

Une inversion intragénique de CYP11B1 impliquée dans une forme virilisante d'hyperplasie congénitale des surrénales chez un sujet 46,XX : intérêt croisé des séquençages massif en parallèle ciblé et Sanger.

Clément Janot^{a,b}, Asmahane Ladjouze^c, Kevin Choron^a, Jordan Teoli^{a,d}, Ingrid Plotton^{a,b}, Delphine Mallet^a, Florence Roucher-Boulez^{a,b}

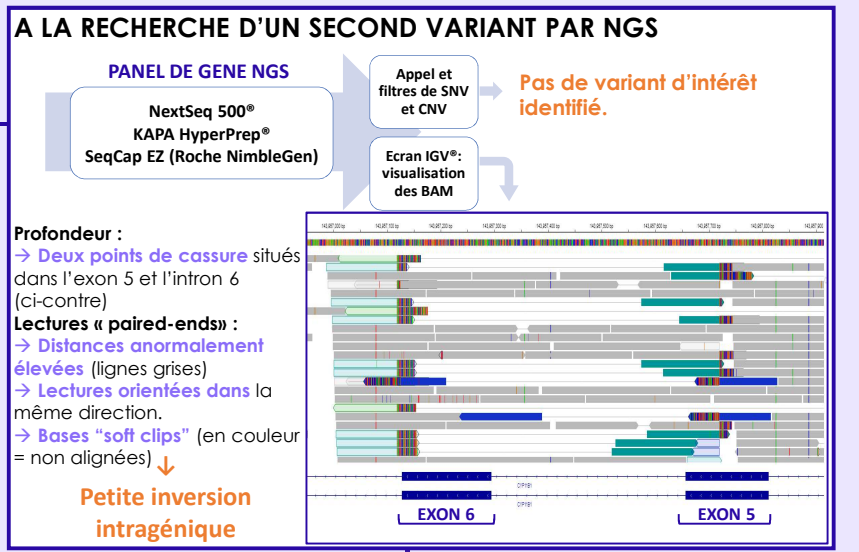
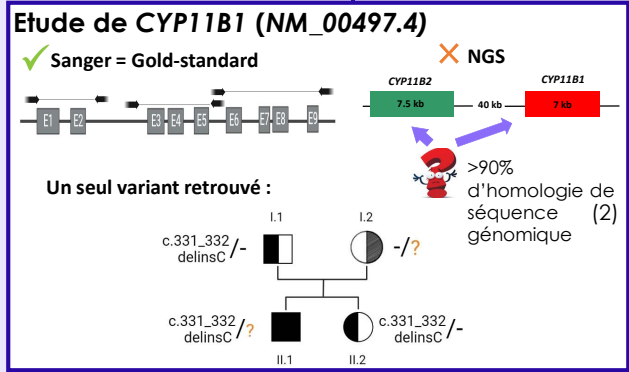
a-Hospices Civils de Lyon, LBMMS, Service de Biochimie et biologie moléculaire, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Bron cedex F-69677, France. b-Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de Médecine Lyon Est, Lyon F-69008, France. c-Department of Paediatrics, Centre Hospitalo-Universitaire Bab El Oued, Algiers, Algeria. d-Université Claude Bernard Lyon 1, Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lyon, France.

Déficit en 11-bêta hydroxylase

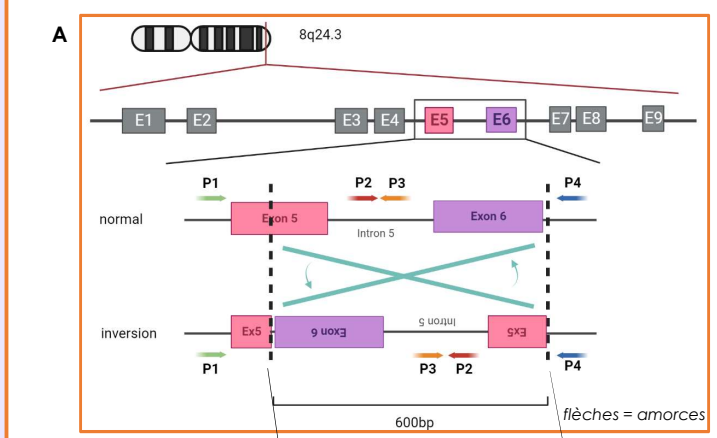
Le déficit en 11-bêta hydroxylase est la **deuxième cause d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS)**, de transmission autosomique récessive (1). Les filles ont à la naissance une importante **virilisation des organes génitaux externes (OGE)**; filles et garçons présentent une **pseudopuberté précoce** (1). Contrairement à d'autres déficits enzymatiques dans l'HCS, il n'y a **pas de perte de sel** mais plutôt une tendance à développer une **hypertension**.

