



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 152

Mise au point technique sur la chirurgie des états intersexuels

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/05/2018

PAR

Mme. Sara HORMATALLAH

Née Le 04 Mars 1991 à Fquih Ben Saleh

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Etat intersexuel - Anomalies 46,XX - Techniques chirurgicales

JURY

M.	M. KHALOUKI Professeur d'Anesthésie Réanimation	PRESIDENT
Mme.	N. MANSOURI HATTAB Professeur de Stomatologie et Chirurgie Maxillo facial	RAPPORTEUR
M.	Z. DAHAMI Professeur d'Urologie	} JUGES
M.	M. BOURROUS Professeur de Pédiatrie	
M.	L. BOUKHANNI Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.





*LISTE
DES PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie

AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAÏTY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B

EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHRI Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrahbi rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie

EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAQUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses

ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie

BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire



DEDICACES

*« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ;
elle sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »*

Marcel Proust.

*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes
qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut
pour atteindre mon objectif.*



*C'est avec amour, respect et gratitude que
je dédie cette thèse ...✍*

TOUT D'ABORD à ALLAH

*Le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience
d'accomplir ce Modeste travail.*

*Qui m'a inspiré et guidé dans le bon chemin, Je lui dois ce que je suis
devenu.*

Louage et remerciement pour sa clémence et sa miséricorde.

A ma très chère maman : MALIKA ABDOUNI

*Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens envers une mère
exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être la fille.*

*Tu as toujours été mon exemple car tout au long de ta vie, je n'ai vu que droiture,
humanisme, sérieux et bonté.*

*Tu m'as toujours donné de ton temps, de ton énergie, de ta liberté, de ton cœur et de
ton amour.*

*En ce jour j'espère réaliser chère mère et douce créature un de tes rêves, sachant que
tout ce que je pourrais faire ou dire ne pourrait égaler ce que tu m'as donné.*

*Puisse Dieu, tout puissant, te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et te
procurer longue vie afin que je puisse te combler à mon tour...*

A mon très cher père : AHMED HORMATALLAH

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma
considération pour les sacrifices consentis à mon instruction et mon bien être.*

Tu as été pour moi durant toute ma vie le père exemplaire, l'ami et le conseiller.

Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

*J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton nom, ton éducation, ta
confiance et tes hautes valeurs que tu m'as inculqué. Que Dieu, tout puissant, te
garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau
illuminant mon chemin...*

A mon adorable et tendre époux : IBRAHIM SERKOUH

Tous les mots ne pourraient jamais exprimer la profondeur de mon amour et mon affection.

Je te dédie cette thèse en témoignage de reconnaissance de ton soutien et ton aide pour la réalisation de ce travail. Je te remercie pour ta disponibilité mais surtout je te remercie pour ton amour qui ma combler la vie.

Merci tout simplement d'être toi

***A mes chers frères : MOHCINE HORMATALLAH, ZAKARIA
HORMATALLAH***

Nulle dédicace ne saurait exprimer mon estime et mon profond amour, vos sacrifices inoubliables, vos encouragements tout au long de ma carrière m'ont permis de concrétiser mes objectifs.

Les phrases me manquent en ce moment pour vous exprimer ma grande reconnaissance et mon admiration profonde.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

***A mes très chères sœurs : MERJAME HORMATALLAH, HAJAR
HORMATALLAH***

Ces quelques lignes ne sauraient suffire pour vous exprimer mon profond amour et l'immense reconnaissance pour tout le courage et le sacrifice dont vous avez fait preuve.

Je vous dédie ce travail en vous souhaitant beaucoup de bonheur et de succès.

A mon beau-frère : MEROUAN MADDAH

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection.

A ma belle-sœur : NADIA EL BOUAZZI

Merci pour votre soutien, encouragements et les conseils qui m'ont été d'une aide précieuse, J'espère que vous trouverez ici le témoignage de ma profonde affection.

Que Dieu vous protège

A tous les membres de ma famille, petits et grands

*En témoignage de mon attachement et de ma grande considération.
J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les
plus chaleureux,
Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à votre égard, et soit la
preuve du désir que j'avais depuis toujours pour vous honorer.
Tous mes vœux de bonheur et de santé.*

***A mes chères amies : ZAHIRA, GHIZLANE, NIDALE, AHLAM**
Vous êtes pour moi une famille plus que des amies, nous avons partagé ensemble
plein de moments de joie et surmonté des moments de frustration, Je prie Dieu pour
que notre amitié soit éternelle.*

***A tous mes ami(e)s et collègues de promotion**
A toute l'équipe du service de chirurgie maxillo-faciale du CHU MED VI de
Marrakech : Dr.Aziz, Dr.Naouar, Dr.Houda, Dr. Garango, Dr.Mabika, Dr.Lyse,
Dr.Salma, Dr.Jinane, Dr.Fawzi, Dr.Oumaima, Bahija et toute l'équipe
Mon passage au service m'a marqué beaucoup, je ne vais jamais oublier vos aides et
vos encouragements. Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de ma
reconnaissance et mes respects.*

***A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer. A**
tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.
A Tous Mes enseignants tout au long de mes études.*



REMERCIEMENTS

A notre maître et président de thèse
Monsieur le professeur M. KHALOUKI
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation
CHU Mohammed VI de Marrakech

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Votre compétence, votre rigueur et vos qualités humaines exemplaires ont toujours suscité notre admiration. Nous vous exprimons notre reconnaissance pour le meilleur accueil que vous nous avez réservé. Veuillez croire à l'expression de notre grande admiration et notre profond respect.

A mon maître et rapporteur de thèse
Professeur N. MANSOURI HATTAB
Professeur d'enseignement supérieur de Stomatologie et Chirurgie
maxillo-faciale et Esthétique A l'Hôpital Ibn Tofail
CHU Mohammed VI de Marrakech

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressée à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement en tant que faisant fonction et j'ai été très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail. Vous vous y êtes grandement impliquée par vos directives, vos remarques et suggestions, mais aussi par vos encouragements dans les moments clés de son élaboration. Merci pour l'accueil aimable et bienveillant que vous m'avez réservée à chaque fois. Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines, qui m'ont profondément émue, resteront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de ma profession. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect

A notre maître et juge de thèse

Professeur M. BOURROUS

Professeur d'enseignement supérieur de pédiatrie A

CHU Mohammed VI de Marrakech

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos grandes qualités humaines. Veuillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements et notre profond respect.

A notre maître et juge de thèse

Professeur Z. DAHAMI

Professeur d'enseignement supérieur d'urologie à l'hôpital ERRAZI

CHU Mohammed VI de Marrakech

Nous vous sommes infiniment reconnaissant d'avoir accepté aimablement de juger ce travail.

Votre compétence et votre sens de devoir nous ont profondément imprégnés. Que ce travail soit l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance

A mon maître et juge de thèse

Professeur L. BOUKHANNI

Professeur agrégé de gynécologie-obstétrique B

CHU Mohammed VI de Marrakech

Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous voir parmi nos membres de jury.

En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez un très grand honneur. Veuillez trouver, cher maître, dans ce travail, l'expression de notre profond respect



ABBREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

ADS	:	Anomalie de développement sexuel
AMH	:	Hormone antimüllérienne
CHC	:	Contraception hormonale
CPA	:	Acétate de cyprotérone
DHT	:	Dihydrotestostérone
DSD	:	Disorder of sex development
DOC	:	Désoxycorticostérone
DHEA	:	Déhydroepiandrosténédione
EE	:	Ethinyl-oestradiol
EP	:	Oestroprogestative
FSH	:	Hormone folliculostimulante
HCG	:	Hormone chorionique gonadotrope
HCS	:	Hyperplasie congénitale des surrénales
LH	:	Luteining Hormone
M1	:	Méiose 1
M2	:	Méiose 2
OGE	:	Organe génitaux externe
OGI	:	Organe génitaux interne
PCG	:	Cellule germinale primordiale
PHM	:	Pseudohermaphrodisme masculin
PHF	:	Pseudohermaphrodisme féminin
SA	:	Semaine d'aménorrhée
SUG	:	Sinus urogénital
SRY	:	Sex determining region Y
TDF	:	Testis determining factor
3 β HSD	:	3 β hydroxystéroïde déshydrogénase
17OHP	:	17 hydroxy-progestérone
21-OH	:	21 hydroxylase



*LISTE DES TABLEAUX
& DES FIGURES*

Liste des tableaux

Tableau 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âges.

Tableau 2 : Résultats de l'examen clinique chez nos patients 46, XX DSD.

Tableau 3 : Résultats des examens para cliniques chez nos patients 46, XX DSD.

Tableau 4 : Traitement chirurgicale chez nos patients.

Tableau 5 : Nomenclature traditionnelle et nouvelle des troubles de différenciation sexuelle.

Tableau 6 : Classification des troubles de différenciation sexuelle selon Hughes.

Tableau 7 : Motif de consultation selon différentes séries.

Tableau 8 : Age moyen de diagnostic selon différentes séries.

Tableau 9 : Données de l'examen clinique dans les anomalies 46, XX DSD en comparaison avec la série de Sallahi.

Tableau 10 : Données du bilan radiologique dans les anomalies 46, XX DSD en comparaison avec les autres séries.

Tableau 11 : résultat du caryotype en comparaison avec d'autres séries

Tableau 12 : La fréquence des différents déficits enzymatiques selon les séries étrangères.

Tableau 13 : Clinique et biologie des principaux déficits enzymatiques responsables d'une HCS.

Tableau 14 : Méthodes de retrait des poils.

Liste des figures

Figure 1 : Age des patients au moment du diagnostique.

Figure 2 : Le sexe d'élevage.

Figure 3 : Origine des patients.

Figure 4 : Répartition de nos patients selon le motif de consultation.

Figure 5 : Répartition des cas selon leurs ATCDs.

Figure 6 : Clitoris penniforme [Iconographie du service de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Marrakech]

Figure 7 : Première cas de pseudohermaphrodisme féminin type I selon la classification de PRADER avec le résultat opératoire après génitoplastie. [Iconographie du service de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Marrakech]

Figure 8 : Deuxième cas de pseudohermaphrodisme féminin type I selon la classification de PRADER avec le résultat opératoire après génitoplastie. [Iconographie du service de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Marrakech]

Figure 9 : Hermaphrodites.

Figure 10 : Vue antérieure de l'appareil génital féminin.

Figure 11 : Vue latérale d'une coupe sagittale de l'appareil génital féminin.

Figure 12 : Vue antérieure de l'appareil génital masculin.

Figure 13 : Vue latérale d'une coupe sagittale de l'appareil génital masculin.

Figure 14 : Système XY.

Figure 15 : Migration des PGC4-6 semaines après leur migration extra-embryonnaire.

Figure 16 : Migration des PGC 4-6 semaines depuis le tube digestif.

Figure 17 : Gonade indifférenciée : les PGC envahissent les crêtes génitales.

