon leur composition en résidus glucidiques. Ces différentes isoformes ont une immunoactivité et une bioactivité différentes (10). En effet, certaines variantes de LH sont « invisibles », ou bien leur taux est surestimé, en fonction de la méthode de dosage utilisée par le laboratoire. Comme on verra également plus loin, certains polymorphismes de la LH pourraient rendre compte d'une moindre activité biologique de cette hormone.

Les bases génétiques et moléculaires de la déficience en LH

L'explication moléculaire des cas décrits plus haut est restée inconnue jusqu'en 1992. La consanguinité décrite dans la famille d'Axelrod et al. (9) suggérait une anomalie héréditaire et structurelle de la LH. Le séquençage du gène de la β LH met en évidence dans l'exon 2 une mutation à l'état homozygote et conduit au remplacement de la glutamine 54 par une arginine (NM_000894.2: c.221A>G, p.Gln74Arg) alias p.Gln54Arg (**Tableau 1**). Cette mutation supprime l'action biologique de la LH, en l'empêchant de se fixer sur son récepteur (11). La notion d'une LH immunologiquement active mais biologiquement inefficace était jusqu'à ce moment inconnue. En 2004, nous avons été confrontés au cas d'un homme camerounais avec un retard pubertaire et une infertilité dus à un déficit isolé en LH. Le patient présentait à l'état homozygote une nouvelle mutation faux-sens (NM_000894.2: c.167G>A, p.Gly56Asp) alias p.Gly56Asp du gène LHB, codant pour la sous-unité bêta de la LH. Chez ce patient, nous avons entrepris, sans succès, la détection de LH et de β LH. Nous avons utilisé deux méthodes immunologiques différentes: l'une spécifique pour des épitopes de la LH assemblée et l'autre, spécifique pour la sous-unité β LH. En outre, les études fonctionnelles *in vitro* de la sous-unité LH mutée ont montré que celle-ci était bien synthétisée mais qu'il n'y avait pas d'hétérodimérisation des chaînes alpha et bêta de la LH. C'était la première description d'une LH immunologique et biologiquement inactive. En collaboration avec une équipe suisse, les études *in silico* de cette mutation prédisaient, enfin, l'impossibilité de l'assemblage des sous-unités alpha et bêta pour la LH (12).

Notre travail confirmait les bases génétiques du syndrome de Pasqualini, plus de 50 ans après sa description originale. La publication de Weiss et al. (11) et la nôtre ont contribué à préciser les rôles respectifs de l'hCG maternelle et de la LH vis-à-vis de la masculinisation du fœtus. Le déficit foetal en LH (peu active pour le patient de Weiss et al. mais complètement inactive pour notre patient) s'accompagne néanmoins d'un développement et d'une descente testiculaires. Nous avons déduit que ce phénotype est possible par la sécrétion de la hCG maternelle au cours du premier trimestre de la gestation. En se liant aux récepteurs LHCGR, la hCG se substitue à la LH. Elle a permis chez notre patient une activation des cellules de Leydig, une stéroïdogénèse et un certain développement des tubules séminifères. Un autre aspect soulevé par ces observations est celui de la nécessité d'une action concertée de la LH et de la FSH pour aboutir à une spermatogenèse efficace. Après 24 mois de traitement par hCG, nous avons démontré, par biopsie, la normalisation des différentes structures testiculaires (13, 14). Ce traitement a restauré la sécrétion de testostérone et la spermatogenèse, avec un comptage de 1.000 spermatozoïdes/ml. Le patient et son épouse ont engendré un enfant par technique d'ICSI (injection intra-cytoplasmique d'un spermatozoïde isolé du patient dans l'ovule maternel). À la naissance de son fils, nous décrivons le phénotype de la mutation hétérozygote dont il est porteur. Le phénotype hétérozygote est caractérisé par une descente testiculaire et une sécrétion de gonadotrophines et de testostérone normale à l'âge de 4 semaines (13). En 2016, en utilisant la même stratégie thérapeutique, une fille est née, normalement constituée.

