

*Dr E.Boucher, PH*

*Centre de génétique humaine, CHRU Besançon*

*05/10/2018, Journée Grand Est CPDPN, Strasbourg*

# MALADIES RARES DU DÉVELOPPEMENT GÉNITAL

PRISE EN CHARGE PÉRINATALE MULTIDISCIPLINAIRE EN FRANCHE-COMTÉ

*Mémo théorique*



**PÉRINATALITÉ**  
EN FRANCHE-COMTÉ

© 2018 - Réseau Périnatalité de Franche-Comté 31 janvier 2018



Les tubes doivent parvenir **AVANT 12H00** au Laboratoire de Biochimie Endocrinienne et Métabolique.  
Leur acheminement est réalisé par navette Besançon – Lyon, chaque jour, **À 13H00**, du lundi au vendredi.



## Modalités d'analyses anténatales

Départ à  
**13:00:00**

BESANÇON

LYON Bron

Examen biologique	Laboratoire	Contenant du prélèvement	Modalités	Mise à disposition des résultats
<b>Caryotype</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Secteur Génétique biologique du CHRUB. Du lundi au vendredi de 8h à 17h.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 flacon spécifique.</li> <li>Quantité 20 ml de LA ou 20 mg de trophoblaste.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prévenir le laboratoire de génétique biologique au 32069.</li> <li>Joindre le consentement au diagnostic prénatal signé conjointement par la patiente et le médecin.</li> <li>Remplir la feuille de demande avec renseignements cliniques et la signer (médecin).</li> </ul>	15 jours max en jours ouvrables
<b>CGH array</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Laboratoire de génétique médicale, CHU de Nancy - Hôpital de Brabois, Vandoeuvre-lès-Nancy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 flacon spécifique.</li> <li>Quantité 20 ml de LA ou 20 mg de trophoblaste – joindre un prélèvement sanguin EDTA de la patiente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dans tous les cas de prescription de CGH Array, une consultation génétique est nécessaire pour expliquer l'intérêt et les limites de cet examen et pour prescrire le prélèvement des parents (un tube EDTA + un tube hépariné).</li> <li>Prévenir le laboratoire de génétique biologique au 32069.</li> <li>Joindre le consentement au diagnostic prénatal signé conjointement par la patiente et le médecin.</li> <li>Remplir la feuille de demande avec renseignements cliniques et la signer (médecin).</li> <li>Joindre le consentement éclairé à un examen génétique signé conjointement par la patiente et le médecin : renseigner la nature et l'indication de l'examen par « anomalie de la différenciation sexuelle chez son fœtus » (1 seul consentement pour tous les examens de Génétique biologique).</li> </ul>	1 mois maximum
<b>Récepteurs aux androgènes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Centre de Biologie et Pathologie Est, CHU de Lyon HCL - GH Est, Bron.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 flacon spécifique.</li> <li>Quantité 20 ml de LA ou 20 mg de trophoblaste.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Joindre le consentement éclairé à un examen génétique signé conjointement par la patiente et le médecin : renseigner la nature et l'indication de l'examen par « anomalie de la différenciation sexuelle chez son fœtus » (1 seul consentement pour tous les examens de Génétique biologique).</li> </ul>	1 semaine
<b>Gène CYP 21</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Centre de Biologie et Pathologie Est, CHU de Lyon HCL - GH Est, Bron.</li> </ul>			
<b>Gène SRY</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Centre de Biologie et Pathologie Est, CHU de Lyon HCL - GH Est, Bron.</li> </ul>			
<b>Androgènes, testostérone, 17 OHP et dérivés sur liquide amniotique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Secteur Biochimie endocrinienne du CHRUB.</li> <li>Réception des prélèvements 24 / 24 tous les jours.</li> <li>Niveau + 2 bâtiment PC bio (bleu).</li> <li>Puis envoi au Centre de Biologie et Pathologie Est, CHU de Lyon HCL - GH Est, Bron.</li> <li>Du lundi au vendredi (départ de la navette à 13h).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 tube sec de 5 ml (bouchon rouge).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prévenir laboratoire de Biochimie endocrinienne : Dr. GRANDCLEMENT poste 32094 ou Dr. MORETTO poste 32092 ou Dr. BERMONT poste 32093 ou Biologiste d'astreinte poste 37086.</li> <li>BIEN PRÉCISER LIQUIDE AMNIOTIQUE.</li> <li>Remplir 1 feuille demande avec renseignements cliniques et la signer (médecin) + nécessité attestation de conseil génétique et consentement de la patiente.</li> <li>Mail au Centre de Biologie et Pathologie Est, CHU de Lyon HCL - GH Est, Bron, avec situation clinique pour les examens biologiques envoyés à Lyon (médecin).</li> </ul>	10 jours
<b>7 déhydrocholesterol sur liquide amniotique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Secteur Biochimie endocrinienne du CHRUB.</li> <li>Réception des prélèvements 24 / 24 tous les jours.</li> <li>Niveau + 2 bâtiment PC bio (bleu).</li> <li>Puis envoi au Service Maladies héréditaires du métabolisme, dépistage néonatal et biologie foeto-maternelle, Centre de Biologie et Pathologie Est CHU de Lyon HCL - GH Est, Bron.</li> <li>Du lundi au vendredi (départ de la navette à 13h).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 tube sec de 5 ml (bouchon rouge) à l'abri de la lumière.</li> </ul>		