Figure 18 : Gonade indifférenciée.

Figure 19 : Les cordons sexuels maintiennent leur contact avec l'épithélium cœlomique périphérique.

Figure 20 : Les cordons sexuels vont donner naissance aux cordons testiculaires.

Figure 21 : Les voies génitales primitives indifférenciées sont représentées par deux systèmes de canaux pairs ayant le même aspect quel que soit le sexe.

Figure 22 : La membrane cloacale est limitée par un tubercule, le futur tubercule génital, qui se poursuit vers l'arrière par les deux plis cloacaux.

Figure 23 : Organes génitaux externes indifférenciés, environ 7 semaines.

Figure 24 : Organes génitaux externes indifférenciés, environ 9 semaines.

Figure 25 : Aspect indifférencié des organes génitaux externes à 8 semaines.

Figure 26 : Détermination gonadique et organogenèse gonadique dans chacun des deux sexes.

Figure 27 : Différenciation de la gonade indifférenciée en testicules ou ovaires.

Figure 28 : Aspects morphologiques de la différenciation sexuelle des organes génitaux externes dans les deux sexes.

Figure 29 : Différenciation du tractus génital interne dans les deux sexes.

Figure 30 : Les étapes de la différenciation des voies génitales externe.

Figure 31 : Découverte du gène SRY à travers les années.

Figure 32 : Cartographie de la région déterminant le sexe mâle à l'extrémité du bras court du chromosome Y.

Figure 33 : Facteurs génétiques contrôlant la différenciation sexuelle.

Figure 34 : Action de la testostérone sur les tissus cibles.

Figure 35 : Différenciation masculine en fonction de l'âge gestationnel.

Figure 36 : Régulation génétique et hormonale de la différenciation masculine.

Figure 37 : Facteurs hormonaux contrôlant la différenciation sexuelle.

Figure 38 : Hypertrophie isolée du clitoris [Iconographie du service de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Marrakech].

Figure 39 : Accélération prématurée de la croissance avec une pseudo puberté précoce et une virilisation des organes génitaux externes [Iconographie du service de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Marrakech].

Figure 40 : Le bourgeon génital (flèche) est coudé et enfoui, de taille variable.

Figure 41 : Les bourrelets génitaux sont d'aspect strié (A) ou lisse (B), ou encore asymétrique (C).

Figure 42 : Le sinus uro-génital sépare les bourrelets et se termine en arrière par un orifice unique.

Figure 43 : Classification de Prader.

Figure 44 : L'échographie pelvienne en période néonatale peut mettre en évidence un utérus.

Figure 45 : La génitographie permet d'opacifier les structures mullériennes et de guider la chirurgie réparatrice.

Figure 46 : Organes génitaux chez un nouveau né fille atteint d'HCS par déficit en 21-OH.

Figure 47 : Aspect caractéristique du périnée dans l'HCS.

Figure 48 : Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens en cas de déficit en 21-hydroxylase (flèche barrée) et augmentation de synthèse de la 17-OHP et de la testostérone (en gras).

Figure 49 : Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens en cas de déficit en 11- β -hydroxylase.

Figure 50 : Hyperpilosité de la ligne ombilico-pubienne, de la zone péri-mamelonnaire et du visage.

Figure 51 : Score selon l'échelle d'hirsutisme de Ferriman-Gallwey.

Figure 52 : Anatomie des sinus uro-génitaux comparée à l'anatomie féminine normale et à l'anatomie de l'hypospade féminin.

Figure 53 : Ouverture sagittale médiane du sinus uro-génital et reconstruction de la paroi postérieure du vagin.

Figure 54 : Lignes d'incisions et reconstruction du périnée.

Figure 55 : Mobilisation complète du sinus uro-génital.

Figure 56 : Technique de Passerini.

Figure 57 : Colo-vaginoplastie sigmoïdienne.

Figure 58 : Principe de la chirurgie de réduction clitoridienne selon Mollard.

Figure 59 : Excision de la partie moyenne des corps caverneux afin de réduire la longueur de l'organe pénoclitorien.

Figure 60 : Aspect final du périnée après réduction clitoridienne et plastie des grandes lèvres.

Figure 61 : Clitoridoplastie : la libération complète du gland et de son pédicule vasculo-nerveux.

Figure 62 : Séparation des 2 corps caverneux.

Figure 63 : Les 2 corps caverneux est placés autour de l'orifice vaginale.

Figure 64 : Anatomie du clitoris et son innervation.

Figure 65 : Temps opératoires clés de la technique de réduction clitoridienne.

Figure 66 : Clitoridoplastie Repérage du méat urétral [Iconographie du service de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Marrakech]

Figure 67 : Respect des pédicules clitoridiens avec ablation des corps caverneux [Iconographie du service de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Marrakech]

Figure 68 : Labioplastie [Iconographie du service de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Marrakech]

Figure 69 : Résultat opératoire de génitoplastie de féminisation [Iconographie du service de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Marrakech]

Figure 70 : Labioplastie des grandes lèvres.

Figure 71 : Les voies d'incisions cutanées.

Figure 72 : Les positionnements des prothèses.



PLAN

INTRODUCTION	01
MATÉRIELS ET MÉTHODE	04
I. Caractéristique de l'étude	05
II. Critères d'inclusion	05
III. Critères d'exclusion	05
IV. Recueil des données	05
V. Définition des variables analysées	06
VI. Analyse des données	06
VII. Tableaux des observations	07
RÉSULTATS	09
I. Données épidémiologiques	10
II. Données cliniques	13
III. Données para cliniques	14
IV. Diagnostic retenu	15
V. Prise en charge	15
VI. Evolution	16
VII. Cas cliniques	17
DISCUSSION	18
I. Historique	19
II. Rappel anatomique	20
1. Appareil génital féminin	20
2. Appareil génital masculin	23
III. Rappel génétique	26
IV. Rappel embryologique	28
1. Stade indifférencie	28
2. Sexe génétique	36
3. Sexe gonadique	37
4. Sexe gonophorique	41
V. Différenciation sexuelle	43
1. Définition	43
2. Données physiologiques	44
3. Données génétiques	44
4. Différent candidats pour TDF	45

5. Différenciation sexuelle	49
VI. Classification des états intersexuels	52
VII. Epidémiologie	54
1. Motif de consultation	54
2. Age de diagnostique	55
3. Sexe d'élevage	56
4. Consanguinité	56
VIII. Étude clinique et para clinique	57
1. Circonstances de découverte	57
2. Examen clinique	59
3. Bilan biologique	64
4. Explorations radiologiques	65
5. Explorations cytogénétiques	68
IX. Etiologies	69
1. Hyperplasie congénitale des surrénales	69
2. Autres causes	75
X. Choix du sexe.	76
XI. Prise en charge thérapeutique de féminisation	78
1. But	78
2. Moyens	79
3. Surveillance	113
RECOMMANDATIONS	115
CONCLUSION	117
RÉSUMÉS	119
ANNEXES	124
BIBLIOGRAPHIE	130



INTRODUCTION

Les états intersexuels sont des anomalies de la différenciation sexuelle, aboutissant à une discordance entre organes génitaux internes (OGI), externes (OGE) et caractères sexuels secondaires.

La différenciation sexuelle est le résultat d'une série d'évènements qui se succèdent dans un ordre chronologique précis, à partir de la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde, jusqu'à la fin de la croissance et de la puberté.

Elles constituent l'un des plus grands challenges de l'endocrinologue pédiatre, du généticien, du psychologue, et du chirurgien. Leurs causes sont très variées.

Ainsi le problème du diagnostic d'une anomalie du développement sexuelle va se poser à la naissance devant tout nouveau-né dont l'aspect des organes génitaux externes n'est pas conforme à la norme. Ces aspects vont de l'hypospadias pénien postérieur à la simple hypertrophie clitoridienne. Entre ces extrêmes, les organes génitaux sont franchement ambigus.

Dès cette ambiguïté reconnue, il faut déterminer le sexe définitif de l'enfant et apporter le plus rapidement possible tous les éléments aux parents tant sur le plan médical que chirurgical, pour limiter au maximum l'inévitable traumatisme que cette naissance comporte.

Le choix définitif du sexe repose sur une étude multidisciplinaire où il faut analyser l'anatomie lésionnelle et les données de l'enquête médicale sans oublier l'avis des parents et même de l'enfant.

Par conséquent, l'état intersexuel constitue une urgence pour deux raisons :

- ♦ Il peut s'agir d'une hyperplasie congénitale des surrénales à l'origine d'un syndrome de perte de sel, c'est donc une urgence métabolique nécessitant une prise en charge immédiate.
- ♦ Une fois éliminée l'urgence métabolique, l'enquête diagnostique doit être rapide afin d'attribuer un sexe à l'enfant. C'est là que les examens d'imagerie ont leur place.

Toutes ces particularités nous ont incités à revenir sur cette série des 7 cas d'états intersexuels, tous pris en charge à Marrakech, et à Sousse en Tunisie par le même opérateur entre janvier 1996 et janvier 2012.

Les objectifs de notre travail sont :

- ♦ Revoir le profil clinique des états intersexuels
- ♦ Rappeler les différentes approches thérapeutiques
- ♦ Et d'établir des recommandations



*MATERIEL
& METHODES*

I. Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 16 ans allant de janvier 1996 à janvier 2012.

7 dossiers ont été répertoriés, concernant les patients pris en charge à Marrakech et à Sousse en Tunisie pour des états intersexuels

II. Critère d'inclusion

Il a été retenu dans cette étude les dossiers des patients :

Présentant une anomalie 46, XX, pour lesquels a été posée une indication de chirurgie de féminisation.

III. Critère d'exclusion

Sont exclus de l'étude tous les dossiers des patients ayant présenté :

- Une anomalie 46, XX pour lesquelles une abstention thérapeutique a été décidée.
- Une anomalie 46, XY

IV. Recueil des données

Le recueil des données a été réalisé à partir du dossier médical des patients qui ont été hospitalisés au service, du registre des urgences et du registre du bloc opératoire.

Tous les dossiers des patients qui se sont présentés pour motif d'état intersexuel ont été inclus.

V. Définition des variables analysées

L'étude a été réalisée à l'aide d'une fiche d'exploitation (voir annexes) qui renseigne sur :

- Les données épidémiologiques : L'âge, le sexe d'élevage, le motif de consultation, la notion de consanguinité des parents, la présence de cas familiaux similaires et l'existence ou non de pathologies associées.
- L'examen clinique : a porté sur la collecte des critères phénotypiques, La classification de Prader.
- L'exploration morphologique : a comporté une échographie abdominopelvienne, une génitographie et une TDM pelvienne.
- Le bilan biologique : a permis le dosage des gonadotrophines et des stéroïdes sexuels.
- L'analyse cytogénétique : a été effectuée grâce à un caryotype.
- L'étiologie
- La stratégie thérapeutique.

