

# Insuffisances gonadique et surrénalienne associées dans l'errance diagnostique: Résolution grâce une double approche GCMS et Séquençage de Nouvelle Génération par Exome ciblé.

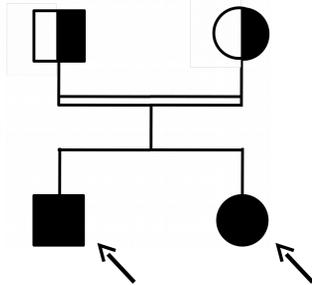
J. Bouligand<sup>a,b,c</sup>, B. Francou<sup>a,b,c</sup>, L. Maione<sup>a,f</sup>, A. Proust<sup>a</sup>, F. Giton<sup>e</sup>, C. Bouvattier<sup>d</sup>, S. Trabado<sup>a,b</sup>, S. Brailly-Tabard<sup>a,b</sup>, A. Guiochon-Mantel<sup>a,b,c</sup>, J. Young<sup>b,c,f</sup>

<sup>a</sup> Service de Génétique Moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie, Hôpitaux Universitaires Paris Sud (APHP), Le Kremlin Bicêtre, France ; <sup>b</sup> INSERM U1185-Univ Paris-Sud, Le Kremlin Bicêtre, France ; <sup>c</sup> Plateforme d'expertise maladies rares PARIS SUD, Hôpitaux Universitaires Paris Sud (APHP), Le Kremlin Bicêtre, France ; <sup>d</sup> Service d'Endocrinologie Pédiatrique, Hôpitaux Universitaires Paris Sud (APHP), Le Kremlin Bicêtre, France ; <sup>e</sup> Hôpital Henri Mondor APHP, Créteil, France ; <sup>f</sup> Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Hôpitaux Universitaires Paris Sud (APHP), Le Kremlin Bicêtre, France.

**Contexte : L'association d'une insuffisance simultanée des fonctions endocrines surrénaliennes (IS) et gonadiques (IG) avec insuffisance testiculaire (IT) ou insuffisance ovarienne (IOP) est rare. Peu de gènes ont été identifiés.**

## Patients: Clinique et Hormones

**Famille 1**  
1 frère + 1 sœur atteints d'IS néonatale avec  
- garçon (46,XY) IT+ micropénis  
- fille (46,XX): IOP



Chez les deux:

ACTH, Rénine et LH+ FSH élevées + aldostérone, cortisol, androgènes et estrogènes quasi-indétectables (MS)

## Famille 2

Hormone	valeur (normes)
ACTH (pg/ml)	44 (20-60)
Cortisol (ng/ml)	126/127, (base/ss synacthène)
Rénine (pg/ml)	14 (3-16)
Progesterone* (P) (ng/ml)	12.5**
17OHP* (ng/ml)	6.7**
Δ4* (ng/ml)	0.27
T* (ng/ml)	0.04
E2 (pg/ml)	25.4**
SDHEA* (ng/ml)	184 (440-3890)
Δ5-PREG* (ng/ml)	1.32 (2.1-3.2)
17OH-PREG* (ng/ml)	0.41
SPREG* (ng/ml)	687 (4.4-6.3) *GCMS (Ref1) ;
LH/FSH (UI/L)	13/12** **femme en aménorrhée

Aménorrhée primaire  
Macro-kystes ovariens  
et IG+IS dissociées



## Matériels et Méthodes

### Séquençage Nouvelle Génération

#### Séquenceur MISEQ Illumina

#### Capture par « hybridation »

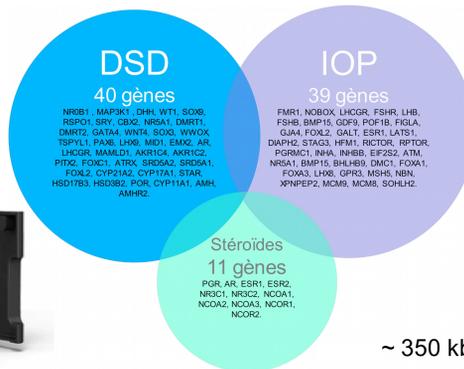
- Protocole générique HUPS

#### Plateforme bioinformatique

- Galaxy sur Intranet HUPS  
- Méthodes du Broad Institute



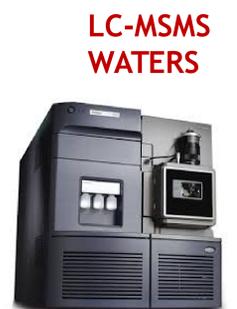
### Exome Ciblé : Panel « GONADES »



### Stéroïdogramme par Spectrométrie de masse



GC-MS SHIMADZU

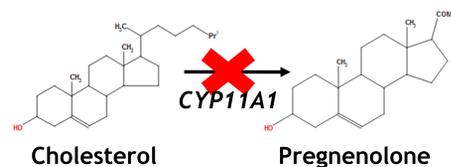
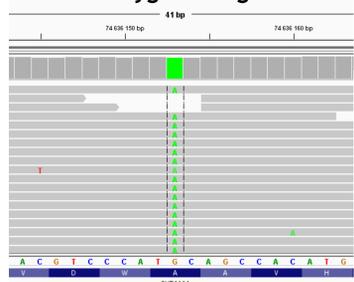


LC-MSMS WATERS

## Résultats / Diagnostic étiologique

### Famille 1

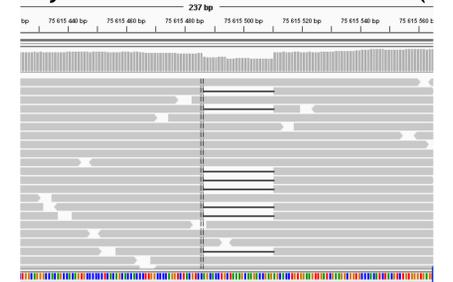
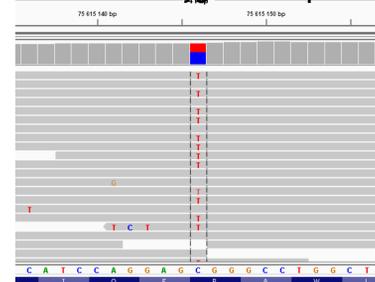
Mutation homozygote du gène *CYP11A1* codant pour le Cytochrome P450 SCC



*CYP11A1* NM\_000781.2 c.[806C>T];[806C>T].  
p.[(Ala269Val)];[(Ala269Val)]. (Ref2)

### Famille 2

2 mutations hétérozygotes composites de la Cytochrome P450 Oxidoréductase (POR)



*POR* NM\_000941.2 c.[1648C>T];[1826\_1849del],  
p.[(Arg550Trp)];[(?)]. (Ref3)

## Conclusion

### Amélioration du diagnostic étiologique des IG/IS

Grâce aux **Exomes ciblés (EC) par Séquençage Nouvelle Génération (NGS)**, aidée de la **Chromatographie en phase Gazeuse couplée à la Spectrométrie de Masse (GC-MS)**, des cas associant IG/IS d'origine indéterminée ont pu être résolus très tardivement à l'âge adulte.

Ces **deux technologies complémentaires** permettent donc d'éclaircir des situations où il existe une errance diagnostique qui empêche une prise en charge et un conseil génétique adaptés.

## Références

- 1) Giton et al., J Clin Endocrinol Metab.100(2):E292-6, 2015.
- 2) Tee MK et al., J Clin Endocrinol Metab. 98(2):713-20, 2013.
- 3) Krone N et al., J Clin Endocrinol Metab. 97(2):E257-67, 2012.