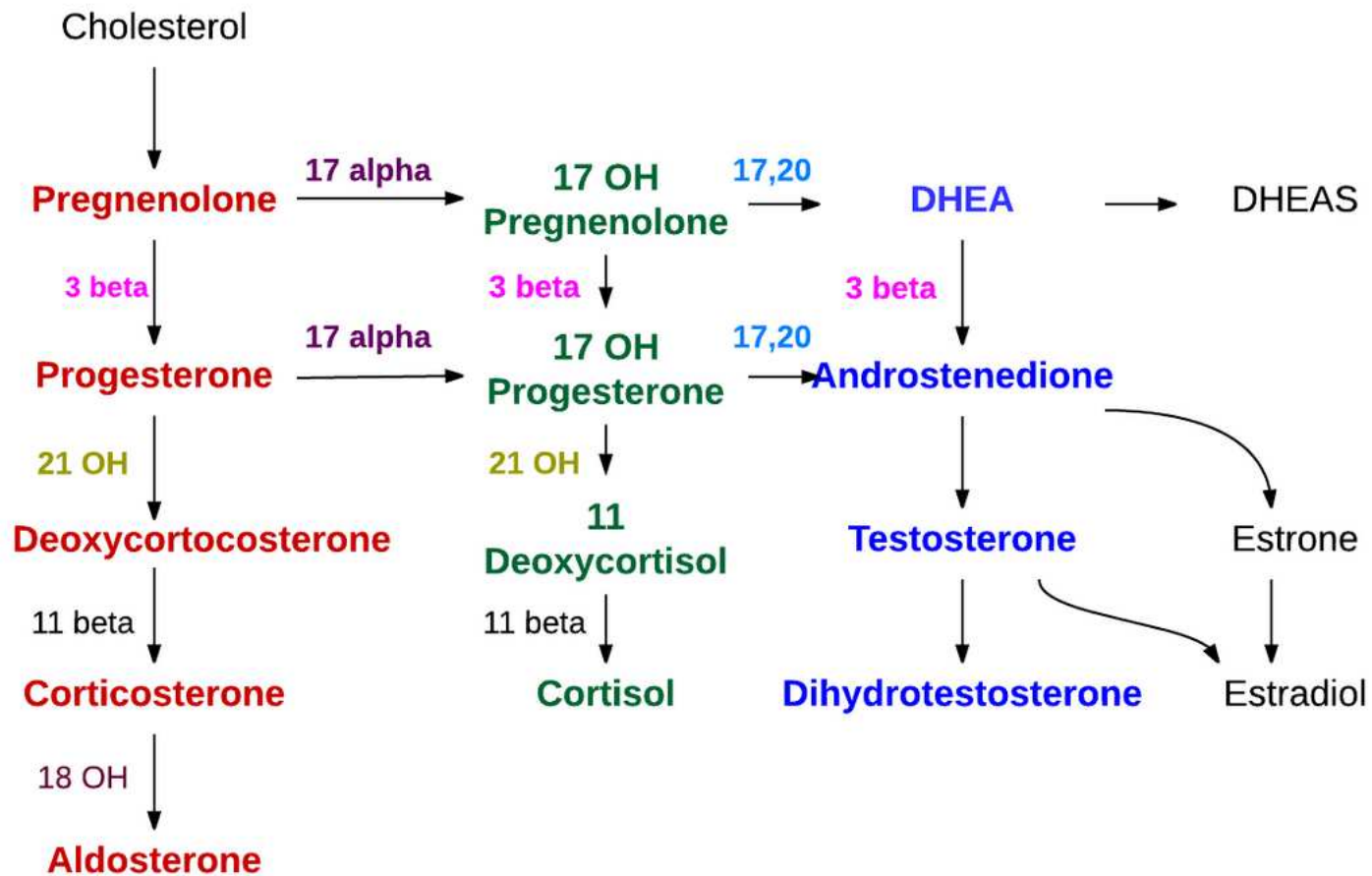
**ADS isolée**