VI. Analyses des données

La saisie des textes, des tableaux et l'analyse statistique des données a été faite sur le logiciel Word XP et celle des graphiques sur le logiciel Excel XP.

VII. Tableaux des observations :

1. Identité et ATCDs des patients :

Nom et prénom	Age du diagnostic	Motif de consultat°	Sexe d'élevage	Origine	NSE	ATCDs			
						consanguinité	grossesse	accouchement	cas similaire
X1	20	Hirsutisme	F	Tunisie	Bas	oui	suivie	médicalisé	oui
X2	22	ADS	F	Tunisie	Bas	oui	suivie	médicalisé	oui
X3	25	ADS	F	Tunisie	Bas	oui	suivie	médicalisé	oui
X4	23	ADS	F	Tunisie	Bas	oui	suivie	médicalisé	oui
X5	5	ADS	F	Tunisie	Bas	non	suivie	médicalisé	non
X6	6	ADS	F	Tunisie	Bas	non	suivie	médicalisé	non
X7	23	ADS	F	Maroc	Bas	non	non suivie	non médicalisé	non

2. Examen clinique et para clinique

Nom	Examen clinique					Bilan biologique		Echographie	Caryotype
	Bourgeon génitale	Bourrelets génitaux	Hypo-spadias	Classificat° de Prader	Gonades palpables	17-OH et testostérone	Cortisol et l'ACTH	abdomino-pelvienne	
X1	hypertrophié	Lisses	Non	I	non	Élevés	Abaissés	Structure rétro-vésicale rappelant l'utérus	46, XX
X2	hypertrophié	Lisses	Non	I	non	Élevés	Abaissés		46, XX
X3	hypertrophié	Lisses	Non	I	non	Élevés	Abaissés		46, XX
X4	hypertrophié	Lisses	Non	I	non	Élevés	Abaissés		46, XX
X5	hypertrophié	Lisses	Non	I	non	Élevés	Abaissés		46, XX
X6	hypertrophié	Lisses	Non	I	non	Élevés	Abaissés		46, XX
X7	hypertrophié	Striés	oui	III	non	Élevés	Abaissés		46, XX

3. Diagnostic, traitement et évolution des patients :

Nom	Diagnostic retenu	Traitement				Evolution	
		Médical	Chirurgical			immédiate	Au long cours
			Vaginoplastie	Clitoridoplastie	Labioplastie		
X1	HCS par déficit en 21 OH	Sous hydrocortisone per os	--	Faite	Faite	favorable	Control irrégulier
X2	HCS par déficit en 21 OH	Sous hydrocortisone per os	--	Faite	Faite	favorable	Perdu de vue
X3	HCS par déficit en 21 OH	Sous hydrocortisone per os	--	Faite	Faite	favorable	Control irrégulier
X4	HCS par déficit en 21 OH	Sous hydrocortisone per os	--	Faite	Faite	favorable	Control irrégulier
X5	HCS par déficit en 21 OH	Sous hydrocortisone per os	--	Faite	Faite	favorable	Control régulier
X6	HCS par déficit en 21 OH	Sous hydrocortisone per os	--	Faite	Faite	favorable	Control régulier
X7	HCS par déficit en 21 OH	Sous hydrocortisone per os	Faite	Faite	Faite	favorable	Perdu de vue



RESULTATS

I. Données épidémiologiques

1. L'âge de diagnostic

L'âge de diagnostic est très variable, allant de 5 ans à 25 ans, avec une moyenne de 17,71ans

Dans 2 cas soit 28,57% le diagnostic est fait entre 5 ans et 6ans ,5 cas soit 71,42% le diagnostic est porté après 20 ans.

Tableau I : Répartition des patients selon les tranches d'âges

Tranche d'âges	Nombre	Pourcentage
De 0 à 6ans	2	28,57%
De 6 ans à 20 ans	0	0%
Plus de 20ans	5	71,42%

La majorité des cas étudiés avaient un âge plus de 20 ans (figure1).

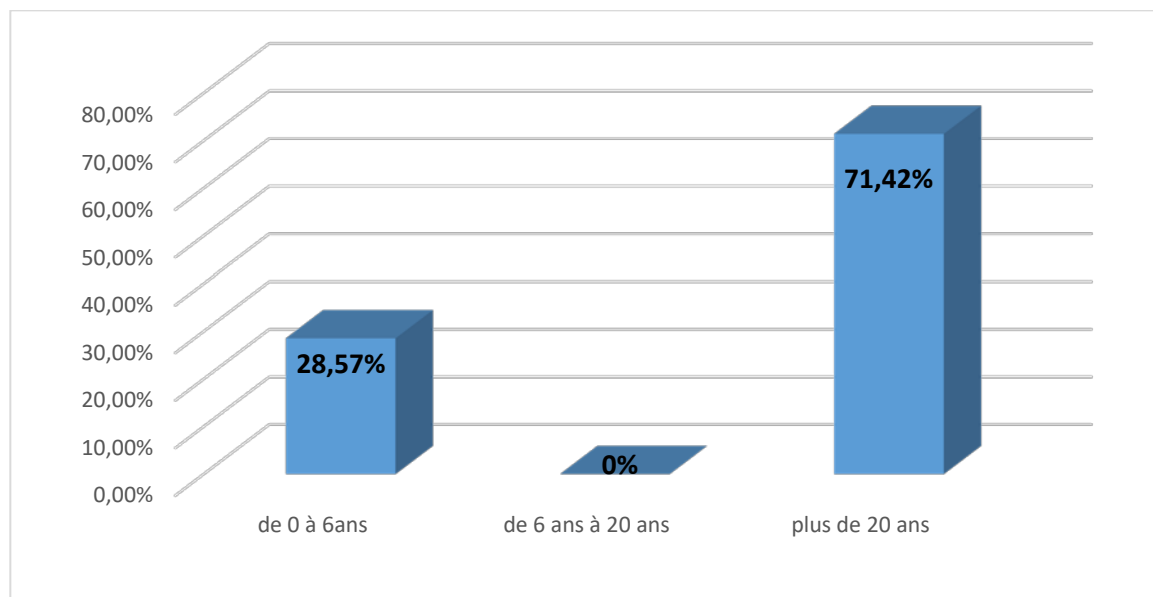


Figure 1 : Age des patients au moment du diagnostic

2. Le sexe d'élevage

Le sexe déclaré à la naissance est féminin chez tous nos patients, soit 100%

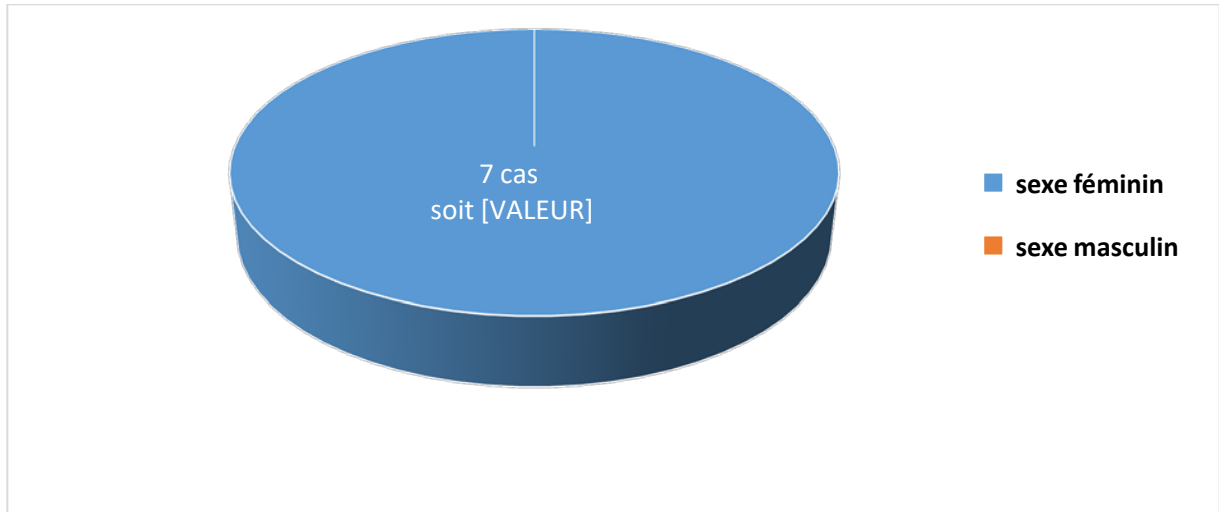


Figure 2: Le sexe d'élevage

3. La répartition géographique

- 6 patientes ont comme origine la Tunisie, soit 85,71% des patientes.
- 1 patiente vient du Maroc, soit 14,28%.

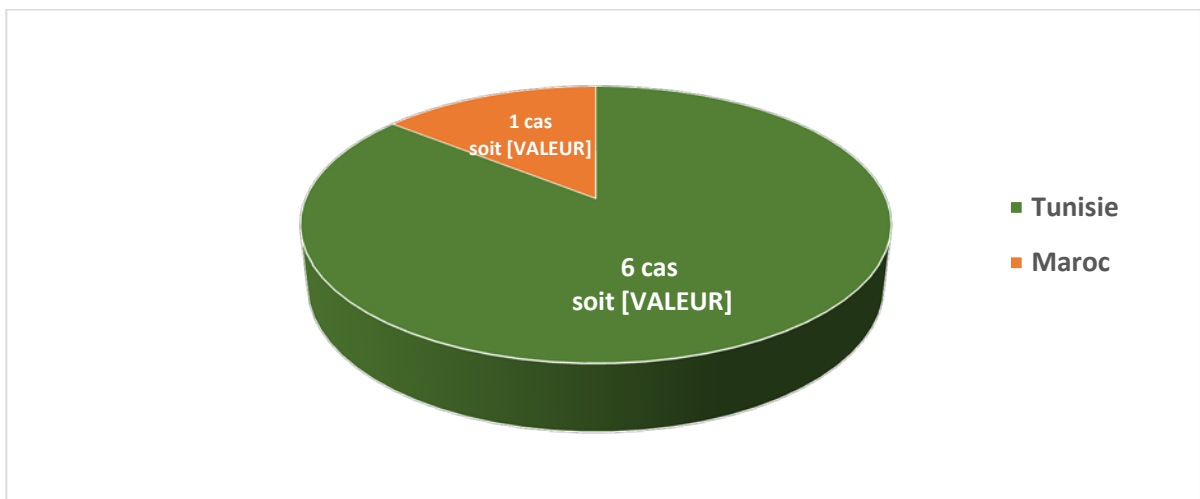


Figure 3 : Origine des patients

4. Le motif d'hospitalisation

Le motif d'hospitalisation était représenté par :

- Un hirsutisme chez 1 patiente, soit 14,28 %
- Des organes génitaux externes ambigus chez 6 patientes, soit 85,71 %

