

Mémoire de Maîtrise en médecine n° 3450

**Mutation du récepteur aux
androgènes dans une cohorte de
patients avec une variation du
développement sexuel à Lausanne**

Étudiante

Marine Monney

Tuteur

Prof. Nelly Pitteloud

Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV

Co-tuteur

Dr. Franziska Phan-Hug

Département médico-chirurgical de pédiatrie,
Unité d'endocrinologie, diabétologie et obésité pédiatrique, CHUV

Expert

Dr. Blaise Julien Meyrat

Département médico-chirurgical de pédiatrie,
Service de Chirurgie pédiatrique, CHUV

Lausanne, décembre 2016

TABLE DES MATIERES

I. ABSTRACT	3
II. ABREVIATIONS	4
III. REMERCIEMENTS.....	4
IV. Introduction	5
1. La variation du développement sexuel (VDS) : définition et classification ...	5
2. Résistance aux androgènes : définition et spectre phénotypique	6
3. Le gène du récepteur aux androgènes et ses mutations	7
V. Objectifs et buts de l'étude	9
VI. Matériel et méthode	10
VII. Résultats	11
1. Classification des VDS de la cohorte de Lausanne suivis entre 1980 et juin 2015	11
2. Présentations phénotypiques des VDS de la cohorte de Lausanne compatibles avec une résistance aux androgènes	12
3. Présentation des résultats biologiques disponibles des VDS de la cohorte de Lausanne compatibles avec une résistance aux androgènes.....	13
4. Phénotypage des patients de la cohorte avec mutation du récepteur aux androgènes.....	15
VIII. Discussion	21
IX. Conclusion.....	25
X. Bibliographie	26

I. ABSTRACT

Contexte : Depuis les nouveaux guidelines publiés en 2006 (1), les diagnostics tels que « intersex », « pseudohermaphrodisme », « hermaphrodisme » ont été abandonnés pour une nouvelle nomenclature : DSD (disorders of sex development). DSD ou VDS en français (variation du développement sexuel) désigne une condition congénitale dans laquelle le développement sexuel, le développement des gonades et de l'anatomie sexuelle sont atypiques. Les patients atteints d'une VDS peuvent être regroupés selon 3 classifications : les VDS avec anomalie chromosomique, les VDS XX et les VDS XY. Le syndrome de résistance aux androgènes est une des formes de VDS XY. Il peut être défini comme « un trouble résultant de la résistance totale ou partielle à l'action biologique des androgènes chez un individu de caryotype XY dont la différenciation testiculaire est normale ». (2) La présentation phénotypique est variable, allant de l'apparence féminine à la naissance à la sous-virilisation ou l'infertilité chez le garçon.

Méthode : Une cohorte de patients atteints d'une VDS suivis entre 1980 et juin 2015 dans l'unité d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique de Lausanne a été étudiée pour identifier les patients avec une potentielle résistance aux androgènes.

Résultats : 360 patients atteints de variation du développement sexuel ont été identifiés, dont 32% de VDS avec anomalie chromosomique, 18% de VDS XX, 27% de VDS XY et 23% de VDS sans analyse génétique. 181 patients présentent un profil phénotypique compatible avec une résistance aux androgènes. Parmi ces patients, 10% se sont vus attribué un sexe féminin. Le caryotype a été analysé dans 54% des cas. Parmi les VDS avec caryotype XY, un taux de testostérone à la mini-puberté a été effectué seulement pour 18% de ces patients, un taux d'AMH pour 41% et une analyse du gène du récepteur aux androgènes pour 15%. Une mutation a été retrouvée chez 4 patients, toutes de sexe féminin, dont trois présentant une résistance complète aux androgènes (CAIS) et une résistance partielle aux androgènes (PAIS). Une des quatre mutations n'a jamais été décrite auparavant. Parmi les 181 patients, 5 enfants avec un bilan biologique compatible avec une résistance aux androgènes n'ont pas eu d'analyse génétique.

Conclusion : Cette étude rétrospective nous a permis d'identifier 181 patients avec phénotype compatible avec une résistance aux androgènes dans une cohorte de 360 patients. Seulement quatre mutations dans le récepteur aux androgènes ont été identifiées, dont une jamais décrite, ce qui permet de conclure à un sous-diagnostic de cette pathologie au sein de la cohorte de Lausanne, lorsqu'on la compare aux résultats retrouvés dans la littérature. Les investigations souvent tardives et incomplètes ainsi que la difficulté de la prise en charge des analyses génétiques peuvent en être la cause. Ces résultats nous ont permis de proposer des guidelines locales pour déterminer l'indication à l'analyse génétique du récepteur aux androgènes (AR).

Mots-clés : variation du développement sexuel (VDS) - résistance aux androgènes - testostérone - AMH - mutation du récepteur aux androgènes

II. ABREVIATIONS

CHUV :	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
HEL :	Hôpital de l'Enfance de Lausanne
DSD :	disorders of sex development
VDS :	variation du développement sexuel
AR :	récepteur aux androgènes
LH :	hormone lutéinisante
FSH :	hormone folliculo-stimulante
AMH :	hormone anti-müllérienne
T :	testostérone
DHT :	dihydrotestostérone
StAR :	steroidogenic acute regulatory protein
XX :	caryotype XX (féminin)
XY :	caryotype XY (masculin)
CAIS :	syndrome d'insensibilité complète aux androgènes
PAIS :	syndrome d'insensibilité partielle aux androgènes
MAIS :	syndrome d'insensibilité faible aux androgènes
DNA :	deoxyribonucleic acid
OGE :	organes génitaux externes
CT :	computerized tomography
IRM :	imagerie par résonance magnétique
US :	ultra sonographie
CUM :	cysto-urétrographie mictionnelle

III. REMERCIEMENTS

Mes sincères remerciements vont à ma co-tutrice, la Dre. Franziska Phan-Hug, pour ses nombreux conseils et son aide tout au long de ce travail, à Monsieur James Acierno Jr. ainsi qu'à Madame Caroline Chambion pour leurs précieux éclaircissements et explications concernant la génétique, à Madame Silvia Pichard pour son appui lorsqu'il a fallu créer la cohorte à partir de la base de données de patients, et finalement au Professeur Nelly Pitteloud et au Dr. Blaise Julien Meyrat de consacrer une partie de leur temps précieux à évaluer ce travail.

IV. Introduction

1. La variation du développement sexuel (VDS) : définition et classification

Depuis les nouveaux guidelines publiés en 2006, les diagnostics tels que « intersex », « pseudohermaphrodisme » ou « hermaphrodisme », jugés trop stigmatisant par les patients, ont été abandonnés pour une nouvelle nomenclature. « Consensus statement on management of Intersex Disorders DSD » propose en 2006 le terme DSD (disorders of sex development) pour désigner les patients atteints de troubles du développement sexuel, ceci dans le but de faciliter les investigations étiologiques, notamment au niveau moléculaire et génétique. (1) Toutefois, cette nouvelle dénomination demeure controversée par certains groupes de soutien de patients (3), si bien que celle de « variation du développement sexuel » (VDS) lui sera préférée.

VDS (ou DSD en anglais) définit une condition congénitale dans laquelle le développement sexuel, le développement des gonades et de l'anatomie sexuelle sont atypiques.(1) La fréquence des variations du développement sexuel varie selon la définition qu'on lui donne. Si l'on tient compte des anomalies chromosomiques, des hypospadias peu sévères ou des rétentions testiculaires uni- ou bilatérales, par exemple, on parlera plutôt de « variation du développement sexuel » et la fréquence peut s'élever à 1 : 200 naissances. En revanche, si l'on parle d'enfants dont le phénotype ne permet pas d'assigner un sexe à la naissance et nécessite des investigations complémentaires, la fréquence descend alors à 1 : 2000 naissances. (4)

Les patients présentant une VDS peuvent appartenir à plusieurs catégories diagnostiques. Ils peuvent être regroupés selon trois classifications, qui se décomposent en plusieurs sous-types de diagnostics. Les VDS avec anomalies chromosomiques comprennent le syndrome de Turner (45,X), le syndrome de Klinefelter (47,XXY), les VDS ovotesticulaires (45,X/46,XY) et les VDS ovotesticulaires chimériques (46,XX/46,XY). Les VDS XX comprennent les troubles du développement des gonades (ovaires), les excès d'androgènes d'origine fœtale (déficiency en 21-hydroxylase, déficiency en 11-hydroxylase), foeto-placentaire (déficiency en aromatasase) ou maternelle (lutéome, origine exogène), et les troubles du développement des structures mülleriennes. Les VDS XY comprennent les troubles du développement des gonades (dysgénésies gonadiques partielles/complètes, régressions gonadiques, VDS ovotesticulaires), les troubles de la synthèse des androgènes (déficiency en 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase, déficiency en 5 alpha réductase, mutation StAR, mutation du récepteur à la LH) et les troubles de l'action des androgènes (syndrome de résistance aux androgènes partiel/complet).

Les VDS sont la plupart du temps diagnostiquées à la naissance, mais peuvent aussi l'être plus tardivement, dans l'enfance ou l'adolescence, ou encore à une période plus précoce, lors de la période prénatale. Les méthodes actuelles de diagnostic des VDS comprennent un examen physique complet, des tests de laboratoire pour déterminer les taux d'hormones, des tests de stimulation hormonale, une analyse chromosomique pour déterminer le caryotype, des images radiologiques de l'appareil génito-urinaire et des organes adjacents (US, CT, IRM) et une analyse génétique à la recherche de mutation. (5) Une biopsie des gonades et une laparoscopie exploratrice peuvent parfois être aussi nécessaires. (5) L'anamnèse familiale est également importante pour le diagnostic et la prise en charge.

