

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Salah Boubnider Constantine 3

Faculté de médecine

Département de pharmacie



Mémoire de fin d'étude

Pour l'obtention du diplôme de Docteur en pharmacie

Intitulé :

Intérêt de la recherche du gène SRY dans l'ambiguïté sexuelle

Réalisé par :

**Khezouz Amira
Mohamed Boutebane Nada
Haddad Ibtissem
Hafdallah Ridha**

Encadré par :

Pr.Sifi Karima

Membres de jury :

**Pr.Hanachi Sabah
Dr.Zekri Salima**

**MCA en biochimie
MA en biochimie**

**CHUC
EHS Daksi**

Session Juin 2018

Table des matières

Introduction	1
I. Définition.....	4
II. Historique.....	4
III. Embryologie et Physiologie de la différenciation sexuelle	6
III.1. Organogenèse génitale	6
III.1.1. Formation des gonades	6
III.1.2. Evolution des gonades	7
III.1.3. Evolution de l'appareil copulatoire.....	8
III.2. Physiologie de la différenciation sexuelle	9
III.2.1. Le sexe génétique ou chromosomique.....	9
III.2.2. Le sexe gonadique et évolution des gonades	10
III.3. Le sexe phénotypique ou somatique	11
III.3.1. Tractus génital.....	11
III.3.2. Organes génitaux externes	11
IV. Déterminisme génétique du sexe.....	13
IV.1. Les différents gènes intervenant dans le déterminisme du sexe.....	13
IV.1.1. L'antigène H-Y.....	13
IV.1.2. Le gène ZFY	14
IV.1.3. Le gène SRY.....	14
IV.1.3.1. La découverte du gène SRY	14
IV.1.3.2. Organisation du gène SRY.....	15
IV.1.3.3. Expression du SRY.....	15
IV.1.3.4. La protéine SRY.....	15
IV.1.3.5. Régulation de l'expression du gène SRY.....	16
IV.1.3.6. Mécanismes d'action du gène SRY.....	18
IV.1.3.7. Les mutations du gène SRY.....	18
IV.1.4. Les autres gènes du déterminisme du sexe	20
IV.2. Interactions entre ces différents gènes.....	24
V. Etiologies de l'ambiguïté sexuelle	26
V.1. Pseudohermaphrodisme (PHM)	26

V.1.1. Les dysgénésies gonadiques.....	27
V.1.2. Les syndromes d'insensibilité aux androgènes	28
V.1.2.1. Insensibilité complète avec absence de liaison.....	29
V.1.2.2. Insensibilité complète avec présence de liaison	30
V.1.2.3. Insensibilité aux androgènes avec un récepteur aux androgènes qualitativement anormal	30
V.1.3. Les déficits en 5 alpha-réductase	31
V.1.4. Le syndrome de persistance des canaux de Muller	32
V.1.5. Pseudohermaphrodisme dû à une anomalie du récepteur de l'hormone lutéinisante	33
V.2. Pseudohermaphrodisme féminin.....	34
V.2.1. L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS).....	34
V.2.2. Le déficit en Aromatase placentaire.....	36
V.3. Hermaphrodisme vrai.....	36
VI. Démarche diagnostique devant une ambiguïté sexuelle	37
VI.1. Démarche diagnostique devant une ambiguïté sexuelle en post natal.....	37
VI.1.1. Interrogatoire	37
VI.1.1.1. Antécédents familiaux.....	37
VI.1.1.2. Antécédents obstétricaux.....	37
VI.1.2. Examen clinique à la naissance	38
VI.1.2.1. Le bourgeon génital.....	38
VI.1.2.2. Les bourrelets génitaux	39
VI.1.2.3. Sinus uro-génital(UG)	40
VI.1.3. Enquête multidisciplinaire spécialisée	42
VI.1.3.1. Etude de l'anatomie génitale interne.....	42
VI.1.3.2. Etude génétique	47
VI.1.3.3. Conduite des explorations endocriniennes des différentes ambiguïtés sexuelles.....	48
VI.1.3.3.1. Absence des gonades	48
VI.1.3.3.1.1. Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS).....	49
VI.1.3.3.1.2. Déficit en Aromatase placentaire.....	52
VI.1.3.3.1.3. Excès d'androgènes maternels pouvant être d'origine endogène ou exogène.....	52