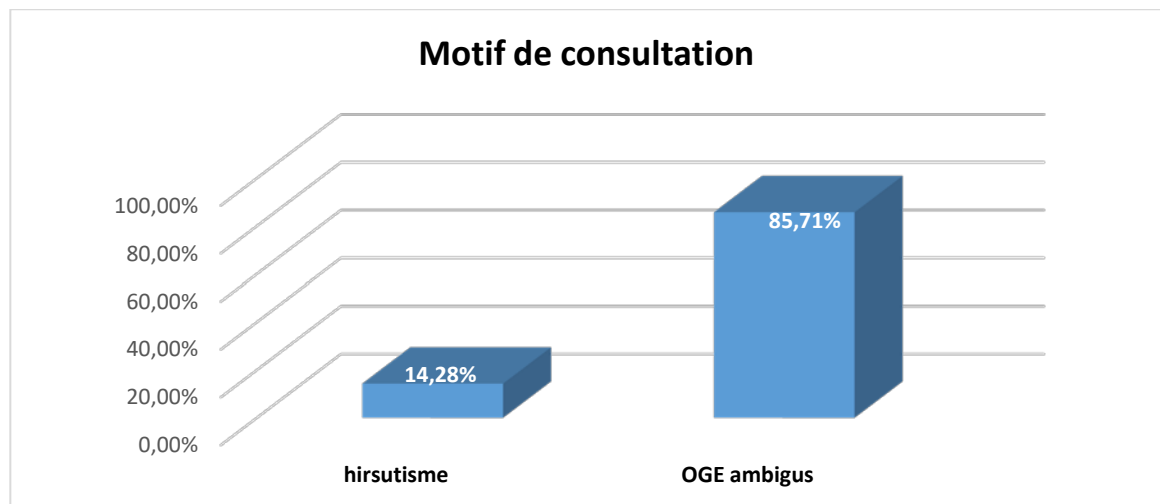


Figure 4 : Répartition de nos patientes selon le motif de consultation

5. Niveau socioéconomique

Toutes nos patientes ont un niveau socioéconomique bas, soit 100%

6. Les antécédents

- La consanguinité a été retrouvée chez 4 patientes, soit 57,14 %
- Antécédents familiaux : 4 patientes avaient des cas similaires dans la famille qui présentaient une ADS soit 57,14%
- La grossesse était suivie chez 6 patientes, soit 85,71%
- L'accouchement était médicalisé chez 6 patientes, soit 85,71%

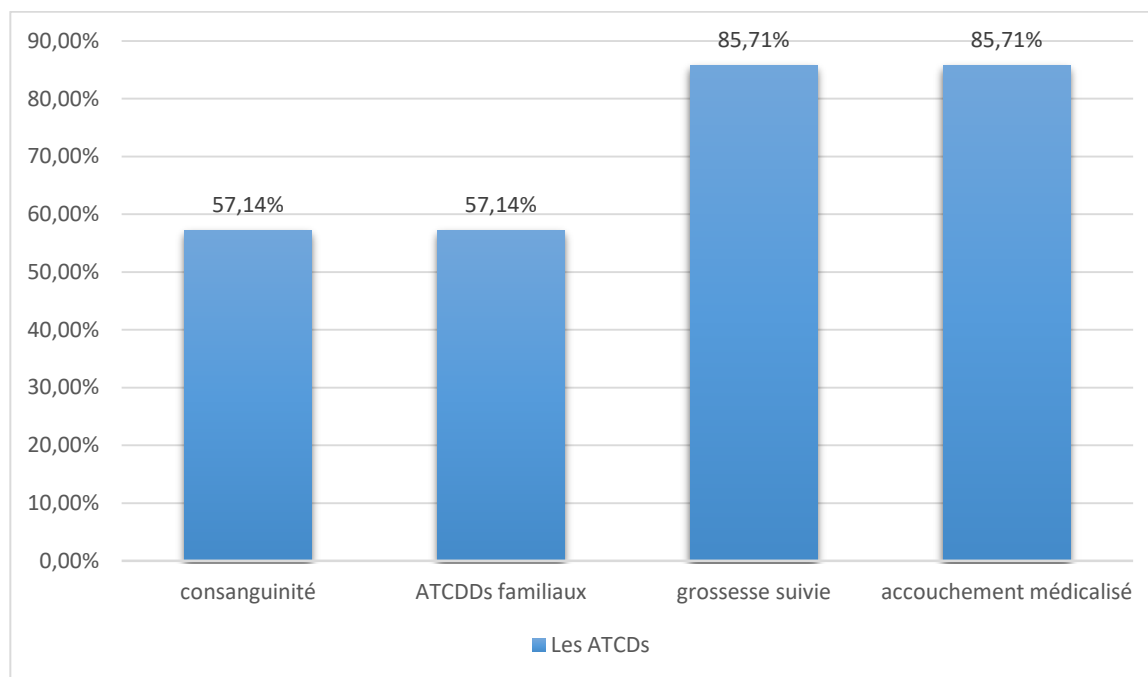


Figure 5 : Répartition des cas selon leurs ATCDs

II. Données clinique

Tableau II: Résultats de l'examen clinique chez nos patientes 46, XX DSD

Examen clinique	Résultats
Bourgeon génital	Hypertrophié : toutes les patientes (clitoris penniforme)
Bourrelets génitaux	Lisses (type féminin) : 6 patientes
	Striés (type masculin) : 1 patiente
hypospadias	1 patiente
Gonades non palpable	Toutes les patientes
Classification de Prader	Type I : 6 patientes
	Type III : 1 patiente



Figure 6 : Clitoris penniforme [Iconographie du service de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Marrakech]

III. Données para cliniques

Le caryotype qui est un examen indispensable à l'établissement du diagnostic. Il est été réalisé chez tous nos patientes, et était 46, XX

L'échographie qui nous renseigne sur la morphologie des surrénales, la position des gonades, ainsi que l'existence d'une cavité müllérienne rétro vésicale. Elle est été réalisé chez tous nos patientes et objectivée des structures rétro vésicale rappelant l'utérus.

Bilan hormonal qui nous renseigne sur la présence ou non d'un tissu testiculaire fonctionnel et aussi sur le niveau du bloc hormonal.

Tableau III: Résultats des examens para cliniques chez nos patients 46, XX DSD

Examens para cliniques		Nombre de patients ayant bénéficié	Résultats
Caryotype		7	46, XX chez toutes les patientes
Bilan biologique	17 OHP	7	Elevée chez toutes patientes
	Testostérone		Elevée chez toutes patientes
	Cortisol		Basse chez toutes patientes.
	ACTH		Basse chez toutes patientes.
Bilan radiologique	Échographie	7	Formation rétro vésicale rappelant une cavité utérine et vaginale chez toutes les patientes.

IV. Le diagnostic retenu

Le diagnostic d'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21 OH a été retenu chez toutes les patientes soient 100%(17 OHP très élevée).

V. Prise en charge

1. Traitement médical

Toutes nos patientes ont été mis sous hydrocortisone par voie orale à raison de 10 à 20mg/m²/j.

Une supplémentation en NaCl a été préconisée chez toutes les patientes.

2. Traitement chirurgical

7 patientes opérées dont 2 enfants et 5 adultes ont bénéficiées d'une chirurgie de féminisation (clitoridoplastie avec une vaginoplastie) pour les remettre dans leur sexe biologique.

Tableau IV : Traitement chirurgical chez nos patientes

Traitement chirurgical	Nombre de patientes ayant bénéficiés
Clitoridoplastie	6
Clitoridoplastie et vaginoplastie	1

VI. L'évolution

1. Évolution immédiate :

Les suites des chirurgies étaient favorables chez toutes nos patientes.

2. Le suivi :

- ♦ Deux de nos patientes sont perdus de vue
- ♦ Présentation aux rendez-vous de control irrégulier chez 3 de nos patientes :
- ♦ 2 patientes sont suivies régulièrement.

3. Degré de satisfaction des patients après la génitoplastie :

On a évalué le degré de satisfaction des patientes et leurs familles après la réparation chirurgicale. Toutes nos patientes étaient très satisfaites sur le plan :

- ♦ Morphologiques
- ♦ Psychologiques
- ♦ Fonctionnels

VII. Cas cliniques



Figure 7 : Premier cas de pseudohermaphrodisme féminin type I selon la classification de PRADER avec le résultat opératoire après génitoplastie. [Iconographie du service de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Marrakech]



Figure 8 : Deuxième cas de pseudohermaphrodisme féminin type I selon la classification de PRADER avec le résultat opératoire après génitoplastie. [Iconographie du service de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Marrakech]



DISCUSSION

I. Historique :



Figure 9 : Hermaphroditos[4]

Selon la légende, Hermaphrodite ou en grec « Hermaphroditos », fils d'Hermès et d'Aphrodite, rencontre la nymphe Salmacis qui, séduite par sa beauté se jeta dans ses bras, priant les dieux de ne jamais l'en séparer. Exauçant sa prière, les dieux transformaient le couple en un être hybride, mi- mâle, mi- femelle. De façon moins poétique, l'hermaphroditisme vrai (actuellement OVOTESTIS DSD) est défini comme la coexistence chez le même individu, de tissu testiculaire et de follicules ovariens[1].

Au fil des siècles, savants et médecins se sont intéressés à ces anomalies sans pouvoir les expliquer. Ce n'est qu'au début du siècle précédent qu'a commencé la phase scientifique grâce aux travaux de Meckel (1815), J. Muller (1830), Geoffroy Saint Milaire (1833) et Klebs (1870)[2].

- **DIEFFENBACH (1912)**: Un généticien américain a remarqué le caractère héréditaire des troubles.
- **BARR(1949)**: définit la chromatine sexuelle.
- **JOST(1950)**: a fait d'importants travaux sur le mécanisme de déterminisme des sexes gonophoriques internes et externes.
- **MORRIS(1953)** : a été le premier à utiliser le terme de féminisation testiculaire.

Il rapporte une description détaillée de ce syndrome à propos de 81 cas.

- **TIJO et LEVAN(1956)** : ont appliqué la méthode de détermination du caryotype et ont montré que la garniture chromosomique humaine comporte 46 chromosomes. Ensuite c'est l'étude des patients présentant des discordances entre leur formule chromosomique et leur sexe phénotypique qui a permis finalement l'identification des principaux déterminants génétiques.
- **MAUVAIS et JARVAIS (1966)** : ont réalisé d'importants travaux sur la pathogénie du testicule féminisant et le rôle de l'absence de la 5 alpha-réductase.

Depuis 1970, la biologie de la reproduction a fait des progrès en avant par la découverte de l'antigène H-Y et l'isolement de l'hormone antimüllérienne permettant d'éclaircir le mécanisme des anomalies de la différenciation sexuelle ainsi que l'étude du caryotype des cellules fœtales[2].

- **WRIGHT et DIXON(1988)**: découvrent la protéine codant pour le déterminisme du sexe.
- **SINCLAR et Collaborateurs (1990)** : une région nommée SRY a été identifiée comme appartenant à TDF.
- Les travaux de **TSAN YU et collaborateurs (1995)** montrent l'importance de la laparoscopie dans le diagnostic et le traitement de ces anomalies de développement sexuel [3].