La prise en charge d'un patient VDS requiert une équipe multidisciplinaire, qui comporte des spécialistes en endocrinologie, chirurgie, gynécologie, néonatalogie, psychiatrie, radiologie, génétique ou encore éthique, afin de poser un diagnostic, déterminer le sexe du nouveau-né et établir un plan de traitement pour l'enfant. Le plan de prise en charge dépendra du type de VDS, de l'âge de l'enfant, des besoins, des préférences et de la culture de l'enfant et de sa famille, des ressources locales ou encore du contexte développemental. (6)

2. Résistance aux androgènes : définition et spectre phénotypique

Le syndrome de résistance aux androgènes est une des formes de VDS XY. Il peut être défini comme « un trouble résultant de la résistance totale ou partielle à l'action biologique des androgènes chez un individu de caryotype XY dont la différenciation testiculaire est normale et la production d'androgènes adaptées à leur âge. » (2) Le spectre phénotypique est très variable, allant de l'apparence féminine au moment de la naissance à la sous virilisation ou l'infertilité chez le garçon.

OGE féminins	Vagin borgne	CAIS
OGE ambigus	Clitoromégalie Fusion labiale partielle Hypospadias Cryptorchidie Micropénis	PAIS
OGE masculins	Infertilité Gynécomastie Sous virilisation	MAIS

Figure 1. Spectre phénotypique du syndrome de résistance aux androgènes

Les patients atteints d'une résistance complète aux androgènes (CAIS) présentent un phénotype féminin, avec des organes génitaux externes féminins normaux. Les organes génitaux internes sont anormaux, avec un vagin borgne et une absence d'utérus. Les gonades peuvent être situées dans l'abdomen, dans le canal inguinal ; elles se manifestent sous forme de hernies inguinales ou dans les grandes lèvres. Le début pubertaire est normal et les seins se développent par aromatisation de la testostérone, si les gonades sont toujours présentes au moment de la puberté. Une absence de pilosité pubienne et axillaire ainsi qu'une aménorrhée primaire sont caractéristiques de ce syndrome. Le diagnostic peut être fait avant la naissance, en présence d'une discordance entre le génotype (46,XY à l'amniocentèse) et le phénotype (féminin), à la naissance ou dans l'enfance en présence de hernies inguinales ou de gonflements des lèvres (dus à la présence des gonades) ou à l'adolescence en présence d'une aménorrhée primaire. (7)

Les patients atteints d'une résistance partielle aux androgènes (PAIS) présentent un spectre phénotypique plus large allant du phénotype féminin avec des organes génitaux externes féminins associés à une clitoromégalie et/ou une fusion labiale postérieure, au phénotype masculin avec des

organes génitaux externes masculins associés à un micropénis et/ou une cryptorchidie unilatérale ou bilatérale et/ou un hypospadias et/ou une gynécomastie. (7)

Les patients atteints d'une faible résistance aux androgènes (MAIS) présentent une variation phénotypique plus légère. Les organes génitaux externes sont masculins normaux, mais la spermatogénèse ou la fertilité peut être diminuée, la voix peut être plus aigüe, ils peuvent développer une gynécomastie ou souffrir d'impuissance. (7)

3. Le gène du récepteur aux androgènes et ses mutations

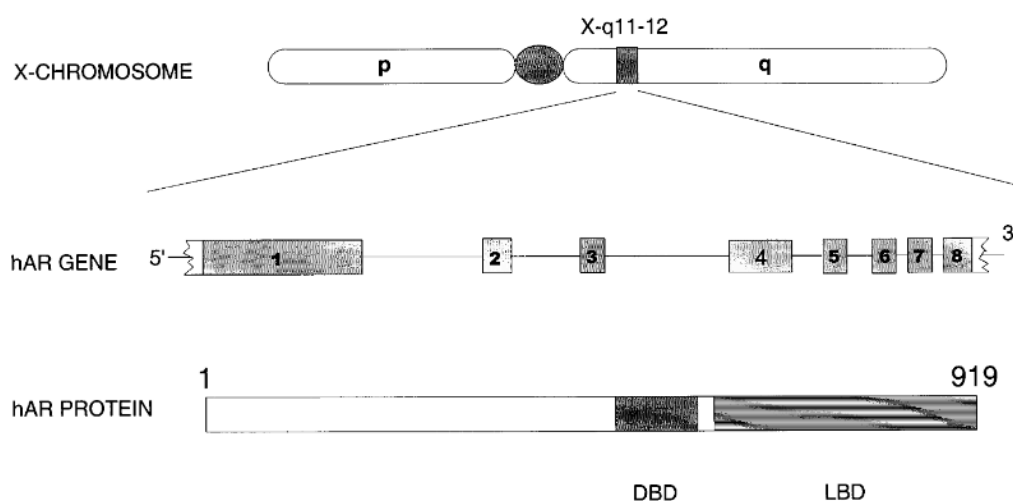


Figure 2. Organisation génomique du gène du récepteur aux androgènes humains et structure du domaine fonctionnel de la protéine du récepteur des androgènes (8)

La pathogénèse du syndrome de résistance aux androgènes résulte d'une mutation sur le gène du récepteur aux androgènes (AR), qui entraîne un degré variable de fonctionnement du récepteur, se traduisant par une résistance complète à l'action des hormones masculines (CAIS), une résistance partielle (PAIS) ou une résistance faible (MAIS), comme présenté préalablement. Le gène humain du récepteur aux androgènes, localisé sur le chromosome Xq11-12, appartient à la famille des récepteurs nucléaires. Il est impliqué dans le processus de différenciation sexuelle et possède 8 exons. Le gène a une longueur d'environ 90 kb, mais seulement environ 2750 nucléotides encodent pour une protéine de 919 résidus d'acides aminés (7). Comme tous les récepteurs nucléaires, il est organisé en 3 domaines fonctionnels : le domaine N-terminal, codé par l'exon 1, le DNA-binding domaine (DBD), codé par les exons 2 et 3 et le ligand-binding domaine (LBD), codé par les exons 4-8. (9) Le domaine N-terminal est le plus grand domaine, mais il contient moins de 15% des mutations du récepteur aux androgènes. Le domaine C-terminal comprend le domaine de liaison à l'ADN (DBS) et le domaine de liaison au ligand (LBD), qui comprennent 20% et 60% des mutations identifiées respectivement. (10) Plus de quatre cents mutations situées sur le gène du AR ont été reportées. Le taux de détection varie en fonction du phénotypage, de l'histoire familiale et de la méthode de screening.

Différents types de mutations ont été décrites. Les mutations « receptor-binding negative » résultent d'une altération de la structure du récepteur par la substitution d'un seul nucléotide. Ce changement

de nucléotide peut altérer l'épissage normal de l'ARNm du récepteur et conduire à la synthèse d'une protéine anormale, ou entraîner l'introduction d'un codon stop prématuré.

Les mutations « qualitative receptor abnormalities » résultent de deux altérations au niveau du gène; la première consiste en une substitution nucléotide, la deuxième en un raccourcissement du segment homopolymérique d'une glutamine. Ces deux mutations combinées entraînent une anomalie du récepteur aux androgènes.

Les mutations « receptor-binding positive » résultent d'une substitution nucléotide au niveau du domaine de liaison de l'ADN, altérant ainsi la liaison de la protéine du récepteur aux séquences cibles de l'ADN.

Finalement les mutations « decreased amounts of receptor binding » résultent d'une diminution du nombre de récepteurs aux androgènes, entraînant ainsi une diminution de la sensibilité aux hormones masculines. (11)

V. Objectifs et buts de l'étude

Le premier objectif de ce travail a été d'identifier les enfants atteints d'une VDS suivis entre 1980 et juin 2015 dans l'unité d'endocrinologie, diabétologie et obésité pédiatrique de Lausanne. Le but était de caractériser cette cohorte selon la classification de 2006 décrite dans l'introduction. (1)

Le deuxième objectif était de décrire, dans cette cohorte, le groupe de patients présentant un phénotype compatible avec une résistance aux androgènes : leur phénotype, les analyses biologiques et finalement l'analyse du récepteur aux androgènes.

Enfin, le dernier objectif consistait à caractériser les patients ayant été identifiés avec une mutation sur le récepteur aux androgènes.

VI. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective d'une population de patients avec une VDS, suivis entre 1980 et juin 2015 dans l'unité d'endocrinologie, diabétologie et obésité pédiatrique de Lausanne (CHUV et HEL).

Les diagnostics suivants ont été entrés comme mots-clés dans la base de données utilisée par l'unité d'endocrinologie, diabétologie et obésité pédiatrique pour former la cohorte VDS de Lausanne : VDS, VDS XY, VDS XX, VDS chromosomique, hypogonadisme hypergonadotrope, micropénis, hypospadias, cryptorchidie, gynécomastie, fusion labiale, clitoromégalie, aménorrhée primaire, syndrome de Turner, syndrome de Klinefelter, syndrome de résistance aux androgènes, dysgénésie gonadique, hyperplasie des surrénales congénitale, ambiguïté congénitale des organes génitaux, anomalie congénitale des organes génitaux, hermaphrodisme, pseudohermaphrodisme, testicule féminisant, vanishing testis, mâle XX, caryotype XX avec phénotype masculin, caryotype XY avec phénotype féminin, VDS ovotesticulaires, VDS ovotesticulaire chimériques.

Pour caractériser cette cohorte VDS de Lausanne, la nouvelle classification décrite dans l'article « Consensus statement on management of intersex disorders » publié en 2006 a été utilisée. (1)

Les observations et analyses suivantes ont été recherchées dans les dossiers des patients de la cohorte : description phénotypique, sexe assigné à la naissance, âge lors de la présentation initiale, histoire familiale, période néonatale (âge gestationnel, poids, taille), présentation initiale des OGE, laboratoire avec taux de LH, FSH, AMH et testostérone, test au pregnyl, mini-puberté, US abdominal (recherche des structures müllériennes), malformation ou problème de santé associé, croissance et puberté (induction ou substitution pubertaire), intervention chirurgicale et analyse génétique (recherche de mutation du récepteur aux androgènes).