De surcroît, au moment de notre première publication, le modèle *knock-out* de souris (15) est venu conforter l'interprétation de nos données. Les souris mâles mutantes pour la sous-unité β LH ont des testicules de volume réduit, une hypoplasie des cellules de Leydig et des tubules séminifères, avec des taux de testostérone réduits. Fait intéressant, la spermatogenèse est arrêtée au stade de spermatide, tout comme dans le cas de notre patient (15). Mais les modèles *knock-out* de souris souffrent du fait que la physiologie murine n'est pas transposable exactement à celle de l'homme (16), car les souris ne produisent pas de hCG.

Nous avons, peu après, contribué à décrire une famille dont le cas index présentait un impubérisme et un volume testiculaire réduit (17-19). La LH de ce patient était à peine détectable, en base et après stimulation par LHRH. La LH

Tableau 1: Patients rapportés dans la littérature, porteurs d'une mutation invalidante/inactivante du gène LHB: données cliniques, biologiques, anatomopathologiques et génétiques.

	Weiss et al. 1992 (11)	Valdés-Socin et al. 2004 (12)	Lofrano-Porto 2007 (20)	Achard et al. 2009 (21)	Basciani et al. 2012 (22)	Potorac et al. 2016 (19)	Song et al. 2017 (23)
Mutation LH bêta	p.Gln54Arg Homozygote	p.Glyc36Asp Homozygote	IVS2+1G>C Homozygote	Del10His- ProlLeu Homozygote	IVS2+1G>C 12-bp délétion dans l'exon 2 Hétérozygote	dellYs40 Homozygote	p.Leu72Arg Homozygote
Exon localisation	Exon 2	Exon 2	Intron 2	Exon 2	Exon et intron 2	Exon 2	Exon 3
Études fonctionnelles de LH	-Bioactivité LH diminuée	-Knot de cystéine - LH non dimérisée	-Structure tertiaire anormale - LH non dimérisée	-Bioactivité LH réduite	- LH non sécrétée	- LH synthétisée mais non sécrétée	- Bioactivité LH réduit? Pas d'études fonctionnelles
LH plasmatique	LH = 64	LH indéetectable	LH indéetectable	LH indéetectable	LH indéetectable	LH = 0,4 mUI/L	LH = 0,6 mUI/L
Femmes	non	non	1, aménorrhée	1, aménorrhée	1, oligoménorrhée	non	non
Hommes	1 homme, im- pubérisme FSH = 113 mUI/L	1 homme, im- pubérisme Hypoan- drogénie FSH = 23 mUI/L Su α = 0,8 mUI/L inhB = N	2 hommes FSH et SU α élevées	1 homme, im- pubérisme FSH = 20,7 mUI/L SU α = 1.28 mUI/L inhB = N high AMH	1 homme FSH = 8,7mUI/L inhB = N	1 homme, impubérisme FSH = 19,6 mUI/L SU α = 1.6 mUI/L inhB = N	1 homme, impubérisme FSH = 15,9 mUI/L inhB = non fait
Biopsie testiculaire	Leydig = 0 SPG arrêtée	Leydig + SPG di- minuée	Leydig = 0 SPG arrêtée	Leydig+/- SPG +	(après hCG) Leydig+ SPG+	Leydig + SPG diminuée	Non fait
Spermo-gramme	-	azoospermie	azoospermie	Normosper- mie mais formes anormales	Oligospermie	Oligospermie	Non fait
Traitement	T2 puis hCG	T2 puis hCG	T2	T2 puis hCG	T2 puis hCG	T2 puis hCG	T2

Abréviations: SU α (sous-unité alpha), inhB (inhibine B), AMH (*antimüllerian hormone*), SPG (spermatogénèse), T2 (testostérone), N: normale, Anorm: anormale. Dim: dimérisation. Valeurs normales: FSH (1-10 ng/ml), LH (1-8ng/ml), SU α (0,2-1).

du propositus était immunologiquement inactive mais faiblement bioactive. Il était porteur d'une mutation à l'état homozygote du gène LHB (NM_000894.2: c.118_120del, p.Lys40del). Le dépistage de la famille a permis d'identifier un autre frère avec la même mutation homozygote. Cette mutation n'a pas d'impact sur la dimérisation de la LH mais bien sur l'exportation et la sécrétion de la LH par les cellules gonadotropes. Dans une publication récente (19), notre équipe, en collaboration avec une équipe finlandaise, a démontré que cette mutation touche une région vitale pour l'acheminement de l'ensemble des hormones glycoprotéiques vers les vésicules de sécrétion. D'autres mutations de la β LH inactivant ou réduisant la fonction de l'hormone ont été retrouvées chez 5 patients (20-23). Ces individus, avec un phénotype masculin à la naissance, ne développent pas de puberté. La testostérone plasmatique est effondrée. Les spermogrammes révèlent une azoospermie ou une oligospermie, et la biopsie testiculaire démontre des rares cellules de Leydig immatures résiduelles, avec un blocage de la maturation des cellules germinales au stade de spermatide.

