

Bochra Ben Rhouma¹, Faiza Fakhfakh¹, Fatma Abdelhedi¹⁻², Mouna Feki Mnif⁴, Thouraya Kamoun³, Mongia Hachicha³, Hassen Kamoun¹⁻²,
Leïla Keskes¹, Neila Belguith¹⁻².

1Laboratoire de Génétique Moléculaire Humaine, Faculté de médecine de Sfax, Tunisie

2Département de Génétique médicale, Hôpital Hedi Chaker., Tunisie

3Département d'Endocrinologie, Hôpital Hedi Chaker, Sfax, Tunisie,

4Département de Pédiatrie, Hôpital Hedi Chaker, Tunisie

Introduction

Les 46, XY Disorders of Sex Development correspondent à une insuffisance de virilisation plus au moins incomplète d'un fœtus XY. Ils résultent soit d'une anomalie de la détermination du testicule fœtale, soit d'un trouble de la synthèse du testostérone testiculaire ou enfin d'un défaut d'action de la testostérone pour la masculinisation du tractus génital. Ces anomalies partagent un spectre clinique singulièrement polymorphe qui va du phénotype masculin presque complet au phénotype féminin.

Les données cliniques, cytogénétiques, hormonales et radiologiques sont à l'origine de l'orientation étiologique dans les cas de 46, XY DSD, alors que la biologie moléculaire permet de confirmer le diagnostic afin qu'une prise en charge précoce puisse être entreprise par une équipe multidisciplinaire spécialisée comportant endocrinologue, chirurgien, psychologue...

Patients

Ce présent travail représente une étude rétrospective portant sur 26 cas de caryotype 46, XY, et de phénotype féminin ou parfois légèrement ambigu, colligés par le Laboratoire de Génétique Moléculaire Humaine de la faculté de médecine de Sfax en collaboration avec les services d'endocrinologie et de pédiatrie du CHU Hédi Chaker Sfax. Une fiche clinique a été remplie pour chaque patient comportant les antécédents familiaux, les circonstances de découverte (aménorrhée primaire, ambiguïté sexuelle, hernie inguinale...), l'examen morphologique ainsi que le bilan hormonal permettant de distinguer entre les différents étiologies.

Matériels et méthodes

Suite au recueil des éléments cliniques et para cliniques des familles à étudier, nous avons eu recours à la réalisation du caryotype standard en bandes G moyennant le sang prélevé sur tube hépariné et l'extraction de l'ADN par la méthode standard de phénol/chloroforme.

Nous avons réussi à mettre au point la technique PCR pour l'amplification de divers gènes impliqués dans la différenciation sexuelle masculine notamment le gène SRY, NR5A1, LHCGR, HSD17B3, SRD5A2 et AR. L'Amplification par PCR est suivie par un séquençage automatique ABI PRISM/Biosystems. Finalement, divers outils bioinformatiques ont été utilisés pour l'analyse des changements nucléotidiques détectés.

Résultats et Discussion

L'analyse des données clinique et hormonales a permis de classer les patientes selon différentes étiologies. Chez huit patientes ayant des taux normaux de testostérone, faisant suspecté un défaut d'action ou de métabolisme de la testostérone, le séquençage a permis la confirmation de cette hypothèse chez six patientes et l'identification d'une nouvelle mutation au niveau du récepteur aux androgènes. Seize patientes présentaient des anomalies de synthèse de testostérone a cause de leurs taux effondrés de testostérone, et la confirmation de cette hypothèse a été faite chez huit patientes par la révélation de deux nouvelles mutations chez cinq différents patientes. L'hypothèse de dysgénésie testiculaire a été élaborée chez deux patientes et le séquençage des gènes candidats n'a montré aucune mutation.

Conclusion

L'étude génétique nous a permis de confirmer le diagnostic présumé chez quatorze patientes en vue d'une prise en charge adéquate et, sur le plan familial de détecter, les sujets à risque pour un conseil génétique adéquat. Chez les autres patientes une revue des données cliniques et biologique et nécessaire avec les cliniciens afin de s'orienter vers le ou les gènes à étudier.