Le gène du récepteur aux androgènes a été analysé chez 15 patients de la cohorte, dans divers laboratoires, dont 13 analyses au laboratoire de la Professeur Nelly Pitteloud au CHUV, une analyse à Montpellier en France et une analyse au Portugal. L'ADN a été extrait à partir d'échantillons de sang périphérique, prélevés sur EDTA. Les échantillons analysés à Lausanne ont été quantifiés à l'aide d'un nanodrop ND1000 instrument from Labtech pour déterminer leurs concentrations et leurs puretés. Les exons du gène étudié ont été ensuite amplifiés par PCR (Polymerase Chain Reaction). Les amplicons ont été analysés sur un gel d'agarose 1%. Ces amplicons ont été séquencés grâce à la méthode de Sanger. Le transcrit de référence utilisé est le NM_000044.

VII. Résultats

1. Classification des VDS de la cohorte de Lausanne suivis entre 1980 et juin 2015

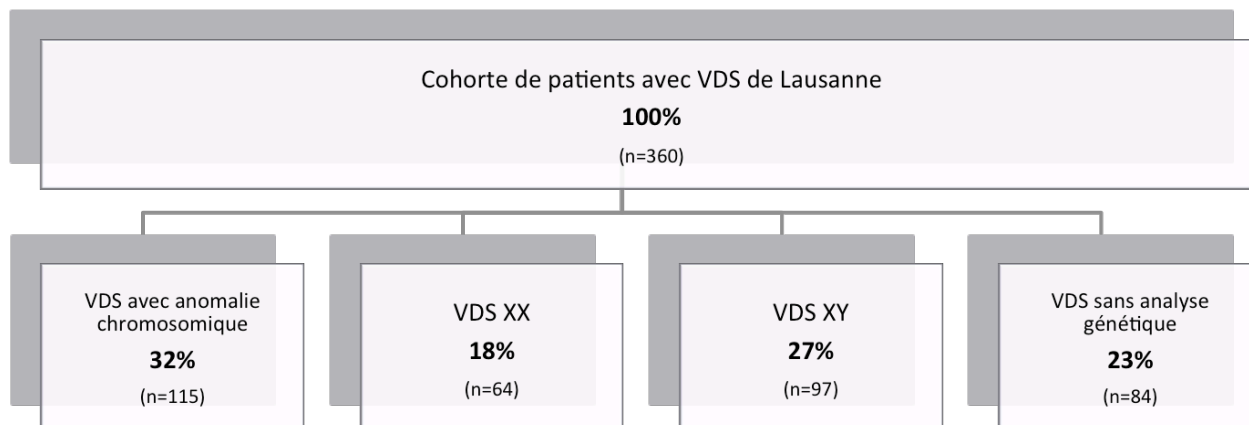


Figure 3. Distribution des différentes VDS dans la cohorte de Lausanne

Parmi les enfants traités dans l'unité d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique de Lausanne (CHUV et HEL) entre 1980 et juin 2015, 1273 patients ont été initialement identifiés avec un potentiel diagnostique d'une VDS. Sur ces 1273 patients, 360 présentaient un diagnostic compatible avec une VDS et ont été retenus pour faire partie de la cohorte VDS de Lausanne. Les patients avec VDS pour lesquels un diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope a été confirmé (n=11) et les garçons avec une hyperplasie congénitale des surrénales (n=31) ont été exclus.

Dans la cohorte de patients avec VDS de Lausanne, on retrouve 115 enfants présentant une VDS avec anomalie chromosomique (32%) avec différentes présentations : les syndromes de Turner (n=72) ou Klinefelter (n=31), les VDS ovotesticulaires (n=10) et les VDS ovotesticulaires chimériques (n=2). 64 enfants présentent une VDS XX (18%) dont 50 avec une hyperplasie congénitale des surrénales. 97 enfants appartiennent à la catégorie VDS XY (27%) et présentent une variation sexuelle pour laquelle il a été jugé nécessaire de faire un caryotype.

Une quatrième catégorie a été créée pour 84 enfants (23%) présentant une variation modérée du développement sexuel compatible avec une forme faible ou partielle de la résistance aux androgènes. L'attribution du sexe était masculine pour tous les enfants de cette catégorie, mais ils n'ont pas bénéficié d'une analyse du caryotype.

Les patientes de sexe féminin avec une VDS ont, quant à elles, toutes bénéficié d'une analyse chromosomique, permettant de les répartir dans les trois différentes catégories diagnostiques. Il s'agit des VDS chromosomiques (n=72), qui incluent les filles atteintes d'un syndrome de Turner ; des VDS XX (n= 60) qui incluent les hyperplasies congénitales des surrénales et des VDS XY (n=17) qui incluent les potentielles résistances aux androgènes, les dysgénésies gonadiques et les déficiences en 5 alpha réductase.

Les observations et analyses présentées dans la méthodologie ont été recherchées et décrites chez les patients avec une VDS XY et VDS sans analyse génétique (n=181). En effet, il s'agit du groupe de patients présentant un phénotype compatible avec une résistance aux androgènes (voir figure 1).

2. Présentations phénotypiques des VDS de la cohorte de Lausanne compatibles avec une résistance aux androgènes

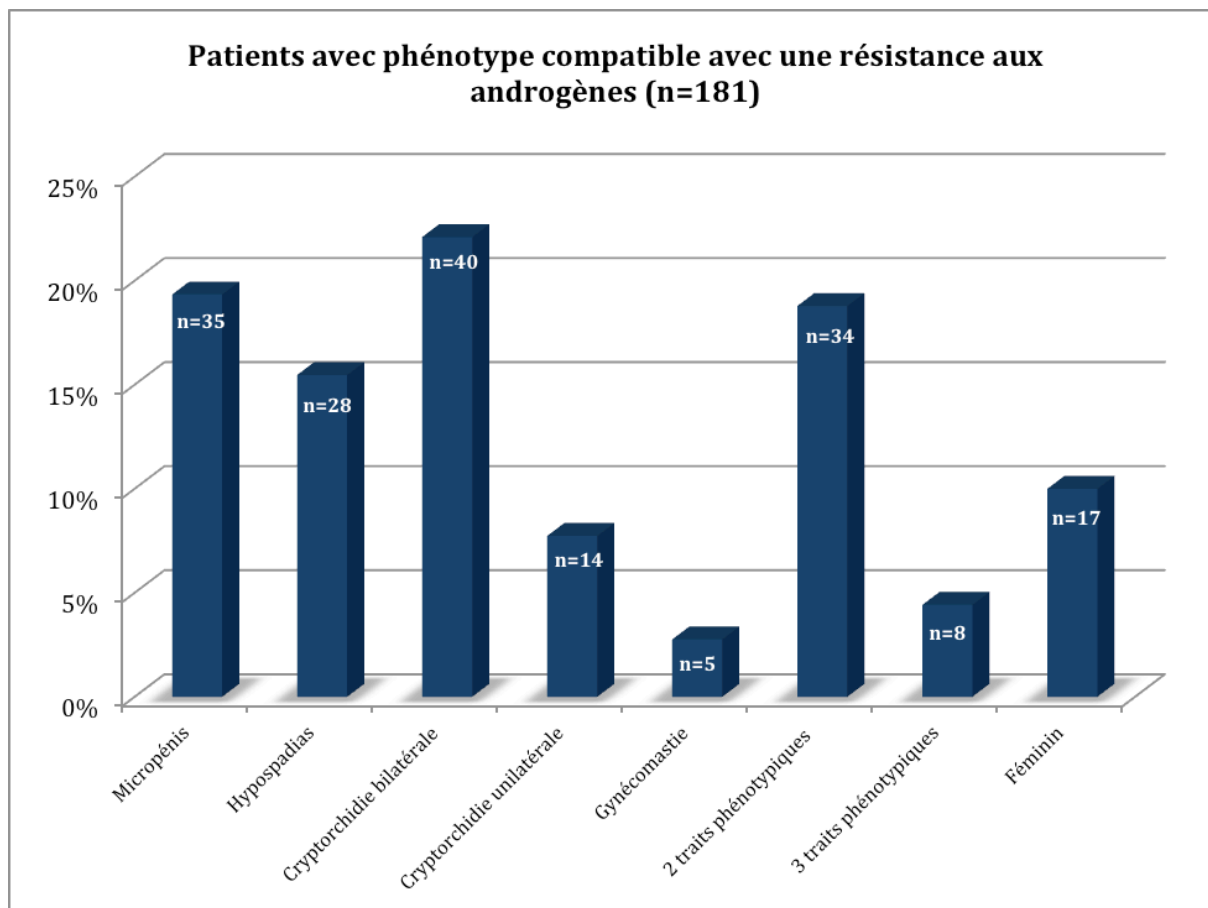


Figure 4. Diversité des phénotypes présents dans la cohorte VDS XY et VDS sans analyse génétique.

Parmi les enfants des sous-catégories VDS XY et VDS sans analyse génétique de la cohorte de VDS de Lausanne, différentes présentations phénotypiques ont été observées. Parmi les 181 patients décrits, la moitié (54%) a bénéficié d'une analyse génétique avec caryotype 46,XY (n=97) et l'autre moitié (46%) n'a pas bénéficié d'un caryotype (n= 84).