II. Rappel anatomique

1. Appareil génital féminin :

C'est l'ensemble des organes de la femme qui assure la reproduction, à savoir, la production des gamètes, l'insémination et la fécondation.

Il se compose d'organes génitaux externes et internes.

1-1. Les organes génitaux externes :

Ils portent également le nom de vulve, qui est une fente verticale d'avant en arrière. On trouve 3 orifices, d'avant en arrière, l'ostium urétral (méat de l'urètre), l'ostium vaginal (obturé

par l'hymen chez la vierge) et l'anus. Au niveau de la fente vulvaire, on trouve les petites lèvres qui sont des replis cutanés. De part et d'autre, il y a les grandes lèvres où la peau est rose et humide, recouverte de poils de chaque côté de la vulve.

1-2. Les organes génitaux internes :

Ils comprennent deux glandes sexuelles, les ovaires, et les voies génitales, formées des trompes utérines, de l'utérus et du vagin.

a. Les ovaires :

Ce sont les gonades de la femme. De forme ovale et de couleur jaune pâle, ils se situent dans la partie basse des fosses iliaques où ils se placent dans une petite brèche du péritoine (position intra-péritonéale). Ils ont 2 faces : interne et externe, et 2 bords : antérieur et postérieur.

L'ovaire est constitué de 2 parties, la corticale en périphérie, elle correspond à la zone de stockage des ovocytes, elle est entourée d'une membrane qui lui donne sa couleur : l'albuginée, qui tapisse sa face périphérique, et la médullaire, au centre, lieu de l'activité hormonale et endocrine de l'ovaire où il y a pénétration des branches de l'artère gonadique et sortie des veines gonadiques.

b. Les trompes utérines :

Elles commencent par une zone dilatée : l'infundibulum, ou pavillon de la trompe, qui est prolongée par plusieurs franges tubaires. Ces franges vont, en s'étalant, avoir pour rôle de capter l'ovocyte. Après le pavillon, il y a l'ampoule tubaire, diamètre 7 à 8 mm. L'ovocyte y chemine jusqu'à l'isthme tubaire, portion un peu rétrécie de 3 à 4 cm de long et 3 à 4 mm de diamètre. Enfin se trouve la portion interstitielle, la plus rétrécie, qui traverse l'épaisseur du muscle utérin et s'ouvre dans la cavité utérine ; son diamètre est de 0.2 à 0.5 mm.

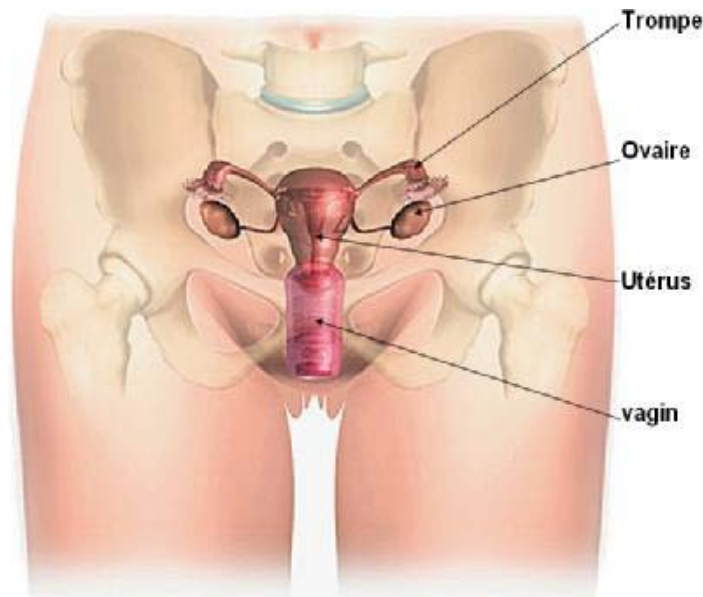


Figure 10 : Vue antérieure de l'appareil génital féminin

c. L'utérus :

C'est un muscle creux qui permet la nidation et la gestation jusqu'à la fin de la grossesse. Le fond de l'utérus est le fundus, c'est un muscle épais qui est capable d'une formidable distension avec des possibilités contractiles pour l'expulsion en fin de grossesse. La paroi est formée par du tissu musculaire épais qui se rétrécit au niveau de l'isthme utérin, on distingue donc un corps, un col, un isthme. L'utérus est tapissé dans sa lumière par une muqueuse, l'endomètre, et il est entouré par le muscle utérin, le myomètre. Il laisse place au niveau de l'isthme à la muqueuse du col de l'utérus ; le péritoine recouvre l'ensemble et il se réfléchit de chaque côté en regard du col de l'utérus. Le corps de l'utérus est dans un plan oblique en bas. Il fait avec le col un angle ouvert en bas et en avant, l'utérus est dit "ante versé" (antéfléchi) dans 80% des cas. Pour les 20% qui restent, il devient ante versé lors de la première grossesse, et il le reste définitivement. L'axe du corps/col fait un angle moyen de 130°. L'utérus se place sur l'axe ombilico coccygien.

d. Le vagin :

Le vagin est un conduit musculo-membraneux d'environ 8 cm de long, dont la paroi est constituée de replis longitudinaux et transversaux. Le fond du vagin, occupé par la saillie

cylindrique du col utérin, forme autour de celui-ci un bourrelet, le cul de- sac vaginal. L'orifice inférieur du vagin est en partie fermé par un repli qui est l'hymen.

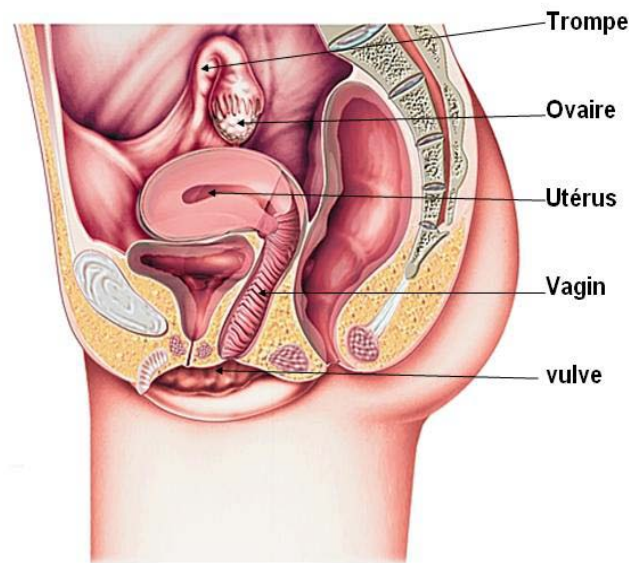


Figure 11 : Vue latérale d'une coupe sagittale de l'appareil génital féminin

2. Appareil génital masculin :

C'est l'ensemble des organes masculins permettant la reproduction. Il est étroitement lié à l'appareil urinaire (fig.9 et 10).

2-1. Les testicules :

Le testicule est situé dans le scrotum, en dehors de la cavité abdominale. C'est un organe pair, de forme ovoïde, il mesure environ 4 centimètres de long sur 2,5 cm de large chez l'adulte. Il naît dans la région lombaire de l'embryon, au cours de la grossesse, et migre pour arriver dans le scrotum autour du 9ème mois de grossesse.

Le testicule est entouré par une membrane résistante qui lui donne sa coloration bleutée et sa consistance : l'albuginée. Il est ferme à la palpation, sensible. Il est coiffé sur son bord postéro-supérieur par l'épididyme. C'est aussi un organe mobile, il y a des muscles pour qu'il monte et descende dans le scrotum, et la mobilité est facilitée par une séreuse qui l'entoure : la vaginale qui recouvre toute la face externe et une partie de la face interne.

2-2. L'épididyme :

Il coiffe le bord supérieur du testicule, laisse libre la face externe et déborde sur la face interne. L'épididyme a 3 parties, la tête, au pôle antéro-supérieur du testis, de 4 à 5 mm de diamètre, dans laquelle il y a les cônes efférents, le corps, plus aplati, moins volumineux qui va se terminer au pôle inférieur et la queue.

L'épididyme se continue par le canal déférent au niveau de la jonction épидидymodéfériente.

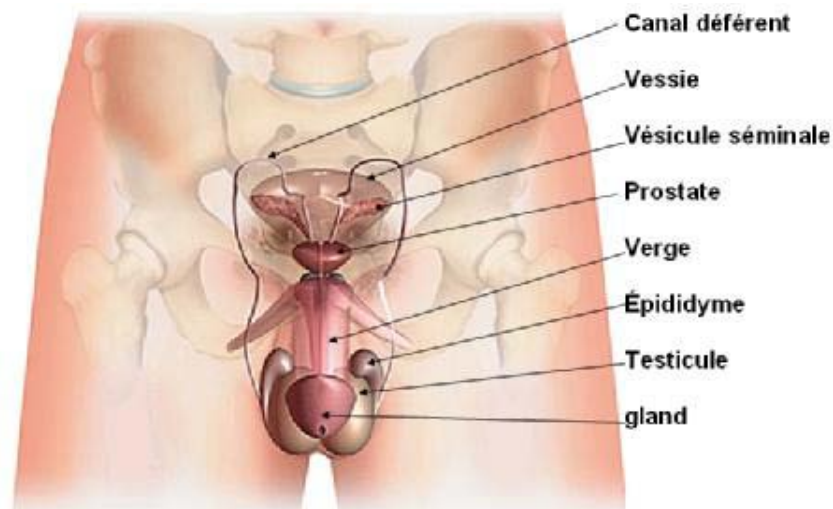


Figure12: Vue antérieure de l'appareil génital masculin

2-3. Le canal déférent :

Il fait environ 40 cm de long. Il fait suite à l'épididyme au niveau de la jonction épидидymo-défériente (anse épидидymo-défériente). Il passe par le cordon spermatique, puis au-dessus de la vessie avant de rejoindre le canal excréteur de la glande séminale homo latérale pour former le canal éjaculateur.

2-4. Les vésicules séminales :

Les vésicules séminales sont deux poches situées en arrière de la prostate. Elles fabriquent le plasma séminal, qui, mêlé aux sécrétions prostatiques, va former le sperme avec les spermatozoïdes.

2-5. Les canaux éjaculateurs :

Le canal éjaculateur traverse la prostate et s'ouvre dans la face postérieure de l'urètre prostatique. A partir de là, les voies urinaire et spermatique sont les mêmes.

2-6. La prostate :

Elle est située dans le pelvis, au-dessous de la vessie. Elle a grossièrement la forme d'une châtaigne. On distingue une face antérieure, plane et une postérieure, un peu plus convexe. Elle présente un sommet au pôle inférieur : le bec de la prostate et une face supérieure : la base de la prostate. Elle est traversée par l'urètre prostatique depuis la base jusqu'au sommet. La base est très adhérente à la vessie.

