

Résumé

Les hormones glycoprotéiques LH, FSH, TSH et hCG participent à la reproduction, la grossesse et la régulation du métabolisme thyroïdien. Le but de cette thèse est de contribuer à actualiser, approfondir et, nous l'espérons, améliorer les connaissances actuelles sur la physiopathologie, la génétique et la thérapeutique des hormones glycoprotéiques. Nous rappelons d'abord les connaissances actuelles sur les hormones glycoprotéiques. Nous étudions ensuite différents modèles en pathologie humaine, dépendants d'une hyper ou hypo sécrétion des hormones glycoprotéiques.

Le premier chapitre de cette thèse est focalisé sur la description d'une série d'adénomes hypophysaires hypersécrétant la TSH. Cette étude comporte 43 cas: elle a été la plus importante au moment de sa publication. Elle nous a permis de documenter en plus de l'hyperthyroïdie, les différentes hypersécrétions de ces tumeurs, à savoir la prolactine, l'hormone de croissance et la sous-unité alpha. Nous avons testé l'intérêt diagnostique de techniques radiologiques de pointe telles que l'océtréoscan, le PET scan et le cathétérisme des sinus pétreux pour des cas complexes. Des études génétiques pratiquées chez ces patients nous ont aidés à mieux comprendre la tumorigénèse de ces rares tumeurs. Enfin, nous avons documenté l'efficacité de proposer un traitement chirurgical et un traitement par analogues de la somatostatine, seuls ou combinés.

Le deuxième chapitre de cette thèse aborde un nouveau syndrome que nous avons aidé à décrire, appelé FIPA (Familial Isolated Pituitary Adenomas). Dans ce papier, nous étudions et décrivons entre autres, des cas des adénomes gonadotrope et thyrotropes à caractère familial isolé.

Le troisième chapitre de cette thèse aborde une cause peu explorée de l'hypogonadisme masculin. Nous centrons notre étude sur l'absence ou le défaut de sécrétion de la LH. La description nouvelle d'une mutation invalidante homozygote de β LH (Gly36Asp) nous a permis de préciser un phénotype particulier chez l'homme. Celui-ci est caractérisé par un retard pubertaire, une hypo androgénie, et un défaut de maturation de la spermatogénèse. Des études hormonales *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* et génétiques réalisées chez le cas *index*, nous ont permis de mieux comprendre le rôle séquentiel de la hCG placentaire et de la LH fœtale dans la maturation testiculaire. Ces études démontrent également le rôle essentiel de l'hétéro-dimérisation alpha/bêta pour assurer le fonctionnement de la LH. Ces données ont permis de mettre en évidence un rôle déterminant pour la LH dans la fertilité masculine, rôle qui était auparavant attribué principalement à la FSH. Enfin, nous avons démontré pour la première fois, chez ce type de patients, que la descendance est possible à partir d'un traitement par hCG et d'une fertilité assistée. Le phénotype de la mutation hétérozygote du fils du cas princeps, a pu être étudié et décrit dès la naissance.

Articles contribuant à la thèse

1. **Valdés-Socin H**, Chanson P, Delemer B, Tabarin A, Rohmer V, Mockel J, Stevenaert A, Beckers A. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol.* 2003; 48(4):433-42. **Impact factor: 3,5**
2. Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ciccarelli A, **Valdés-Socin H**, Rohmer V, Tamburrano G, Borson- Chazot C, Estour B, Ciccarelli E, Brue T, Ferolla P, Emy P, Colao A, De Menis E, Lecomte P, Penfornis F, Delemer B, Bertherat J, Wémeau JL, De Herder W, Archambeaud F, Stevenaert A, Calender A, Murat A, Cavagnini F, Beckers A. Clinical Characterization of Familial Isolated Pituitary Adenomas *J Clin Endocrin Metab.* 2006;91(9) 3316-23. **Impact factor: 6,5**

3. Beckers A, Betea D, **Valdés Socin H**, Stevenaert A. The treatment of sporadic versus MEN-1 related pituitary adenomas. *Journal of Internal Medicine*. 2003;253(6):599-605. **Impact factor : 5,9**
4. **Valdés-Socin H**, Salvi R, Daly AF, Gaillard RC, Quatresooz P, Tebeu PM, Pralong FP, Beckers A. Hypogonadism in a patient with a mutation in the luteinizing hormone beta-subunit gene. *N Engl J Med*. 2004;351(25):2619-25. **Impact factor: 54,4**
5. **Valdés-Socin H**, Salvi R, Thiry A, Daly A, Pralong F, Gaillard R and A Beckers. Testicular effects of isolated luteinizing hormone deficiency and reversal by long-term human chorionic gonadotropin treatment. *Clin Endocrinol Metab*. 2009;94 (1):3-4. **Impact factor: 6,5**