Dans ce groupe, 90 % des patients ont eu une attribution de sexe masculin (n=164). On retrouve un spectre phénotypique très large, allant du micropénis à l'hypospadias, la cryptorchidie uni ou bilatérale, ou encore la gynécomastie isolés ; deux ou trois de ces traits phénotypiques peuvent également être combinés. 10% des patients ont eu une attribution de sexe féminin (n=17), pour lesquels un diagnostic de résistance complète aux androgènes, déficit en 5 alpha réductase ou dysgénésie gonadique a été retenu. Aucun patient avec un diagnostic de déficience en 17b-hydroxystéroïde déshydrogénase n'a été trouvé dans la cohorte.

3. Présentation des résultats biologiques disponibles des VDS de la cohorte de Lausanne compatibles avec une résistance aux androgènes

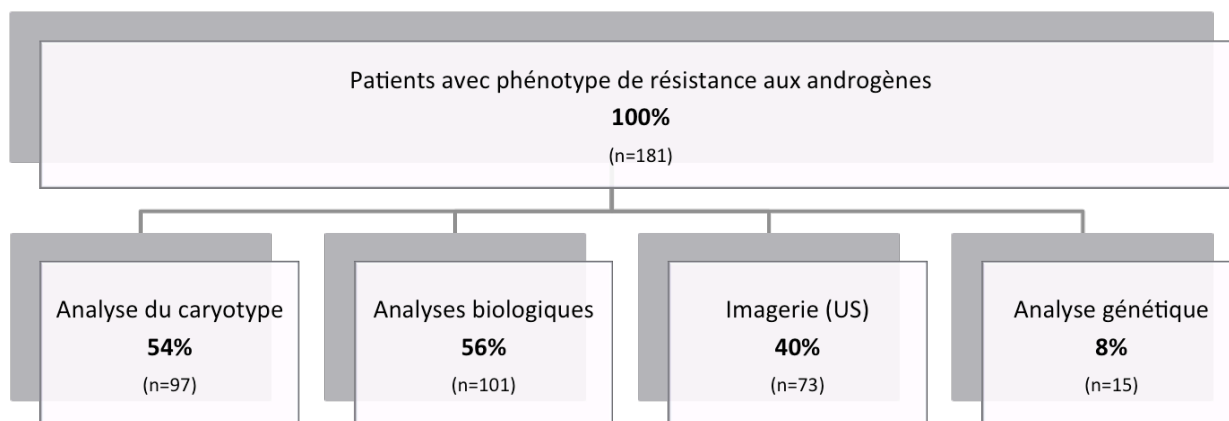


Figure 5. Disponibilité des examens complémentaires dans la cohorte VDS XY et VDS sans analyse génétique

Les méthodes actuelles de diagnostic des VDS comprennent une analyse chromosomique pour déterminer le caryotype, des analyses biologiques pour déterminer les taux d'hormones, des tests de stimulation hormonale, des images radiologiques de l'appareil génito-urinaire et des organes adjacents (US, CT, IRM) et une analyse génétique à la recherche de mutations. La figure 5 présente la proportion d'enfants avec un phénotype compatible avec une résistance aux androgènes (n=181) chez qui de tels examens ont été réalisés.

Les résultats de ces examens permettent ainsi soit d'orienter le diagnostic vers une résistance aux androgènes, soit de l'exclure. Un caryotype XY, un laboratoire montrant un taux de testostérone normal ou augmenté lors de la mini-puberté et un taux d'AMH masculin normal, l'absence de structure müllérienne à l'imagerie ainsi qu'une mutation retrouvée sur le gène du récepteur aux androgènes parlent en faveur d'un syndrome de résistance aux androgènes. Très peu d'enfants de la cohorte ont bénéficié de toutes les analyses pouvant mener à ce diagnostic. Un caryotype XY a été retrouvé chez 97 enfants (54%) sur les 181 qui présentaient un ou plusieurs signes de résistance aux androgènes à l'examen clinique. Ces 97 enfants ont ensuite été étudiés d'avantage (figure 6).

Un dosage de la testostérone lors de la mini-puberté a été effectué chez 18 des 97 patients (18%), dont 14 (14%) présentaient un taux de testostérone normal ou augmenté. L'AMH, dosée chez 40 patients (41%), est revenue normale chez 28 d'entre eux (29%). Un taux de testostérone et d'AMH orientant vers une résistance aux androgènes a été retrouvé uniquement chez 8 patients sur les 97 (18%). Le gène du récepteur aux androgènes a été analysé chez 15 patients (15%).

Une mutation a été retrouvée chez 4 patientes de sexe féminin (4%), dont le phénotype était compatible avec une résistance complète aux androgènes (CAIS) pour 3 patientes et une résistance partielle (PAIS) pour la dernière. L'analyse du récepteur aux androgènes a montré un résultat négatif chez 11 patients (11%). Parmi eux, 10 présentaient un phénotype masculin avec différents signes de résistances (3 patients avec hypospadias, 2 avec cryptorchidie bilatérale et 5 avec plusieurs signes). Une seule patiente avec analyse du récepteur négative présentait un phénotype féminin, chez qui le diagnostic de déficience en 5 alpha réductase a finalement été retenu (ratio T/DHT sanguin=27). Parmi les 181 patients, une recherche de mutation du récepteur aux androgènes aurait été indiquée

chez 5 enfants supplémentaires qui ont eu un bilan biologique complet (AMH, testostérone et caryotype) compatible avec une résistance.

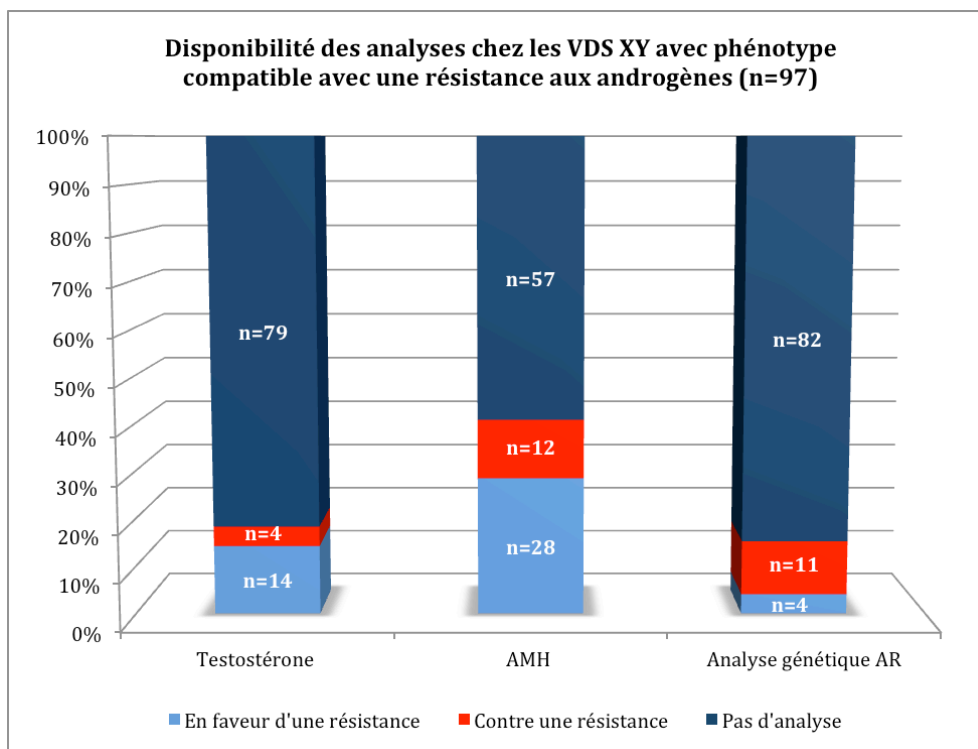


Figure 6. Analyses biologiques et génétiques réalisées chez les enfants avec caryotype XY

Le profil phénotypique des patients chez qui les résultats biologiques et génétiques parlent en faveur d'une résistance aux androgènes est décrit dans la figure 7. Un taux de testostérone normale a été retrouvé chez 14 enfants, dont 9 avec hypospadias, 4 présentant deux traits phénotypiques et 1 avec micropénis. Le taux d'AMH prépubère revient le plus souvent normal (> 200 pmol/l) chez les enfants présentant une cryptorchidie bilatérale (n=11) et 2 traits phénotypiques (n=8). La mutation du AR est revenue positive uniquement chez des patients avec phénotype féminin (n=4).

	Testostérone normale ou élevée (n=14)	AMH masculin normale (n=28)	Analyse mutation positive (n=4)
Micropénis	1	1	
Hypospadias	9	6	
Cryptorchidie bilatérale		11	
Cryptorchidie unilatérale		1	
Gynécomastie			
2 traits phénotypiques	4	8	
3 traits phénotypiques			
Féminin		1	4

Figure 7. Profil phénotypique des patients avec résultats biologiques et génétiques parlant pour une résistance. AMH masculin prépubère normale : > 200pmol/l, testostérone normale : selon l'âge

4. Phénotypage des patients de la cohorte avec mutation du récepteur aux androgènes

Dans la cohorte VDS de Lausanne, aucun patient avec un phénotype masculin compatible avec une résistance partielle aux androgènes n'a montré de mutation du récepteur aux androgènes. L'analyse a montré un résultat positif chez quatre patientes (toutes avec attribution de sexe féminin), présentant une résistance complète ou partielle aux androgènes. Les quatre patientes sont présentées ci-dessous, sous forme de case report.

Case report 1

Contexte : une patiente de deux ans a été référée en raison de hernies inguinales bilatérales. L'examen génital décrit deux gonades palpables dans la région inguinale avec des organes génitaux externes féminins normaux. Le bilan biologique montre un taux de testostérone légèrement élevé pour l'âge à 1.3 nmol/l, un taux d'AMH normal pour un garçon et élevé pour une fille à 594 pmol/l et un caryotype 46,XY. L'US abdominal révèle l'absence d'utérus et de structures mülleriennes autres. Une gonadectomie sera discutée à la fin de la puberté.