Déficience en LH chez la femme

En 2007, deux nouvelles familles ont été décrites: l'une brésilienne (20), l'autre marocaine (21), avec des liens de consanguinité. Les cas index sont respectivement 2 hommes. Mais Lofrano et al. ont identifié, pour la première fois, une femme homozygote pour une mutation localisée dans l'intron 2 (NM_000894.2 :c.183+1G>C), alias IVS2+1G->C, qui conduit à un peptide β LH augmenté de 79 résidus. Cette femme présentait une aménorrhée secondaire avec un utérus hypoplasique et des ovaires chroniquement anovulatoires. En 2013, un nouveau cas de déficience en LH a été décrit chez un homme de 31 ans, porteur de 2 mutations à l'état hétérozygote composite. La première mutation est IVS2+1G->C. La deuxième mutation est une délétion de 12bp dans l'exon 2: celle-ci prédit une délétion de 4 leucines du noyau hydrophobique du peptide signal.

Le phénotype chez la sœur avec la même mutation était décrit comme étant normal, avec puberté et cycles menstruels irréguliers (oligoménorrhée) témoignant d'une probable anovulation chronique, alors que chez les parents hétérozygotes, aucune

anomalie clinique n'était décrite. L'ensemble de ces données sont résumées dans le tableau 1 (**Tableau 1**). Les individus hétérozygotes pour une seule mutation, comme le fils de notre patient camerounais, ne sont pas hypogonades. Le doute persiste quant à la possibilité d'une fertilité qualitativement réduite.

Les polymorphismes de la LH: une déficience subtile de la fertilité?

Les polymorphismes de nucléotides simples (SNP) sont des variants naturels qui ne concernent qu'un seul nucléotide, voire quelques nucléotides, sous la forme de transitions, transversions, petites insertions ou délétions. Les SNP sont présents environ toutes les 1.000 paires de bases dans le génome humain et expliquent en grande partie la variabilité biologique entre individus. Les polymorphismes, à la différence des mutations, ne sont pas nécessairement délétères, mais ils sont susceptibles de modifier légèrement la fonction de la protéine. Par ce biais, les

Tableau 2: Séries de patients rapportés dans la littérature, porteurs d'une variante ou d'un polymorphisme de la β LH: données cliniques et génétiques.

Auteurs, année	Patients	Altérations cliniques	Variante β LH	Fréquence de la variante β LH
Suganuma et al. 1995 (31)	51 femmes	Altérations menstruelles	p.Trp8Arg/p.Ile15Thr	6/51
Ramanujam 1999 (32)	166 femmes vs contrôles	Altérations menstruelles	p.Trp8Arg/p.Ile15Thr	11,9%
Takahashi et al. 1999 (33)	245 femmes vs contrôles	Altérations menstruelles	p.Trp8Arg/p.Ile15Thr	18%
Du et al. 2012 (34)	60 femmes	Altérations menstruelles	p.Trp8Arg/p.Ile15Thr	16,7%
Liu et al. 2012 (35)	315 femmes vs contrôles	Ovaires micropolykystiques	G1502A	4,2%
Kaleva et al. 2005 (36)	83 hommes vs contrôles	Cryptorchidie	p.Trp8Arg/p.Ile15Thr	26%
Elkins et al. 2003 (37)	446 hommes vs contrôles	Cancer de la prostate	p.Trp8Arg/p.Ile15Thr	18,6%
Hashad et al. 2012 (38)	50 hommes vs contrôles	Infertilité	p.Gly102Ser	21%
Punab et al. 2015 (26)	607 hommes vs contrôles	Infertilité	p.Trp8Arg/p.Ile15Thr	11%

polymorphismes de la LH pourraient expliquer des troubles complexes, comme l'infertilité. C'est ainsi qu'ils ont fait l'objet de plusieurs études chez l'homme et la femme.