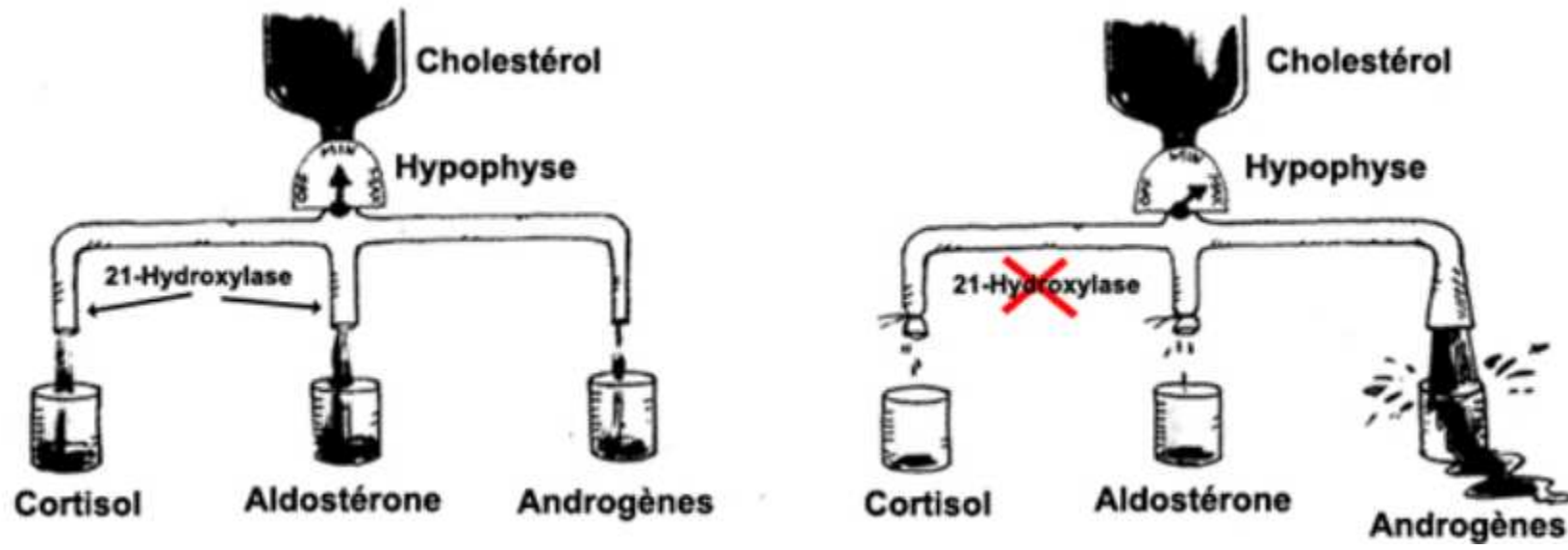
# Hyperplasie congénitale des surrénales