Génétique : une mutation hémi-zygote au niveau du gène du récepteur aux androgènes c.175C>T ; p.Q59X est retrouvée. Il s'agit d'une mutation C en T en position 175 de l'ARNm. Au niveau protéique, ceci conduit à la substitution d'une glutamine (Q) par un codon stop prématuré (X) en position 59. Deux implications sont alors possibles ; la protéine peut être transcrite anormalement, avec une longueur minimale de 59 acides aminés, la rendant ainsi non fonctionnelle, ou la mutation peut entraîner un « non sense mediated decay » (NMD) rendant la transcription de la protéine impossible. Le NMD est l'implication la plus probable suite à l'introduction de ce codon stop, situé au niveau de l'exon 1 du gène. Cette mutation « receptor-binding negative » a déjà été reportée dans la littérature en 2005, pour une patiente Hongroise CAIS avec phénotype féminin également. (12)

Anamnèse familiale : un US a été réalisé chez deux cousines de la patiente, ne montrant pas d'anomalie des organes génitaux internes. Du côté paternel, une tante et un oncle de la patiente n'ont pas d'enfant. La mutation n'a pas été retrouvée chez la mère. Il s'agit probablement d'une mutation de novo.

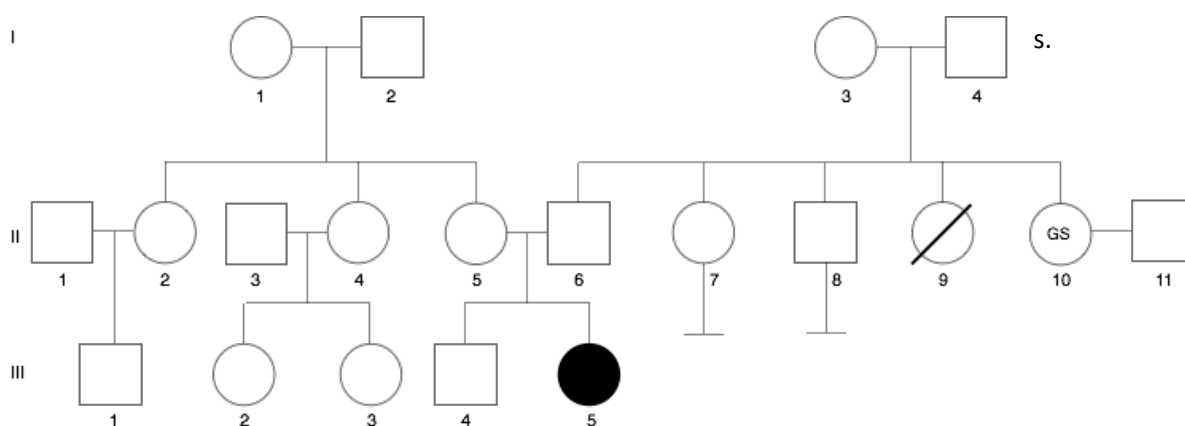


Figure 8. Arbre généalogique de la patiente 1

Case report 2

Contexte : un nourrisson d'un mois, pour lequel le sexe féminin a été attribué, a été référé en raison d'une discordance entre le génotype 46,XY et le phénotype féminin décrit à la naissance. L'examen clinique met en évidence des OGE féminins, des grandes lèvres larges et lisses au sein desquelles on palpe deux gonades avec un cordon spermatique palpable des deux côtés. L'introitus vaginal est étroit, avec une petite fusion postérieure des grandes lèvres et une discrète hypertrophie clitoridienne. Les résultats du bilan biologique montrent des valeurs de testostérone légèrement élevées à 1.2 mmol/l puis clairement élevées à 43.6 nmol/l après test au pregnyl. Le caryotype 46,XY est confirmé. L'US abdominal révèle l'absence d'utérus et d'ovaire. L'urétro-vaginoscopie montre un vagin d'une longueur d'environ 2-3 cm ; la CUM montre des voies urinaires dans la norme. La patiente subit plusieurs interventions chirurgicales à l'âge d'un an : gonadectomie, plastie du clitoris, reconstruction des petites lèvres, plastie de l'introitus vaginal et avancement du méat urétral. L'histologie des gonades montre des testicules droit et gauche avec épидидyme, rete testis et canal déférent, sans lésion significative.

Génétique : un échantillon d'ADN, envoyé en France à Montpellier, révèle une mutation c.T>G ; p.I898S. Il s'agit d'une mutation T en G au niveau de l'exon 8 du gène du récepteur aux androgènes. Au niveau protéique, cette mutation est responsable d'une substitution de l'isoleucine par une sérine en position 898. Il s'agit d'une mutation « receptor-binding negative » localisée sur le ligand binding domain (LBD). Le transcrit de référence utilisé en France n'est pas le même que celui utilisé à Lausanne et dans la base de données McGill (NM_000044), rendant impossible l'interprétation comparative de cette mutation.

Anamnèse familiale : dans le dossier figure un autre cas de variation du développement sexuel dans la famille (enfant élevé comme une fille du côté paternel), sans autre précision.

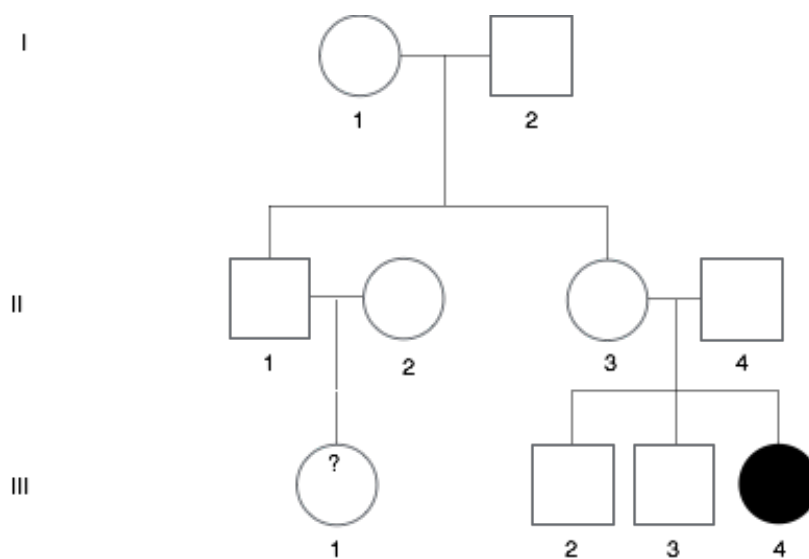


Figure 9. Arbre généalogique de la patiente 2

Case report 3

Contexte : une patiente de seize ans est référée en raison d'une aménorrhée primaire. L'examen clinique met en évidence des hernies inguinales bilatérales, sans autre anomalie des organes génitaux externes. Le caryotype est masculin, 46,XY. L'US abdominal ne montre pas d'utérus, ni de structure müllérienne autre. Une opération des hernies est effectuée, sans enlever les gonades. Deux petites structures intra-abdominales sont visualisées à l'IRM de contrôle. La patiente n'a plus été suivie. A la suite d'une nouvelle prise en charge à 26 ans en endocrinologie adulte, une gonadectomie est effectuée après un test au pregnyl mettant en évidence un taux de testostérone élevé (8 nmol/l avant et 30 nmol/l après stimulation). L'histologie des gonades montre un tissu testiculaire normal. Le laboratoire post-gonadectomie montre une valeur de testostérone normalisée à 0.4 nmol/l.

Génétique : les analyses génétiques permettent d'identifier une mutation c.2T>C ; p. M1T sur le gène du récepteur aux androgènes. Une mutation missense se situe au niveau de la première méthionine du codon 1. L'ADN muté est ainsi transcrit à partir de la méthionine en aval (aa 191), conduisant à la synthèse d'une protéine plus courte de 189 aa. La protéine transcrite est anormale, avec rupture du domaine n-terminal (NTD) et élimination à la fois du domaine co-activateur FxxLF et du tract de polyglutamines. De plus, des événements d'épissage cryptiques ou une dégradation d'ARNm muté pourraient également survenir. Il s'agit d'une mutation « receptor-binding negative », nouvellement décrite, celle-ci n'étant pas répertoriée dans la base de données MacGill pour le récepteur aux androgènes.

Anamnèse familiale : l'anamnèse familiale maternelle révèle une tante de la mère sans enfant, ainsi qu'une tante de la patiente sans enfant.

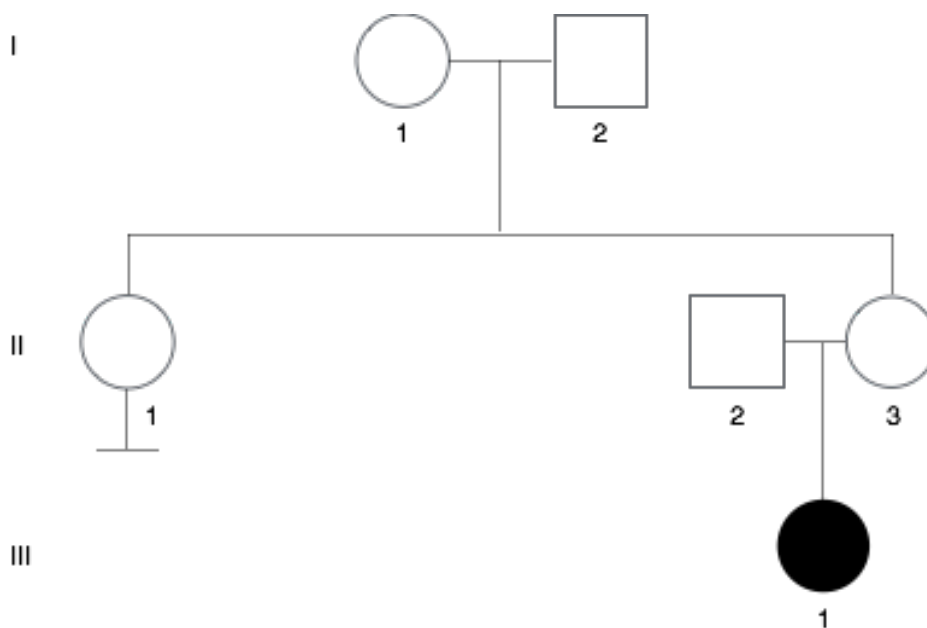


Figure 10. Arbre généalogique de la patiente 3

Case report 4

Contexte : un nourrisson de deux mois est référé en raison d'une discordance entre le génotype 46,XY et le phénotype féminin décrit à la naissance. L'examen clinique rapporte des OGE féminins normaux. La mini-puberté met en évidence une testostérone basse à 0.1 nmol/l mais élevée à 23.6 nmol/l après stimulation par un test au prégnyl, une DHT à 3.55 nmol/l et un ratio T/DHT < 10 normal.