C'est en Finlande (24) et au Japon (25) que le premier variant V-LH a été identifié avec deux mutations ponctuelles dans le gène codant pour la sous-unité bêta de la LH (NM_000894.2: c.82T>C, p.Trp28Arg) alias Trp8Arg et (NM_000894.2: c.104T>C, p.Ile35Thr), alias Ile15Thr dans le **tableau 2**. Le remplacement de l'Ile15 par une Thr crée un site additionnel de glycosylation. De ce fait, ce variant de la LH possède une bioactivité *in vitro* accrue, alors que sa demi-vie en circulation est plus longue, en comparaison à la LH normale. Chez les patients jeunes avec la variante V-LH, la LH mesurée est en moyenne plus élevée que chez les contrôles (26), et plus basse, lorsque mesurée chez les hommes âgés (27,29). Un cas intéressant est celui d'un patient japonais porteur homozygote de la V-LH. Ce patient présentait un hypogonadisme avec un volume testiculaire de 18ml et une oligospermie, avec cependant des taux de LH et de FSH normaux (30). La V-LH représente une forme biologiquement moins active de la LH, suggérant un rôle dans les troubles de la fertilité (29, 31-38).

Bien que certaines études soulignent que les variants de la LH ne s'accompagnent pas d'infertilité chez l'homme (29), des études plus récentes, contrôlées, suggèrent des anomalies subtiles dans la descente testiculaire et dans la spermatogenèse de ces patients (**Tableau 2**). La fréquence des variants de β LH peut diverger entre groupes ethniques: ils sont fréquents chez les aborigènes australiens (fréquence des porteurs > 50%; fréquence allélique 28,3%) ou absente chez les Kotas du sud-est de l'Inde (29).

Chez la femme, la LH induit la sécrétion des androgènes à partir des cellules de la thèque ovarienne, favorisant l'arrêt de la folliculogénèse. Un exemple pathologique bien connu est celui du syndrome des ovaires micropolykystiques. Les variants de LH ont donc été impliqués dans les troubles menstruels et dans l'infertilité chez la femme. Enfin, d'un point de vue thérapeutique, il a été montré que les patientes hétérozygotes pour V-LH ont des réponses ovariennes suboptimales au protocole standard au GnRH-agoniste lorsque stimulées par FSH (r-hFSH). En outre, ces femmes ont statistiquement un taux d'androstèdione supérieur et ont moins d'embryons transférés, par rapport aux femmes avec une LH normale (28).

Perspectives et conclusions

L'étude des mutations qui touchent la LH et des phénotypes qui en découlent ouvre certainement des nouvelles perspectives dans le domaine de la reproduction mais aussi en matière de contraception. Une perspective intéressante, suscitée par ces données, est de pouvoir mieux identifier les hommes et les femmes avec une subfertilité, pour contrôler des variants de LH.

L'utilisation de hCG est susceptible, chez l'homme, d'induire la spermatogenèse et, chez la femme, tout comme la LH recombinante, d'induire l'ovulation. La recherche des polymorphismes de la LH pourrait être une approche pharmacogénomique individualisée pour mieux cibler les hommes et femmes infertiles pouvant bénéficier d'un traitement par LH recombinante. Dans un but contraceptif, la meilleure connaissance des subtilités moléculaires qui contrôlent les différentes étapes de la synthèse et de l'action des gonadotrophines pourra aussi servir dans un avenir proche à synthétiser des antagonistes bloquant, de façon spécifique et réversible, les récepteurs des gonadotrophines.