- prévalence 1/10 000
- déficit des enzymes de la stéroïdogénèse
  - insuffisance surrénalienne
  - hyperandrogénie
- 17-hydroxyprogestérone ↗ ↗
- gène CYP21A2
- transmission autosomique récessive
- traitement hormonal de substitution à vie
  - glucocorticoïde : hydrocortisone,
  - minéralocorticoïde : 9 alpha-fludrocortisone

# Hyperplasie congénitale des surrénales

- forme la plus fréquente (90 à 95 %) : déficit en 21-hydroxylase
  - filles : ADS, virilisation
  - garçons : OGE normaux
  - +/- perte de sel : déshydratation, hypotension artérielle au cours des premières semaines de vie
  - pubarche prématurée, accélération de la vitesse de croissance, petite taille à l'âge adulte, hirsutisme





*D'après « Votre enfant a une hyperplasie congénitale des surrénales », de G.L. Warne, illustré par Jocelyn Bell*

# Hyperplasie congénitale des surrénales

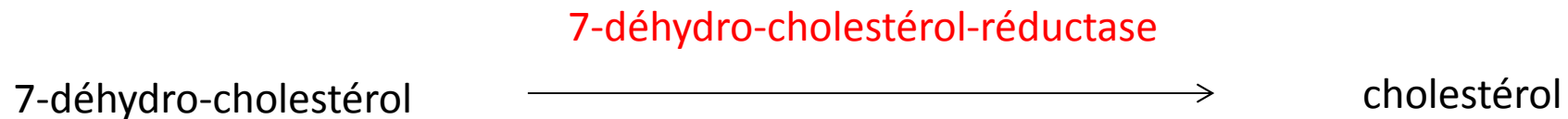
- Caryotype 46,XX
- PCR SRY –
- CGH-array N
- Élévation 17-OHP
- Hyponatrémie, hyperkaliémie
- Mutation homozygote ou hétérozygotie composite de *CYP21A2*



# ADS syndromique

# Syndrome de Smith-Lemli-Opitz

- Prévalence 1/20 000 – 1/40 000
- Anomalie du métabolisme du cholestérol
- 7-déhydro-cholestérol ↗ ↗
- Gène DHCR7
- Transmission autosomique récessive
- Spectre clinique large
- Supplémentation en cholestérol



# Syndrome de Smith-Lemli-Opitz

- retard de croissance
- déficit intellectuel
- chez les garçons : ADS, micropénis, hypospade (70%)
- microcéphalie (80%)
- fente labio-palatine (1/3 des patients)
- syndactylie des 2e et 3e orteils (95%)
- malformations : cérébrale, cardiaque, gastro-intestinale

# Syndrome de Smith-Lemli-Opitz

- Caryotype 46, XY
- PCR SRY +
- CGH-array N
- Élévation du 7-déhydro-cholestérol
- Mutation homozygote ou hétérozygotie composite de *DHCR7*

# Remaniement chromosomique

- CGH-array : microdélétion 19q12q13.12
- *De novo*
- Association malformative
  - ADS
  - déficience intellectuelle
  - retard de croissance à début prénatal
  - microcéphalie
  - dysplasie ectodermique



Figure 1 :  
Fetal autaptic features. Note prominent nose, thin lips, downslanting palpebral fissures, telecanthus, pronounced infra-orbital folds, absence of eyelashes and a wrinkled appearance of the eyelids (a,b). The hair as a light pigmentation with a woolly and frizzy appearance (c). Anomalies of the external genitalia included micropenis, hypospadias and bifid scrotum (d).