Génétique : les analyses génétiques, effectuées au Portugal, permettent d'identifier une mutation c. 2655G>A ; p. A765T sur le gène du récepteur aux androgènes. Il s'agit d'une mutation G en A au niveau de l'ARNm, entraînant la substitution d'une alanine en thréonine en position 765 de la protéine. Cette mutation « receptor-binding negative » se situe sur ligand binding domain (LBD), affectant ainsi la liaison de l'hormone au récepteur. Le transcrit de référence utilisé au Portugal n'est pas le même que celui utilisé à Lausanne et dans la base de données McGill (NM_000044), rendant impossible l'interprétation comparative de cette mutation.

Anamnèse familiale : la même mutation a été retrouvée chez deux cousines atteintes du même syndrome : la première a été diagnostiquée à l'âge de 14 ans en raison d'une aménorrhée primaire et de hernies inguinales bilatérales, la deuxième à l'âge de 4 ans en raison de hernies inguinales bilatérales. La demi-sœur de la patiente, issue d'un autre père, ne présente pas de symptôme et a été testée négative pour la mutation. La mère et la tante de la patiente seraient porteuses saines et conductrices de la mutation.

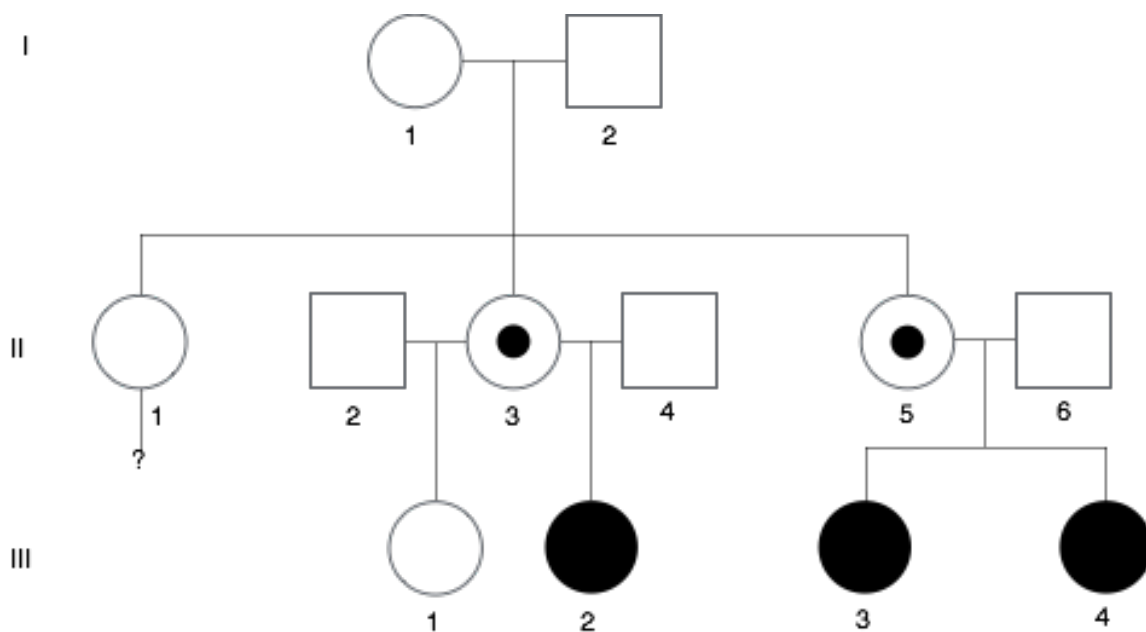


Figure 11. Arbre généalogique de la patiente 4

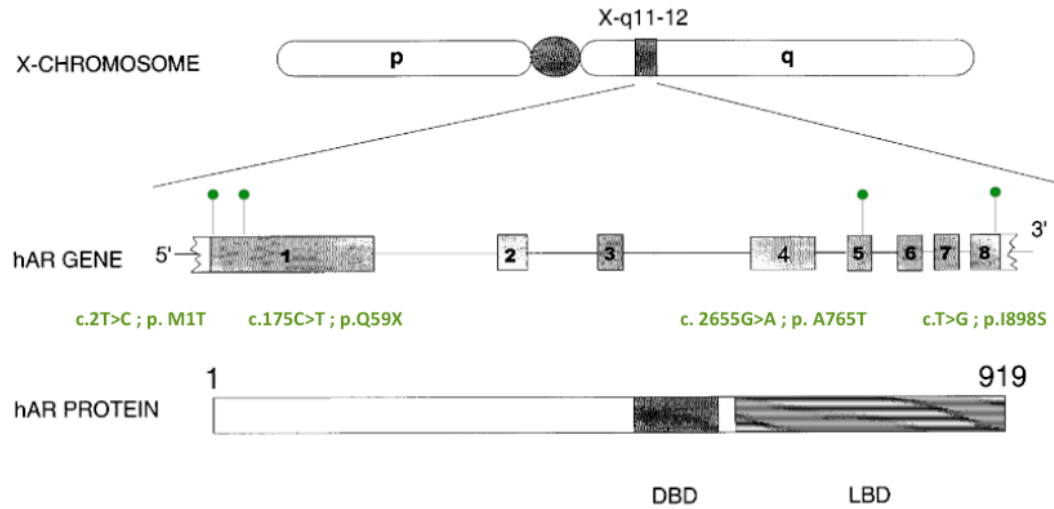


Figure 12. Représentation schématique du gène du récepteur aux androgènes, avec emplacement des mutations retrouvées chez les quatre patientes de Lausanne (9)

Items	Patiente 1	Patiente 2	Patiente 3	Patiente 4
Âge au diagnostic	2 ans	1 mois	16 ans	2 mois
Présentation initiale	hernies inguinales bilatérales	discordance génotype/phénotype	Aménorrhée primaire	discordance génotype/phénotype
Histoire familiale	négative	positive	suspecte	positive
Examen clinique	normal	normal	normal	normal
Examen génital				
Clitoris	normal	discrète hypertrophie	non connu	normal
Petites lèvres	normales	fusion postérieure	non connu	normales
Position des gonades	inguinale	grandes lèvres	intra-abdominale	non connu
Profondeur vagin (cm)	non connu	2.5	non connu	non connu
Examens complémentaires				
Caryotype	46, XY	46, XY	46, XY	46, XY
US abdominal	absence d'utérus	absence d'utérus	absence d'utérus	non connu
IRM pelvienne	-	-	structures intra-abdominales	-
Analyses biologiques au diagnostic				
LH (U/l)	0.6 (n)	<0.5 (n)	8.4 (↑)	<0.5 (n)
FSH (U/l)	1.3 (↑)	<0.4 (n)	0.9 (↓)	1.7 (n)
Testostérone (nmol/l)	1.3 (↑)	1.2 (↑)	8.3 (↑)	0.1 (n)
Testostérone après test au pregnyl (nmol/l)	non mesuré	43.6 (↑↑)	30.5 (↑↑)	23.6 (↑↑)
AMH (pmol/l)	594	non mesuré	non mesuré	non mesuré
Gonades				
Âge gonadectomie (années)	non effectuée à 6 ans	1	26	non effectuée à 7 ans
Histopathologie des gonades	-	testicules	testicules	-
Analyses génétiques AR	c.175C>T ; p.Q59X	c.T>G ; p.I898S	c.2T>C ; p. M1T	c. 2655G>A ; p. A765T

Figure 13. Tableau résumé des quatre patientes avec mutation AR positive. AMH chez le garçon prépubère sain > 200 pmol/l, LH (U/l), FSH (U/l), Testostérone (nmol/l) normes selon l'âge et le sexe (22)

VIII. Discussion

Dans notre cohorte de 360 patients avec VDS à Lausanne, 32% présentent une VDS avec anomalie chromosomique, 18% une VDS XX et 27% une VDS XY. Ces résultats concordent avec ceux qui ressortent de la littérature, où les VDS chromosomiques et VDS XX représentent une moitié des patients des cohortes et les VDS XY l'autre moitié. (13)(14) Dans notre étude, une catégorie supplémentaire a été créée pour des patients de sexe masculin n'ayant pas bénéficié d'analyse chromosomique mais présentant des signes de variation modérée du développement sexuel (23%) et pouvant potentiellement appartenir à la catégorie VDS XY. Comme dans la littérature, nos données montrent que les causes les plus fréquentes de VDS, selon la nouvelle classification, sont le syndrome de Turner et les hyperplasies congénitales des surrénales pour les VDS chromosomiques et VDS XX respectivement. Les études montrent que les résistances partielles aux androgènes sont les causes les plus fréquentes de VDS XY. (13) Dans notre étude, la majorité des enfants VDS XY présentent des signes de résistance aux androgènes, mais un diagnostic définitif n'a été posé que pour 3 enfants avec résistance complète et un enfant avec résistance partielle.