Références

1. Tsutsui K, Ubuka T, Son YL, Bentley GE, Kriegsfeld LJ. Contribution of GnRH Research to the Progress of Reproductive Neuroendocrinology. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015;6:179.
2. Valdes-Socin H, Debray FG, Parent AS, Bretherton MC, Bourguignon JP, Bours V, Beckers A. Comment je diagnostique un hypogonadisme hypogonadotrope congénital isolé? *Rev Med Liège* 2010;65(11):634-41.
3. Valdes-Socin H, Rubio Almanza M, Tomé Fernández-Ladreda M, Debray FG, Bours V, Beckers A. Reproduction, Smell and Neurodevelopmental disorders: Genetic defects in different hypogonadotropic hypogonadal syndromes. *Frontiers in Endocrinology* 2014 9; 5:109. doi: 10.3389/fendo.2014.00109. eCollection 2014
4. Pasqualini RQ, Bur GE. Síndrome hipoandrogénico con gametogénesis conservada. *Rev Asoc Méd Argent* 1950;64:6-10.
5. Pasqualini RQ. Hypoandrogenic syndrome with normal spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1953;13:128-9.
6. McCullagh EP, Beck JC, Schaffenburg CA. A syndrome of eunuchoidism with spermatogenesis, normal urinary FSH and low or normal ICSH: (fertile eunuchs). *J Clin Endocrinol Metab* 1953;13:489-509.
7. Hornstein OP, Becker H, Hofmann N, Kleissl HP. Pasqualini-syndrome ("fertile eunuchoidism"). Clinical, histological and hormone-analytical findings. *Dtsch Med Wochenschr* 1974;27:99:1907-11.
8. Faiman C, Hoffman DL, Ryan RJ, Albert A. The "fertile eunuch" syndrome: demonstration of isolated luteinizing hormone deficiency by radioimmunoassay technic. *Mayo Clin Proc* 1968;43:661-7.
9. Axelrod L, Neer RM, Kliman B. Hypogonadism in a male with immunologically active, biologically inactive luteinizing hormone: an exception to a venerable rule. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:279-87.
10. Ulloa-Aguirre A, Lira-Albarrán S. Clinical Applications of Gonadotropins in the Male. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2016;143:121-74.
11. Weiss J, Axelrod L, Whitcomb RW, et al. Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the β -subunit of luteinizing hormone. *N Engl J Med* 1992;326:179-83.
12. Valdes-Socin H, Salvi R, Daly AF, Gaillard R, Quatresoz P, Tebeu PM, Pralong FP, Beckers A. Hypogonadism in a patient with a mutation in the luteinizing β -subunit gene. *N Engl J Med* 2004;351:2619-25.
13. Valdes-Socin H, Salvi R, Thiry A, Daly AF, Pralong FP, Gaillard R, Beckers A. Testicular effects of isolated luteinizing hormone deficiency and reversal by long-term human chorionic gonadotropin treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(1):3-4.
14. Valdes-Socin H, Beckers A. Pasqualini syndrome. *Medicina (B Aires)* 2015;75(1):53-8.
15. Ma X, Dong Y, Matzuk MM, Kumar TR. Targeted disruption of luteinizing hormone beta-subunit leads to hypogonadism, defects in gonadal steroidogenesis, and infertility. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(49):17294-.
16. 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):201-4.
17. Burlacu C, Daly A, Salvi R, Menage JJ, Thiry A, Valdes-Socin H, Pralong FP, Hafidi A, Gaillard R, Beckers A. Characterization of a family harboring a novel LH beta subunit mutation associated with hypogonadism. 17th Meeting of the Belgian Endocrine Society; Bruxelles, 25 novembre 2007. Pfizer Young Investigator Award 2007. En: <http://hdl.handle.net/2268/65992>; consulté le 1/3/2017.
18. Beckers A. Hypogonadism due to LH deficiency. *Bull Mem Acad R Med Belg* 2007;162(5-6):291-7.
19. Potorac I, Rivero-Müller A, Trehan A, Kielbus M, Jozwiak K, Pralong F, Hafidi A, Thiry A, Ménagé JJ, Huhtaniemi I, Beckers A, Daly AF. A vital region for human glycoprotein hormone trafficking revealed by an LHb mutation. *J Endocrinol* 2016; 231(3):197-207.
20. Lofrano-Porto A, Barra GB, Giacomini LA, Nascimento PP, Latronico AC, Casulari LA, da Rocha Neves Fde A. Luteinizing hormone mutation and hypogonadism in men and woman. *N Engl J Med* 2007;357:897-904.
21. Achard C, Courtilot C, Lahuna O, et al. Normal spermatogenesis in a man with mutant luteinizing hormone. *N Engl J Med* 2009;361:1856-63.