VI.1.3.3.1.4. Autres PHF malformatifs	53
VI.1.3.3.2. Une ou deux gonades sont palpables.....	53
VI.1.3.3.2.1. Défaut de synthèse de la testostérone	53
VI.1.3.3.2.2. Défaut de la réceptivité de la testostérone	54
VI.1.3.3.2.3. Anomalie du récepteur de la LH	56
VI.1.3.3.2.4. Déficit en hormone antimüllérienne	56
VI.1.3.3.2.5. Dysgénésies testiculaires bilatérales.....	57
VI.1.3.3.2.6. PHM idiopathiques	57
VI.1.3.3.3. Hermaphrodisme vrai (HV).....	57
VI.2. Diagnostic prénatal.....	58
VI.2.1. Les moyens diagnostiques.....	58
VI.2.1.1. L'échographie	58
VI.2.1.2. Les prélèvements fœtaux.....	59
VI.2.2. La prise en charge durant la période prénatale	59
VII. Le choix du sexe.....	59
VIII. Législation et ambiguïté sexuelle	60
IX. Traitement	62
IX.1. Traitement chirurgical.....	62
IX.2. Traitement hormonal	65
IX.2.1. Traitement des blocs surrénaliens.....	65
IX.2.2. Traitement androgénique.....	65
IX.3. Induction de la puberté chez les filles 46XY	66
X. Patients et Méthodes.....	67
X.1 Patients	67
X.1.1. Recrutement des patients : Critères de sélection	67
X.2. Méthodes	69
X.2.1. Etude génétique.....	69
X.2.1.1. Extraction D'ADN	69
X.2.2.3. Les critères d'évaluation du procédé d'extraction	72
X.2.2.4. PCR ou Réaction d'amplification enzymatique in vitro du gène SRY.	74
X.2.2.5. Contrôle par électrophorèse des produits de PCR du gène SRY	81
XI. Résultats et Discussion	83

XI.1.Première observation	83
XI.2.Deuxième observation.....	85
XI.3.Troisième observation	87
Conclusion.....	90
Annexes.....	92
Références bibliographiques.....	102

Présente par:		Année universitaire : 2017/2018
Khezouz Amira	.Hafdallah ridha	
Mohamed Boutebane Nada	. Haddad Ibtissem	

Interêt de la recherche du gène SRY dans l'ambiguïté sexuelle

Résumé

L'ambiguïté sexuelle ou désordre du développement sexuel est une discordance entre les organes génitaux externe, interne et les caractères sexuels secondaires d'une part et d'une autre part, on parle d'une discordance entre le sexe génétique et le sexe gonadique et cela est conséquent du gène SRY porté par le chromosome Y. Il joue un rôle dominant dans la détermination du sexe masculin.

Les objectifs de notre étude étaient de décrire les aspects anatomo-cliniques, paracliniques et thérapeutiques de ces ambiguïtés sexuelles et de mettre au point la technique moléculaire de la recherche du gène SRY pour la détermination du sexe de l'enfant, et enfin de rechercher le gène SRY chez des enfants ou adultes présentant une ambiguïté sexuelle en utilisant la PCR.

Il s'agit d'une étude prospective et descriptive ayant comme principale visée la recherche du gène SRY par simple. Notre étude a porté sur trois patients Fulla âgée de 3 ans, Mohamed avait 4 ans et Monsieur M. âgé de 38ans, présentant une ambiguïté sexuelle adressés par les services d'endocrinologie et de pédiatrie du CHU de Constantine.

La recherche du gène SRY était positive chez deux de nos 3 patients.

L'ambiguïté sexuelle est un ensemble d'états pathologiques de gravités variables, qui nécessite une prise en charge multi disciplinaire spécialisée comportant endocrinologues, pédiatres, généticiens, chirurgiens et des psychologues.

Mots Clés : Ambiguïté sexuelles, gène SRY, PCR.

Laboratoire de Biochimie de CHU de Constantine

Laboratoire de recherche de biologie et de génétique moléculaire (FMUC3 Salah Boubnider)

Date de soutenance le 27 Juin 2018