Dans notre cohorte, 181 patients présentent un phénotype compatible avec un syndrome de résistance aux androgènes complet ou partiel. Ces enfants appartiennent aux catégories VDS XY et VDS sans analyse génétique. Dans la catégorie VDS XY, 83 % des patients se sont vus attribuer le sexe masculin, 17 % le sexe féminin. La proportion d'hommes et de femmes dans la cohorte de patients VDS XY est comparable avec celle que l'on retrouve dans la littérature : 78% d'attribution de sexe masculin et 22% d'attribution de sexe féminin dans une cohorte de patients avec une VDS XY. (14) On constate cependant à Lausanne un manque de patients de sexe féminin présentant des signes de résistance partielle aux androgènes, qui se manifesteraient par une fusion labiale postérieure, une clitoromégalie ou encore une puberté incomplète ou retardée. En effet, une seule patiente présente des signes de résistance partielle aux androgènes, chez qui une fusion labiale postérieure a été décrite. Par ailleurs, et malgré un large échantillon de patients de sexe masculin, nous avons sous-diagnostiqué des garçons avec résistance partielle aux androgènes, ceci en raison du manque d'analyses réalisées. Nous avons en effet observé dans notre étude rétrospective que très peu d'enfants de la cohorte ont bénéficié de toutes les analyses pouvant mener au diagnostic. Le peu d'analyses génétiques s'explique en partie par le coût élevé de cette analyse, la plupart du temps non pris en charge par les assurances maladies. Les analyses génétiques, permettant de poser le diagnostic définitif, ne sont donc pas usuelles dans l'évaluation des patients avec une VDS 46,XY.

L'analyse génétique du récepteur aux androgènes n'a ainsi été réalisée que chez 15 des 97 patients du groupe VDS XY (15%). La mutation a été recherchée chez 4 patients présentant des signes cliniques de résistance complète (CAIS) et chez 11 patients présentant des signes cliniques de résistance partielle (PAIS). Sur les 11 patients présentant un phénotype de résistance partielle (PAIS), une seule patiente, de sexe féminin, a montré une mutation sur le gène du récepteur aux androgènes, alors qu'aucune mutation n'a été retrouvée parmi les patients de sexe masculin avec des signes de résistance partielle. On retrouve donc à Lausanne une mutation chez 9% (1/11) d'enfants PAIS, avec 100% de patients de sexe féminin et 0% de patient de sexe masculin. Deux études rapportent 28% et 24% de mutations retrouvées dans une population de patients PAIS, dont 65% et 63% des patients sont de sexe masculin, respectivement. (15)(16) Dans ces deux études, la

mutation a été recherchée chez respectivement 24% et 42% des patients PAIS des cohortes, alors qu'elle n'est recherchée à Lausanne que pour 11% des patients avec un phénotype de résistance partielle. Ceci s'explique probablement par un manque d'examens complémentaires effectués chez les patients VDS à Lausanne ; le manque important de recherches de mutations découle du faible nombre d'examens biologiques effectués plus tôt dans la prise en charge, afin de déterminer l'indication à réaliser une analyse génétique. En effet, le diagnostic de PAIS nécessitant la confirmation biologique d'une production et d'un métabolisme adéquat des hormones masculines, un dosage de la testostérone et de l'AMH devrait être réalisé pour ces patients au début de la prise en charge, et si possible lors de la mini-puberté (à 2-3 mois de vie). Des analyses biologiques confirmant un bon fonctionnement testiculaire justifient de poursuivre les investigations diagnostiques et de rechercher une mutation sur le gène du récepteur aux androgènes. Ce tableau biologique permet également d'exclure une autre cause de VDS, tel qu'un trouble de synthèse hormonale (dysgénésie gonadique par exemple) se manifestant par le même profil phénotypique. Des analyses de laboratoires sont donc nécessaires lors de l'évaluation d'un patient présentant une VDS XY. Les études qui retrouvent des taux de détection de mutation plus élevés que ceux qui ressortent de notre cohorte ont montré qu'un examen préalable de laboratoire a été effectué chez la plupart de patients avant l'analyse génétique. (13)(14) Ceci illustre les progrès qui pourraient être faits à Lausanne afin d'améliorer la prise en charge initiale des enfants présentant des signes cliniques de résistance partielle aux androgènes.

Durant la prise en charge des patients VDS de Lausanne, un caryotype, nécessaire à la classification des VDS, a été réalisé chez 54% (n=97) des enfants présentant des signes de résistance aux androgènes (n=181). Plusieurs publications recommandent la détermination du caryotype dans l'évaluation initiale d'un patient VDS. (1)(5)(6) Un dosage de la testostérone lors de la mini-puberté a été effectué chez 18 des 97 patients (18%), dont 14 (14%) présentaient un taux de testostérone normal ou augmenté. L'AMH, dosée chez 40 patients (41%), est revenue normale chez 28 d'entre eux (29%). Les deux analyses (T et AMH) ont été réalisées et les résultats ont montré des taux en faveur d'une résistance aux androgènes chez 8 des 97 patients seulement (8%). 8 patients présentaient ainsi un profil biologique orientant vers une résistance, mais 5 d'entre eux n'ont pas bénéficié d'une analyse génétique – pourtant indiquée – lors de la suite de la prise en charge. Dans la littérature, ces examens sont disponibles pour un plus grand pourcentage des patients de cohortes VDS XY, avec par exemple 92% d'investigations biochimiques (dosage de la testostérone, des gonadotrophines et test au pregnyl). (13)(14)

Le profil phénotypique des patients pour qui les analyses biologiques parlent en faveur d'une résistance aux androgènes a été analysé d'avantage. On s'attendait à retrouver plus d'analyses effectuées chez les patients avec plusieurs signes phénotypiques. En effet, ces derniers étant plus susceptibles d'avoir une résistance aux androgènes que les patients ne présentant qu'un seul signe, des investigations complémentaires auraient été d'autant plus indiquées. Or, on ne retrouve pas dans notre étude d'analyse de laboratoire effectuée chez les patients présentant trois traits phénotypiques. Au contraire, les analyses ont le plus souvent été réalisées chez les enfants dont les traits phénotypiques sont isolés ou doubles comme par exemple les micropénis, les hypospadias et les cryptorchidies bilatérales. A Lausanne, la proportion d'examens complémentaires réalisés n'est pas corrélée uniquement à la présentation clinique des patients, mais plutôt au moment de leur prise

en charge médicale. En effet, les analyses biologiques lors de la mini-puberté et le taux d'AMH n'y sont effectués que depuis les années 2000. Ces examens restent encore peu connus et ne sont disponibles que pour certains patients pris en charge au cours des dernières années. Il est donc normal que les patients traités dans l'unité entre 1980 et 2000 n'aient pas bénéficié de ces analyses.

La naissance d'un enfant avec une forme légère de sous-virilisation n'est pas un événement exceptionnel, avec une prévalence estimée à 1 : 200 naissances. Ces formes légères de sous-virilisation peuvent être liées à des facteurs environnementaux, un faible poids de naissance et de multiples polymorphismes génétiques, plutôt que des mutations d'un seul gène, ce qui explique qu'un diagnostic génétique n'est possible que dans 20-40% des patients VDS 46,XY. (17) Un screening plus ciblé des patients chez qui une analyse du gène du récepteur aux androgènes est indiquée permettrait ainsi d'améliorer le dépistage des mutations rapporté par d'autres, notamment pour les patients PAIS de sexe masculin. En 2003, une étude rapporte 66% de mutations retrouvées dans une cohorte de patients PAIS. (18) Des critères de sélection supplémentaires tels qu'une anamnèse familiale positive suggestive d'une maladie héréditaire liée à l'X et le développement d'une gynécomastie post-pubertaire pour les patients PAIS, associés aux critères cliniques et biologiques de résistance permettent d'améliorer considérablement le taux de mutations retrouvées dans une cohorte de patients avec phénotype de résistance partielle. Il est donc important dans la prise en charge d'un patient avec VDS, en plus des critères cliniques et biologiques, d'inclure des critères anamnestiques ainsi qu'un suivi rapproché des patients, notamment lors de la puberté. En revanche, pour les patients avec CAIS, les critères cliniques et biologiques se sont montrés suffisants pour détecter un taux important de mutations : 100% dans l'étude de 2003. (18)

Les quatre patientes avec mutation positive du AR ont été décrites sous forme de case report. Il s'agit de trois patientes CAIS et d'une patiente PAIS. Le sexe féminin a été attribué aux quatre patientes, pour qui le caryotype est revenu masculin normal (46,XY). L'examen clinique a montré différentes présentations cliniques initiales : une hernie inguinale bilatérale, une discordance entre le génotype et le phénotype ou une aménorrhée primaire. Une étude retrouve les mêmes signes cliniques lors de la présentation initiale dans un groupe de patients CAIS. Dans ce groupe, l'âge médian au diagnostic est de 1 an alors que dans notre étude, l'âge lors de la présentation initiale varie entre 1 mois et 16 ans. La position des gonades est variable dans les deux cohortes : dans les grandes lèvres, inguinale ou intra-abdominale. A Lausanne, deux patientes sur quatre ont bénéficié d'une gonadectomie au moment de l'étude ; une patiente à l'âge de 1 an, l'autre à l'âge de 26 ans. L'article rapporte 66% de gonadectomies effectuées avant la puberté. (15) Les patientes ayant bénéficié d'une gonadectomie post-pubertaire étaient plus âgées lors du diagnostic que les patientes avec gonadectomie pré-pubertaire, dans cette étude comme dans la nôtre. La recommandation aujourd'hui est d'effectuer une gonadectomie après la puberté. (19)(20)

Au niveau génétique, sur les quatre mutations, deux ont été identifiées au laboratoire d'endocrinologie du CHUV. La mutation c.2T>C ; p. M1T est une nouvelle mutation, non répertoriée dans la base de données des mutations du AR (McGill). La mutation se situe au niveau de l'exon 1, domaine contenant moins de 15% des mutations du AR décrites. (10) La mutation c.175C>T ; p.Q59X se situe elle aussi sur l'exon 1, mais a quant à elle déjà été décrite dans la littérature pour une patiente en Hongrie. (12) Cette patiente présentait, comme notre patiente, une résistance complète aux androgènes avec un phénotype féminin.

