

Séquençage à haut débit de l'exome entier d'une famille Tunisienne atteinte d'Hypogonadisme Hypogonadotrope Congénital Normosmique

Mariam Moalla¹, Wajdi Safi², Dorra Ghorbel², Abdullah Fahad Al-Mutery³, Mona Mahfood³, Nabila Mejdoub-Rekik², Mohamed Abid², Mouna Mnif-Feki², Faten Hadj Kacem², Hassen Hadj Kacem³.

(1) Laboratoire de Procédés de Criblage Moléculaire et Cellulaire, Centre de Biotechnologie de Sfax, Tunisie.

(2) Service d'Endocrinologie-Diabétologie, CHU Hédi Chaker Sfax, Tunisie.

(3) Department of Applied Biology, College of Sciences, University of Sharjah, United Arab Emirates.

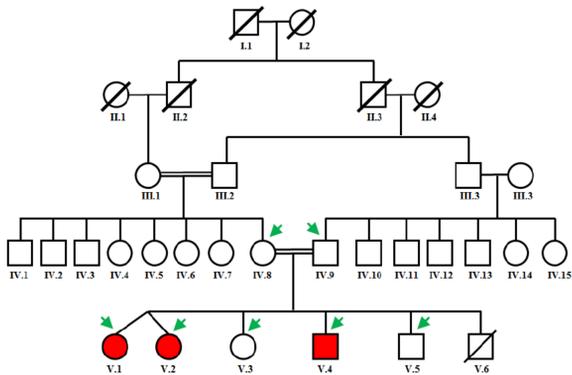
Introduction

L'Hypogonadisme Hypogonadotrope Congénital (HHC) est une maladie génétique rare qui se caractérise par un déficit de production, de sécrétion et/ou d'action des gonadotrophines. L'hétérogénéité clinique et génétique de la HHC a été largement explorée, améliorant ainsi notre compréhension de la physiopathologie de cette maladie.

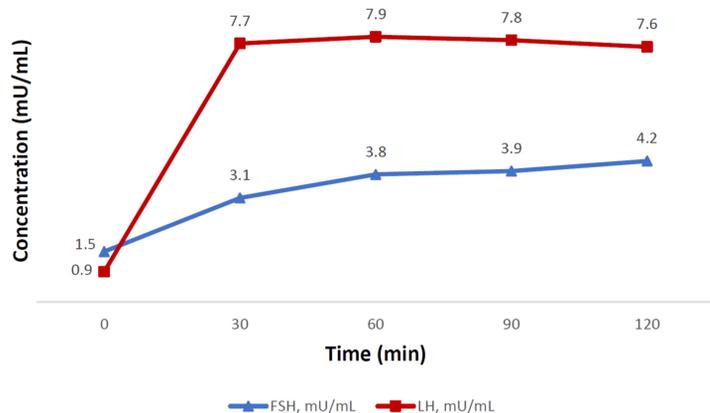
L'objectif de cette étude était de fournir une description clinique et hormonale détaillée des patients et identifier la mutation liée au phénotype étudié.

Matériels et Méthodes

Étude clinique



Pedigree d'une famille Tunisienne consanguine présentant un déficit gonadotrope normosmique.



Test GnRH réalisé chez le patient V.4 à 14,5 ans. GnRH (100 µg) administré par voie intraveineuse avant le début du traitement hormonal.

| Parameters | Patient V.1 | Patient V.2 | Patient V.4 |
|--|----------------|-------------|-------------|
| Gender | Female | Female | Male |
| Chronologic age (years) | 16.6 | 16.6 | 13.1 |
| Bone age (years) | 13 | 13 | 12 |
| BMI (Kg/m ²) | 19.5 | 19.5 | 19.8 |
| Karyotype | 46, XX | 46, XX | 46, XY |
| Brain and pituitary MRI | Normal | Normal | Normal |
| TSH (µU/mL) | 1.26 | 2.12 | 2.74 |
| FT4 (pmol/mL) | 14.6 | 14.8 | 13.3 |
| Prolactin (ng/mL) | 13.54 | 10.58 | 12.47 |
| ACTH (pg/mL) | 16 | 27.45 | 41.7 |
| IGF-1 (ng/mL) | NE | NE | 153 |
| Basal LH (mU/mL) | 0.16 | 0.06 | 0.34 |
| Basal FSH (mU/mL) | 1.5 | 0.6 | 1.6 |
| Basal Testosterone (ng/mL) | 0.31 | <0.45 | 0.13 |
| Basal estradiol (pg/mL) | 16 | 15 | <10 |
| Response to insulin induced hypoglycemia test (0.1U/Kg, 30 min) | | | |
| Plasma glucose (mmol/L) | | | |
| Basal | 4.59 | 4.29 | 4.96 |
| Nadir | 2.44 | 3.1 | 3.05 |
| Cortisol (ng/mL) | | | |
| Basal | 75 | 89 | 89 |
| Peak | 115 | 113 | 112 |
| GH (ng/mL) | | | |
| Basal | 0.13 | 0.06 | 0.33 |
| Peak | 3.16 | 1.7 | 0.28 |
| Response to Synacthen test (1µg) | | | |
| Cortisol (ng/mL) | | | |
| Basal | 142.6 | NE | NE |
| Peak 30-60 min | 207.2 - 325.05 | NE | NE |

Abbreviation: NE: not evaluated.

Étude génétique



Whole Exome Sequencing

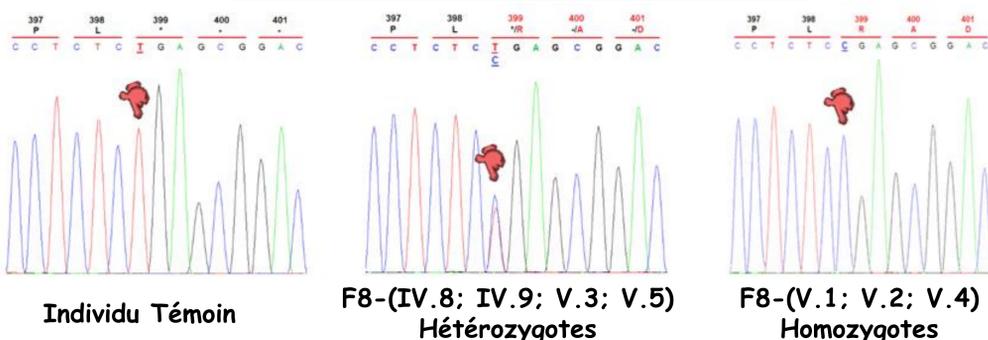
V.1 V.2 IV.8
(malades) (sain)

Validation de la ségrégation familiale des variants retenus

Séquençage Sanger

Résultats génétiques

KISS1R: c. 195T>C; p.X399R



Particularité de l'évolution thérapeutique

→ Après environ 5 ans d'évolution, la patiente V.1 a récupéré la fonction corticotrope : arrêt du traitement par hydrocortisone.

→ Ce déficit persiste chez les autres patients.

Conclusion

Notre étude souligne l'importance de la signalisation par KISS1R dans le contrôle de la reproduction. Nous avons suggéré l'existence de réseau(x) neuro-anatomique(s) et fonctionnel(s) complexe(s) entre les trois axes, qui pourraient être impliqués dans le contrôle métabolique du déclenchement de la puberté.