22. Basciani S, Watanabe M, Mariani S, Passeri M, Persichetti A, Fiore D, Scotto d'Abusco A, Caprio M, Lenzi A, Fabbri A, Gnassi L. Hypogonadism in a patient with two novel mutations of the luteinizing hormone β -subunit gene expressed in a compound heterozygous form. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):3031-8.
23. Song JW, Hwang HJ, Lee CM, Park GH, Kim CS, Lee SJ, Ihm SH. Hypogonadotropic hypogonadism due to a mutation in the luteinizing hormone β -subunit gene. *Korean J Intern Med*. 2017 Jan 16. doi: 10.3904/kjim.2015.373.
24. Pettersson K, Ding YQ, Huhtaniemi I. An immunologically anomalous luteinizing hormone variant in a healthy woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(1):164-71.
25. Furu K, Suganuma N, Tsukahara S, Asada Y, Kikkawa F, Tanaka M, Ozawa T, Tomoda Y. Identification of two point mutations in the gene coding luteinizing hormone (LH) beta-subunit, associated with immunologically anomalous LH variants. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(1):107-13.
26. Punab AM, Grigorova M1, Punab M, Adler M, Kuura T, Poolamets O, Vihlajev V, Zilatiene B, Erenpreiss J, Matulevicius V, Laan M. Carriers of variant luteinizing hormone (V-LH) among 1593 Baltic men have significantly higher serum LH. *Andrology* 2015;3(3):512-9.
27. Lamminen T1, Huhtaniemi I. A common genetic variant of luteinizing hormone; relation to normal and aberrant pituitary-gonadal function. *Eur J Pharmacol* 2001;414(1):1-7.
28. Alviggi C, Pettersson K, Longobardi S, Andersen CY, Conforti A, De Rosa P, Clarizia R, Strina I, Mollo A, De Placido G, Humaidan P. A common polymorphic allele of the LH beta-subunit gene is associated with higher exogenous FSH consumption during controlled ovarian stimulation for assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013 1; 11:51. doi: 10.1186/1477-7827-11-51.
29. Lamminen T, Jiang M, Manna PR, Pakarinen P, Simonsen H, Herrera RJ, Huhtaniemi I. Functional study of a recombinant form of human LH-beta-subunit variant carrying the Gly(102)Ser mutation found in Asian populations. *Mol Hum Reprod* 2002;8(10):887-92.
30. Shiraishi K, Naito K. Fertile eunuch syndrome with the mutations (Trp8Arg and Ile15Thr) in the beta subunit of luteinizing hormone. *Endocr J* 2003;50(6):733-7.
31. Suganuma N, Furu K, and Furuhashi M. Screening of the mutations in luteinizing hormone β -subunit in patients with menstrual disorders. *Fertil Steril* 1995;336:673-5.
32. Ramanujam LN, Liao WX, Roy AC, Loganath A, Goh HH, Ng SC. Association of molecular variants of luteinizing hormone with menstrual disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:243-6.
33. Takahashi K, Ozaki T, Okada M, Kurioka H, Kanasaki H, Miyazaki K. Increased prevalence of luteinizing hormone beta-subunit variant in patients with premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1999;71(1):96-101.
34. Du JW1, Xu KY, Fang LY, Qi XL. Association between mutations of the luteinizing hormone β -subunit and female infertility. *Mol Med Rep* 2012;5(2):473-6.
35. Liu N, Ma Y, Wang S, Zhang X, Zhang Q, Zhang X, et al. Association of the genetic variants of luteinizing hormone, luteinizing hormone receptor and polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:36.
36. Kaleva M, Virtanen H, Haavisto AM, Main K, Skakkebaek NE, Huhtaniemi I, Irjala K, Toppari J. Does variant luteinizing hormone (V-LH) predispose to improper testicular position in late pregnancy? *Pediatr Res* 2005;58(3):447-50.
37. Elkins DA, Yokomizo A, Thibodeau SN, J Schaid D, Cunningham JM, Marks A, Christensen E, McDonnell SK, Slager S, J Peterson B, J Jacobsen S, R Cerhan J, L Blute M, J Tindall D, Liu WL. Luteinizing hormone beta polymorphism and risk of familial and sporadic prostate cancer. *Prostate* 2003;56(1):30-6.
38. Hashad D, Mohamed N, Hashad MM. Luteinizing hormone β -subunit gene Gly102Ser variant and oxidative stress biomarkers in Egyptian infertile males. *Andrologia* 2012; 44 Suppl 1:484-9.