Dans notre cohorte de patients avec un phénotype compatible avec une résistance aux androgènes, un diagnostic définitif n'a pu être posé que chez 4 des 97 patients (4%) ; il s'agit des 4 patients avec une mutation AR confirmée. On retrouve également une patiente avec un déficit en 5 alpha réductase suspecté par les analyses urinaires et 4 patients avec un diagnostic de dysgénésie gonadique complète sans résultat génétique. En 2006, une étude rapporte qu'un diagnostic définitif a pu être établi à l'âge de 6 mois chez 57% d'enfants nés avec une VDS. (21)

Il reste encore des progrès à effectuer et des réflexes à intégrer dans la pratique clinique en endocrinologie pédiatrique à Lausanne. Nous proposons à cet effet un arbre décisionnel dans le but d'améliorer la prise en charge permettant de déterminer l'origine de la variation du développement sexuel et éventuellement de poser un diagnostic, pour des patients VDS, notamment les enfants avec suspicion de résistance aux androgènes

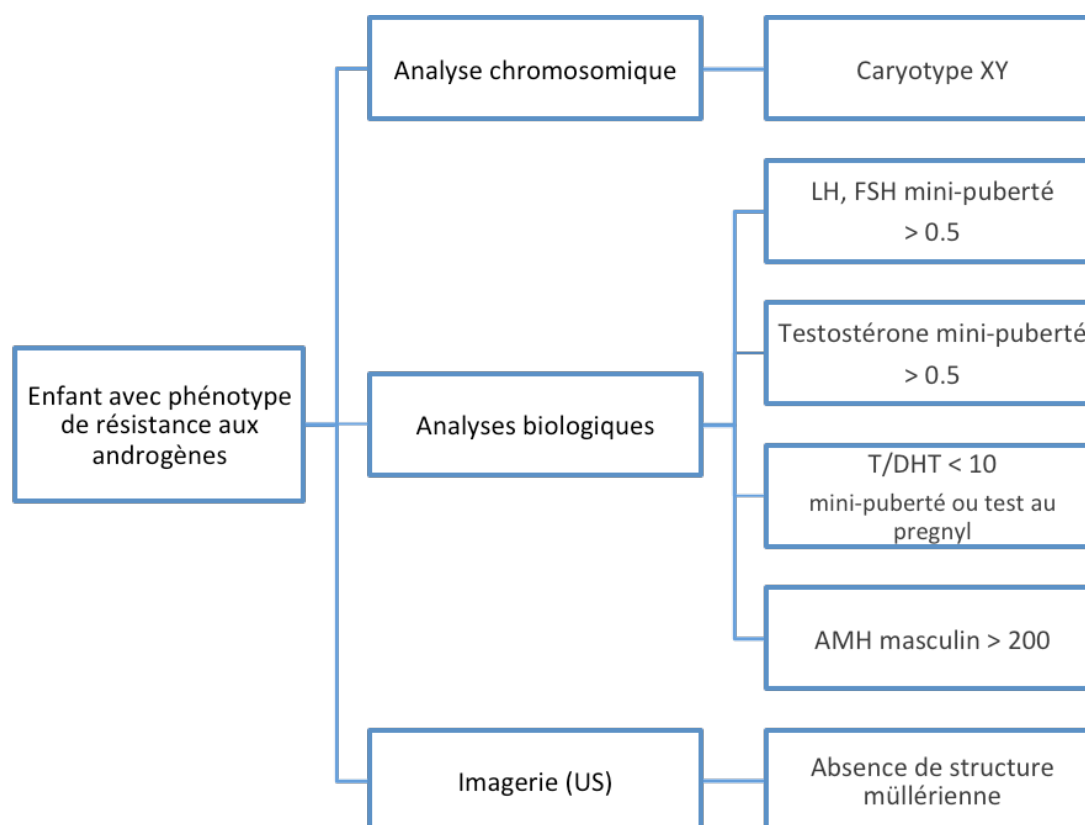


Figure 14. Proposition de prise en charge d'un patient avec VDS présentant un phénotype de résistance aux androgènes, afin de déterminer l'indication à l'analyse génétique du AR. Si tous les critères sont présents : indication à rechercher une mutation

IX. Conclusion

Cette étude rétrospective nous a permis d'identifier 181 patients avec un phénotype compatible avec une résistance aux androgènes dans une cohorte de 360 patients. Seulement quatre mutations dans le récepteur aux androgènes ont été identifiées, dont une jamais décrite, ce qui permet de conclure à un sous-diagnostic de cette pathologie au sein de la cohorte de Lausanne, lorsqu'on la compare aux résultats retrouvés dans la littérature. Les investigations souvent tardives et incomplètes ainsi que la difficulté de la prise en charge des analyses génétiques peuvent en être la cause. Ces résultats nous ont permis de proposer des guidelines locales pour déterminer l'identification à l'analyse génétique du récepteur aux androgènes (AR).

Une prise en charge multidisciplinaire devrait idéalement être débutée dès la naissance avec une analyse hormonale lors de la mini-puberté et un suivi lors de l'enfance et de l'adolescence. En présence d'un enfant avec une VDS, un caryotype XY, un taux de testostérone lors de la mini-puberté normal ou augmenté et une valeur d'AMH masculin normale, une analyse génétique du gène du récepteur aux androgènes pourrait être proposée.

X. Bibliographie

1. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol.* 2006 Jun;2(3):148–62.
2. Hughes IA, Werner R, Bunch T, Hiort O. Androgen insensitivity syndrome. *Semin Reprod Med.* 2012 Oct;30(5):432–42.
3. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, et al. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Horm Res Paediatr.* 2016 Jan 28;85(3):158–80.
4. Netgen. Patients avec variation du développement sexuel : un exemple de prise en charge interdisciplinaire [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cited 2016 Dec 2]. Available from: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-538/Patients-avec-variation-du-developpement-sexuel-un-exemple-de-prise-en-charge-interdisciplinaire>
5. Moshiri M, Chapman T, Fechner PY, Dubinsky TJ, Shnorhavorian M, Osman S, et al. Evaluation and management of disorders of sex development: multidisciplinary approach to a complex diagnosis. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2012 Oct;32(6):1599–618.
6. Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen AH, Conway G, Edwards ZL, et al. UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Jul;75(1):12–26.
7. Jääskeläinen J. Molecular biology of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Apr;352(1-2):4–12.
8. Brinkmann AO. Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol.* 2001 Jun;179(1-2):105–9.
9. Morel Y, Michel-Calemard L, Mallet D. Anomalies génétiques du récepteur aux androgènes et ambiguïté sexuelle avec fonction testiculaire normale à la naissance. /data/revues/00034266/00660003/217/ [Internet]. 2008 Feb 16 [cited 2015 Sep 15]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/76393#N10178>
10. Sharma V, Thangaraj K, Jyothy A. A novel insertion-induced frameshift mutation of the androgen receptor gene in a patient with primary amenorrhea. *Meta Gene.* 2014 Dec;2:11–5.
11. McPhaul MJ, Marcelli M, Zoppi S, Griffin JE, Wilson JD. Genetic basis of endocrine disease. 4. The spectrum of mutations in the androgen receptor gene that causes androgen resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Jan 1;76(1):17–23.
12. al SD et. Mutational analysis of Hungarian patients with androgen insensitivity syndrome. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2016 Dec 6]. Available from: <https://crypto.unil.ch/pubmed/,DanalInfo=www.ncbi.nlm.nih.gov,SSL+12705360>
13. Erdoğan S, Kara C, Uçaktürk A, Aydın M. Etiological classification and clinical assessment of children and adolescents with disorders of sex development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3(2):77–83.
14. Juniarto AZ, van der Zwan YG, Santosa A, Hersmus R, de Jong FH, Olmer R, et al. Application of the new classification on patients with a disorder of sex development in Indonesia. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:237084.

15. Ahmed SF, Cheng A, Dovey L, Hawkins JR, Martin H, Rowland J, et al. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Feb;85(2):658–65.
16. Deeb A, Mason C, Lee YS, Hughes IA. Correlation between genotype, phenotype and sex of rearing in 111 patients with partial androgen insensitivity syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Jul;63(1):56–62.
17. Baetens D, Mladenov W, Delle Chiaie B, Menten B, Desloovere A, Iotova V, et al. Extensive clinical, hormonal and genetic screening in a large consecutive series of 46,XY neonates and infants with atypical sexual development. *Orphanet J Rare Dis [Internet].* 2014 Dec 14 [cited 2015 Mar 1];9(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4271496/>
18. Melo KFS, Mendonca BB, Billerbeck AEC, Costa EMF, Inácio M, Silva FAQ, et al. Clinical, hormonal, behavioral, and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in a Brazilian cohort: five novel mutations in the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jul;88(7):3241–50.
19. Patel V, Casey RK, Gomez-Lobo V. Timing of Gonadectomy in Patients with Complete Androgen Insensitivity Syndrome—Current Recommendations and Future Directions. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016 Aug;29(4):320–5.
20. Hughes IA, Deeb A. Androgen resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006 Dec;20(4):577–98.
21. Thyen U, Lanz K, Holterhus P-M, Hiort O. Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. *Horm Res.* 2006;66(4):195–203.