La prostate présente 2 joues convexes séparées par un sillon médian, elle est palpable au toucher rectal, et elle a une consistance ferme, pas dure, et indolore au palper. La face postérieure a 2 parties, une partie centrale, la prostate crâniale, et une partie périphérique, la prostate caudale.

2-7. Le pénis et l'urètre antérieur :

Au-dessous de l'urètre membraneux commence l'urètre spongieux, qui se prolonge dans l'urètre pénien. L'urètre est palpable à la face inférieure de la verge.

Le pénis comprend trois cylindres de tissu érectile, il s'agit du corps spongieux qui entoure l'urètre et forme le gland, et de deux corps caverneux qui recouvrent en grande partie le corps spongieux à l'exception du gland. Il y a 2 artères centrales dans les corps caverneux, une artère dorsale de la verge, et des veines superficielles de la verge. La peau forme un repli à l'extrémité du gland qui va se continuer par la muqueuse qui tapisse le gland : le prépuce [5].

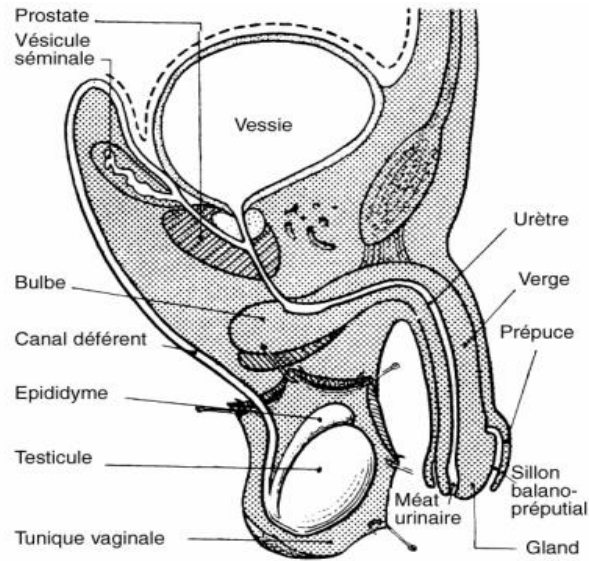


Figure13: Vue latérale d'une coupe sagittale de l'appareil génital masculin

III. Rappel génétique

Chaque cellule somatique humaine possède 22 paires de chromosomes homologues (également appelés autosomes), numérotés de 1 à 22, et une paire de chromosomes sexuels (également appelés hétérochromosomes ou gonosomes), soit un total de 23 paires.

Le sexe d'un individu est déterminé par le système XY : les femmes possèdent deux chromosomes X (XX) tandis que les hommes possèdent un chromosome X et un chromosome Y (XY).

Les deux chromosomes X de la femme sont homologues, mais le chromosome Y n'est homologue au chromosome X que pour une petite partie (région pseudo-autosomique). (Figure11)

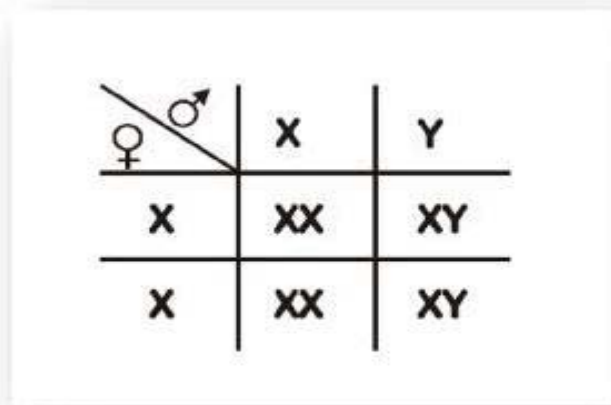


Figure 14 : système XY

Le chromosome X est long de 153 millions de paires de base, il représente 5 % de l'ADN nucléaire, le nombre total de gènes du chromosome X est de 1 098. Tandis que Le chromosome Y est long de 50 millions de paires de base, il représente entre 1,5 % et 2 % de l'ADN nucléaire, le nombre total des gènes du chromosome Y est compris entre 70 et 300, il comprend 2 régions : une région male spécifique représentant 95% de la longueur totale et une autre pseudo-autosomique représentant 5% du total mais contient 1/3 des gènes.

La spermatogenèse se fait suite à deux divisions méiotiques (M1 et M2). Un spermatocyte de 1er ordre donne ainsi naissance à 4 spermatozoïdes haploïdes, deux avec un chromosome X et deux avec un chromosome Y. Les spermatozoïdes sont donc déterminants quant au sexe des descendants (figure).

L'ovogenèse se fait comme la spermatogenèse, suite à deux divisions méiotiques (M1 et M2). Il n'en résulte qu'un ovule fécondable et trois globules polaires tous haploïdes. Il faut ajouter que la méiose n'est achevée qu'au moment de la fécondation, sinon elle reste bloquée en métaphase de la deuxième division méiotique [6].

IV. Rappel embryologique :

1. Stade indifférencié :

L'organogenèse de l'appareil génital est indissociable de celle de l'appareil urinaire et de la septation du cloaque. Il convient d'y distinguer trois phases, se chevauchant dans le temps et dans l'espace, et qui concernent les gonades, les gonoductes, et l'ensemble copulatoire.

Le sexe chromosomique ne détermine pas à lui seul le phénotype de l'individu : les facteurs embryologiques et endocriniens interviennent de façon prépondérante[7].

1-1. Ebauche gonadique

Très tôt dans la gestation, dès la troisième semaine de développement (soit 5 semaines d'aménorrhée [SA]), l'embryon humain possède deux gonades indifférenciées bipotentielles [7].

Les gonades sont formées par deux populations cellulaires d'origine embryologique totalement différente.

- Les cellules germinales primordiales (PGC) destinées à former les gamètes (spermatozoïdes et ovocytes). Ces cellules sont d'origine épiblastique et leur ségrégation est précoce.
- Les cellules somatiques ou nourricières qui vont entourer les cellules germinales. Ces cellules constituent le blastème gonadique somatique leur origine exacte reste discutée. L'hypothèse la plus courante les fait provenir d'au moins trois sources : du mésonephros, du mésenchyme local, ainsi que de l'épithélium cœlomique. Il s'agit pour le testicule des cellules de soutien (Sertoli) et des cellules interstitielles (Leydig), et pour l'ovaire des cellules folliculaires et thécales.

Les cellules germinales primordiales (PGC) subissent une migration extra embryonnaire dans la paroi de la vésicule vitelline. Notamment suite à l'action conjuguée de trois facteurs : la plicature de l'embryon, des facteurs chimiotactiques et des mouvements amiboïdes, les PGC migrent à nouveau à l'intérieur de l'embryon, dans la paroi du tube digestif. Pour finalement

coloniser les crêtes génitales. Durant leur migration, qui s'effectue entre la 4e et la 6e semaine, ces cellules continuent à se multiplier par mitoses.

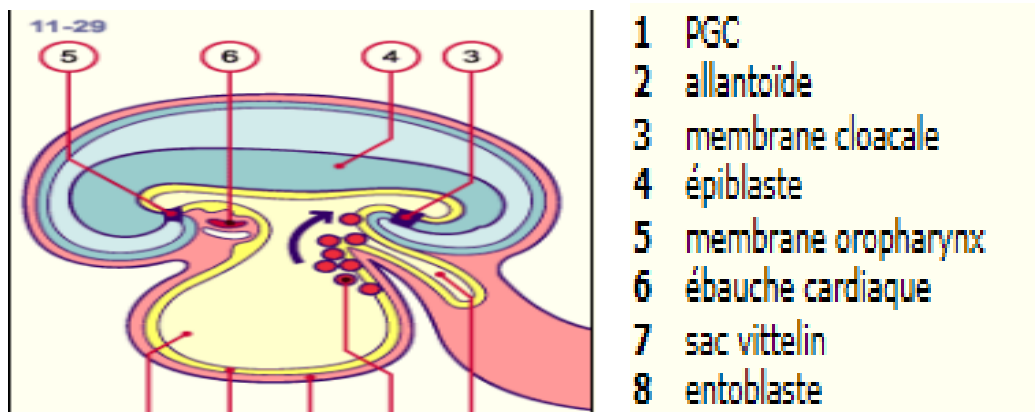


Figure15 : migration des PGC 4-6 semaines après leur migration extra-embryonnaire dans la paroi de la vésicule vitelline, les cellules germinales migrent jusqu'à la paroi du tube digestif.

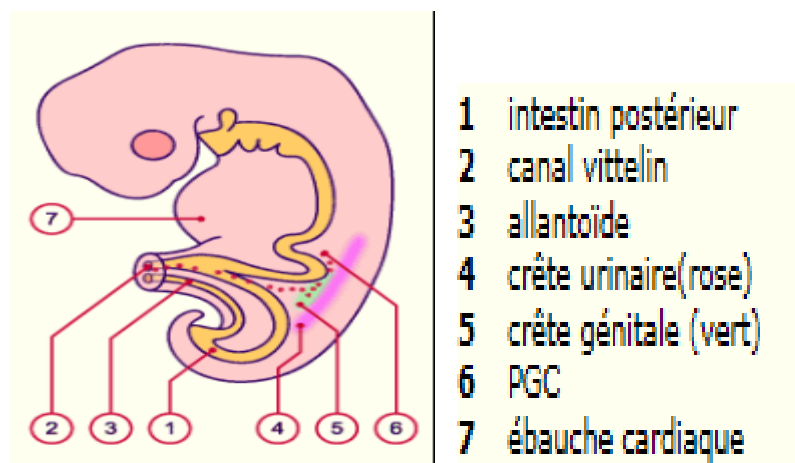


Figure16 : migration des PGC 4-6 semaines depuis le tube digestif en passant par le mésentère elles vont coloniser les crêtes génitales

La crête génitale s'étend, tout comme la crête méso néphrotique, depuis la région cardiaque jusque dans la région cloacale. Durant la période s'étendant entre la 4e et la 6e semaines, suite à la prolifération des cellules de l'épithélium cœlomique, la région moyenne de la

crête génitale va constituer l'ébauche génitale. Les PGC immigrantes pénètrent dans cet épithélium coelomique épaissi. L'ébauche gonadique indifférenciée est donc constituée d'un blastème de cellules d'origine hétérogène, dans lequel les PGC et ce blastème somatique local exècrent par la suite des effets inducteurs réciproques.

Le mésenchyme coelomique sous-jacent se met également à proliférer. Quant à l'épithélium coelomique il est maintenant pluristratifié et perd transitoirement sa membrane basale. Ils se forment des cordons sexuels qui entourent les PGC et s'insinuent en profondeur. On sait que dans le sexe masculin des cellules du mésonéphros participent à la formation de l'ébauche gonadique, il n'est cependant pas établi si tel est le cas dans l'ébauche gonadique féminine.