LE PATIENT

→ A la naissance : **46,XX DSD**, Prader **IV**; orifice périnéal unique
 → **Rénine freinée** (0.42 µg/L); Pics hypertensifs jusqu'à **160/110 mmHg**
 → **11 desoxycortisol** : **206.5 nM**, **17-OHP** : **11.6 nmol/L** ; **Testo** : **4.2 nmol/L** ; **S-DHEA** : **590 nmol/L**
 ➤ **Déficit en 11β-hydroxylase ?**

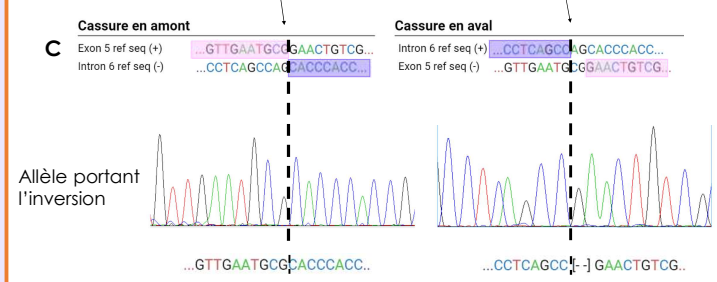
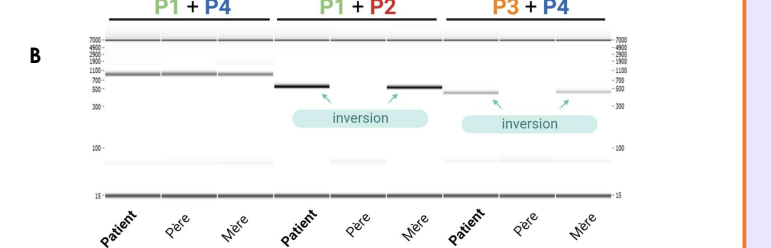


MÉTHODES ET RÉSULTATS: Confirmation de l'inversion par amplification spécifique puis séquençage Sanger



→ Un couple d'amorces particulier permet d'amplifier distinctement l'haplotype normal, portant l'inversion, ou les deux.

Mix 1+2 or 3+4 : donnent un produit d'amplification de 500 à 600pb chez le patient et sa mère. Comme attendu, l'amplicon n'est pas retrouvé chez le père (puisque hétérozygote pour l'autre variant)



→ Confirmation : **Points de cassure en positions c.892 et c.1121+9**
 → Code un **produit protéique modifié et tronqué (p.Glu298HisTer113)**

CONCLUSION

- Nous décrivons ici la première inversion intragénique de CYP11B1 à l'origine d'une HCS. Ce type de petit remaniement intragénique a déjà été mis en évidence dans d'autres pathologies (3-4).
- Les techniques NGS, Sanger et les pipelines bio-informatiques sont ici tous mis en défaut.
 - Un design d'amorces particulier a été nécessaire au diagnostic.
 - Les limites des protocoles Sanger, ainsi que le manque variable de sensibilité des pipelines bio-informatiques doivent être gardés à l'esprit.
- Importance de la description phénotypique du cas: l'étude approfondie de CYP11B1 doit être menée quand aucun variant causal n'est trouvé mais que le phénotype est sans équivoque.

Références
 (1): S Nimkam and MI New, Trends in Endocrinology and Metabolism, 2008. (2): PC White, KM Curnow, et L Pascoe, Endocrine Reviews, 1994. (3): ABP Van Kuilenberg et al, Human Mutation, 2018. (4): H Mor-Shaked et al, Brain Communications, 2021.