Jusqu'à la fin de la 6e semaine la gonade revêt le même aspect morphologique dans les deux sexes et les cordons sexuels, ainsi que les PGC sont présents tant au niveau des régions corticales que médullaires des futures gonades.

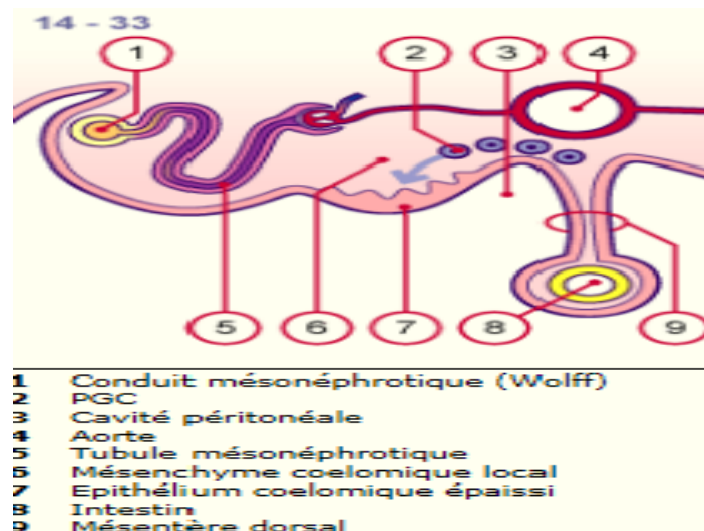


Figure17 : Gonade indifférenciée : les PGC envahissent les crêtes génitales. A ce stade les structures du mésonéphros sont en plein développement dans la crête mésonéphrotique.

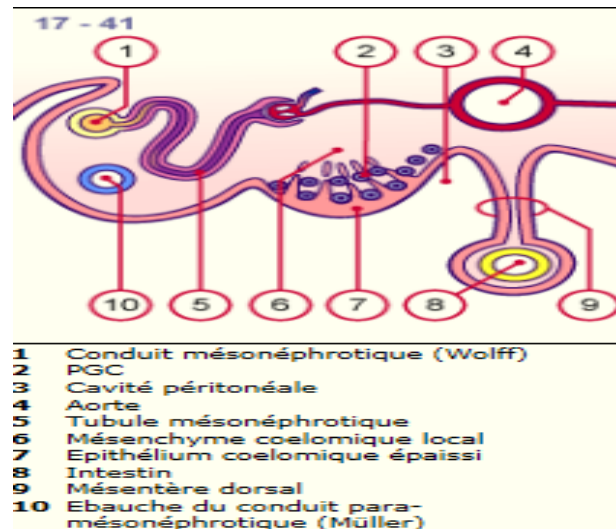


Figure18 : Gonade indifférenciée : Des cellules de l'épithélium coelomique épaissi quittent ce dernier et migrent en profondeur où elles forment avec les PGC et le mésenchyme local, les cordons sexuels. L'ébauche du conduit para-mésonéphrotique s'est maintenant également formée.

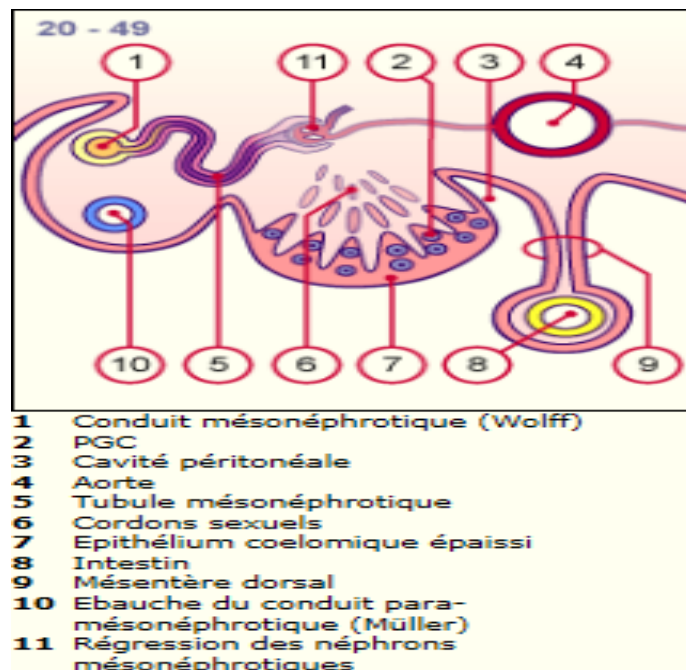


Figure19: Les cordons sexuels maintiennent leur contact avec l'épithélium coelomique périphérique. Les PGC se situent essentiellement dans la région corticale. Seuls quelques cordons isolés atteignent la médullaire.

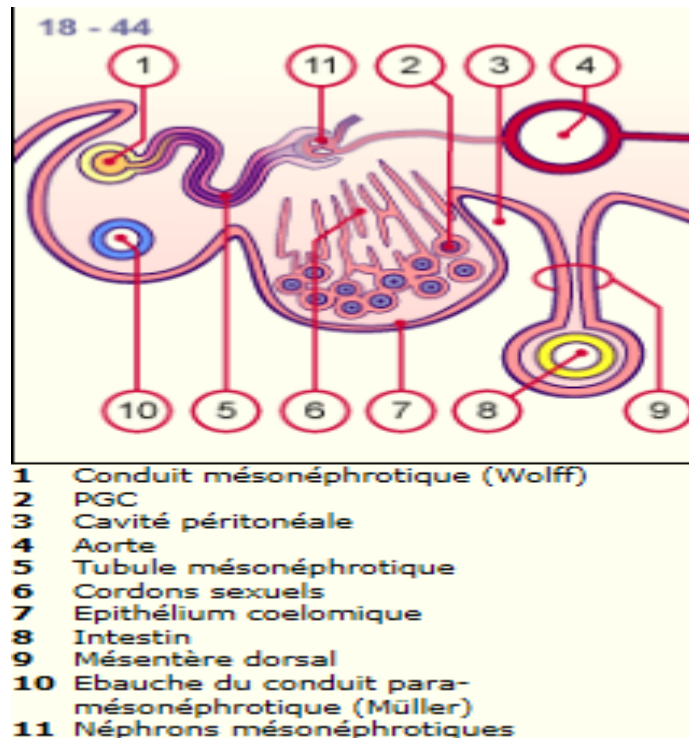


Figure 20: Les cordons sexuels vont donner naissance aux cordons testiculaires, qui sont constitués par des pro-spermatogonies serrées en paquets et par des cellules somatiques. Celles-ci proviennent de l'épithélium coelomique (cellules de soutien de Sertoli), du mésenchyme local et du mésonéphros. Les cordons testiculaires s'étendent jusque dans les régions profondes du testicule.

1-2. Voies génitales internes indifférenciés

Jusqu'à la 7e semaine les voies génitales sont représentées par deux systèmes de canaux pairs ayant le même aspect quelque soit le sexe.

Les canaux de Wolff et canaux mésonéphrotiques qui se développent sur le versant dorsal du cordon néphrogène, sous la forme de cordons cellulaires mésenchymateux initialement solides. Ils se dissocient du cordon néphrogène et se trouvent alors sous l'épithélium coelomique épaissi à cet endroit.

Les canaux de Müller qui se forment au pôle supérieur du mésonéphros par invagination en doigt de gant de l'épithélium coelomique. Cette dernière forme à sa partie supérieure un « entonnoir » ouvert dans la cavité coelomique (futures franges de trompes utérines).

Les canaux de Müller s'enfoncent dans le mésonéphros latéralement des canaux de Wolff et progressent en direction caudale. Sur la partie moyenne de leur trajet les canaux de Müller partagent leur membrane basale avec les canaux de Wolff. Au pôle inférieur du mésonéphros, le canal de Müller va croiser le canal de Wolff et se diriger vers la ligne médiane où il rencontre son homologue opposé auquel il s'acole entre la huitième et la douzième semaine. Une fusion a lieu à l'extrémité caudale des canaux, où le canal impair (formé de la réunion de deux canaux), butte sur le sinus urogénital sans toutefois s'y jeter. Il forme néanmoins une petite saillie à l'intérieur du sinus urogénital (SUG), le tubercule de Müller, de part et d'autre duquel s'abouchent les deux canaux de Wolff.

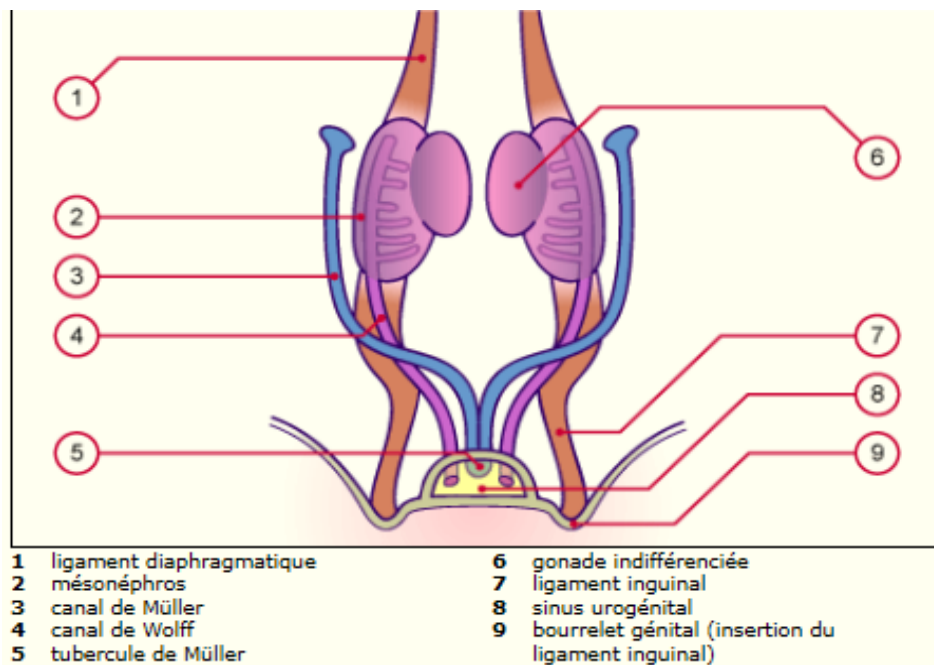


Figure 21 : Les voies génitales primitives indifférenciées sont représentées par deux systèmes de canaux pairs ayant le même aspect quelque soit le sexe.

1-3. Voies génitales externes indifférenciés

Au cours de la 3e semaine la membrane cloacale est étendue et affleure à la base du cordon ombilical. Suite à la formation de la paroi abdominale sous-ombilicale et à la prolifération de mésenchyme en provenance d'origines diverses, la membrane cloacale est repoussée en direction caudale au cours de la 4e semaine.

A la fin de la 5e semaine des renflements de chaque côté de la membrane cloacale se développent et forment les plis cloacaux. Ceux-ci se rejoignent à leur extrémité antérieure surélevée en formant un renflement le tubercule génital.

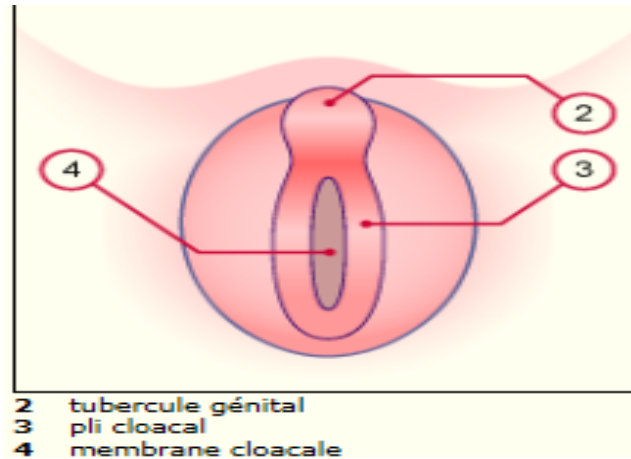


Figure22: la membrane cloacale est limitée par un tubercule, le futur tubercule génital, qui se poursuit vers l'arrière par les deux plis cloacaux.

Au cours de la 7e semaine le périnée partage la membrane cloacale en une membrane urogénitale (ventrale) et une membrane anale (dorsale). A partir de ce moment le pli cloacal situé face à la membrane urogénitale s'appelle le pli urogénital et la partie voisine de la membrane anale devient le pli anal.

Latéralement par rapport aux plis uro-génitaux et anaux apparaît une nouvelle paire de bourrelets, les bourrelets labiaux-scrotaux.

Comme nous l'avons vu la membrane urogénitale se rompt dans le courant de la 7e semaine faisant ainsi communiquer le sinus urogénital avec le liquide amniotique.

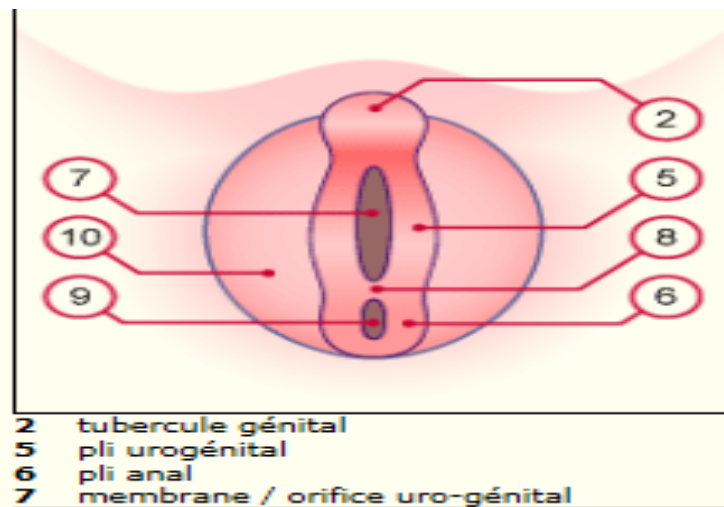


Figure23 : Organes génitaux externes indifférenciés, environ 7 semaines

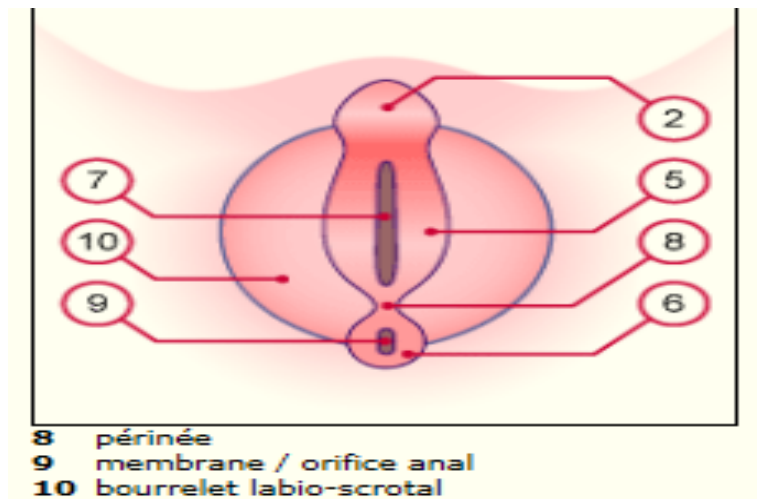


Figure24 : Organes génitaux externes indifférenciés, environ 9 semaines

Il est important de remarquer que l'aspect morphologique des organes génitaux externes est similaire dans les deux sexes jusqu'à la 9e semaine[6]

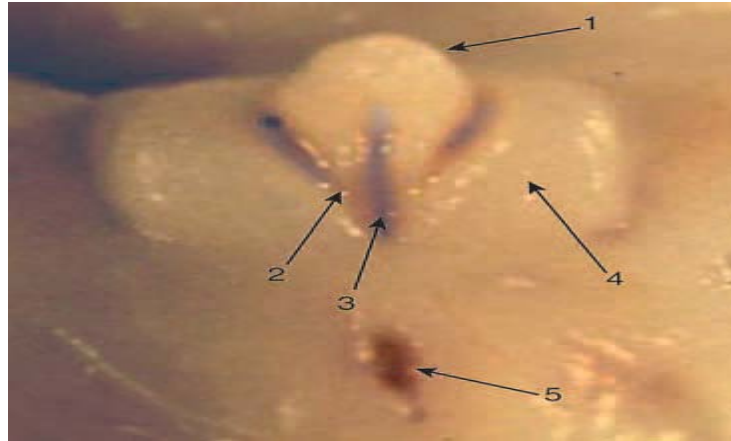


Figure 25 : Aspect indifférencié des organes génitaux externes à 8 semaines (10 semaines d'aménorrhée). On note la disparition de la membrane cloacale, emportée dans la croissance du mésenchyme du pôle caudal et l'isolement de la fossette anale. Le pôle caudal n'a pas régressé, il a grandi. Le tissu spongieux est sous les replis génitaux. 1. Bourgeon génital ; 2. replis génitaux ; 3. infundibulum ; 4. bourrelets génitaux ; 5. fossette anale.

2. Sexe génétique

Le sexe génétique XX ou XY de l'embryon est le premier stade de la différenciation sexuelle, établi dès la fécondation de l'ovocyte haploïde, porteur du chromosome X, par un spermatozoïde porteur d'un chromosome X ou Y[8]. L'équipement chromosomique du spermatozoïde fécondant détermine donc le sexe génétique du zygote. Le déterminisme sexuel XX/XY, où le sexe homogamétique est féminin et le sexe hétérogamétique masculin, conduit logiquement à admettre que le chromosome Y a un effet dominant dans le déterminisme masculin quel que soit le nombre de X présent [9].

Une vingtaine de gènes sont identifiés sur le chromosome Y, essentiellement constitué d'hétérochromatine. L'effet masculinisant du chromosome Y est lié au gène SRY (sex-determining region of the Y chromosome), localisé sur le bras court du chromosome Y, au niveau du locus nommé testis determining factor (TDF)[10].

Ce sexe génétique conditionne le sexe gonadique, c'est-à-dire détermine l'orientation gonadique en testicule lorsque le sexe génétique est XY, en ovaire lorsqu'il est XX[8].

3. Sexe gonadique

À partir de la 7ème, la différenciation en ovaire ou testicule serait en fonction du génome féminin ou masculin des cellules mésenchymateuses, et le destin des canaux de Müller et de Wolff dépendront du résultat de cette différenciation.

A ce stade, différents facteurs génétiques vont intervenir selon les gonosomes présents [11].

L'orientation masculine de la gonade indifférenciée est un phénomène précoce et rapide, alors que la différenciation féminine est plus tardive et lente[10].

3-1. La différenciation en testicule

La différenciation testiculaire débute vers la 7e semaine, par l'apparition autour des cellules germinales de cordon sexuel (ébauches des futurs tubes séminifères). Les cellules germinales se retrouvent ainsi à l'intérieur des cordons séminifères, enchâssées dans les cellules de Sertoli qui les isolent du milieu extérieur (barrière sang-spermatozoïdes). À ce stade, les cellules germinales se divisent activement, mais n'entrent pas en méiose. Entre les cordons séminifères, des cellules mésenchymateuses se différencient en cellules interstitielles de Leydig qui assurent la sécrétion endocrine du testicule. Parallèlement, une couche de tissu fibreux dense se forme à la surface de la gonade et constitue la capsule du testicule (albuginée). Pendant la vie fœtale, les cordons testiculaires sont pleins. À la puberté, ces cordons se creusent d'une lumière et se transforment en tubes séminifères. Les testicules se forment dans l'abdomen, puis migrent à partir de la fin du 3e mois vers le canal inguinal, qu'ils franchissent pour se loger dans les bourses où ils se trouvent normalement à la naissance[10].

3-2. Différenciation ovarienne

La différenciation ovarienne est marquée par la multiplication des cellules germinales (ou ovogonies) et la constitution d'un stock non renouvelable d'ovocytes de premier ordre, qui amorcent la première division de la méiose (M1). Au 7e mois, tous les ovocytes de premier ordre sont en prophase de M1 où se produit le blocage de la première division méiotique. Le blocage

de la méiose coïncide avec l'isolement des ovocytes dans des follicules ovariens, par les cellules folliculaires, d'origine mésenchymateuse. À partir de la puberté la méiose reprend selon un rythme cyclique. La plupart des follicules ovarienne dégénèrent (atrésie). Les ovaires conservent leur épithélium de surface qui se perce au moment de l'ovulation et permet la libération de l'ovocyte dans la cavité abdominale. L'ovaire, primitivement situé dans la région lombaire, migre également vers le petit bassin.

Les gonades différenciées sécrètent des hormones sexuelles. Les androgènes (testostérone) sécrétés par les cellules interstitielles de Leydig du testicule fœtal et le facteur antimüllérien (sécrété par les cellules de Sertoli) ont un effet masculinisant. Selon les cellules cibles, c'est la testostérone ou ses dérivés qui vont être déterminants. Au niveau du sinus urogénital et des organes génitaux externes, la testostérone se comporte comme une pro hormone et doit être convertie en dihydrotestostérone (DHT) par une 5 α -réductase, dont il existe deux types (le type 2 est exprimé dans l'appareil génital). Ainsi, un déficit en 5 α -réductase de type 2 est responsable d'une masculinisation incomplète. Les androgènes agissent au niveau des cellules cibles comme facteur de transcription, grâce à un récepteur cytoplasmique spécifique. Le gène du récepteur cytoplasmique des androgènes est localisé sur le chromosome X, sa mutation est responsable de l'insensibilité aux androgènes (syndrome des testicules féminisants). Le facteur antimüllérien (glycoprotéine avec une partie analogue au TGF- β et à l'inhibine), permet la régression des canaux de Müller. Bien que les ébauches ovariennes produisent des estrogènes, les ovaires ne sont pas indispensables à la féminisation. [10]

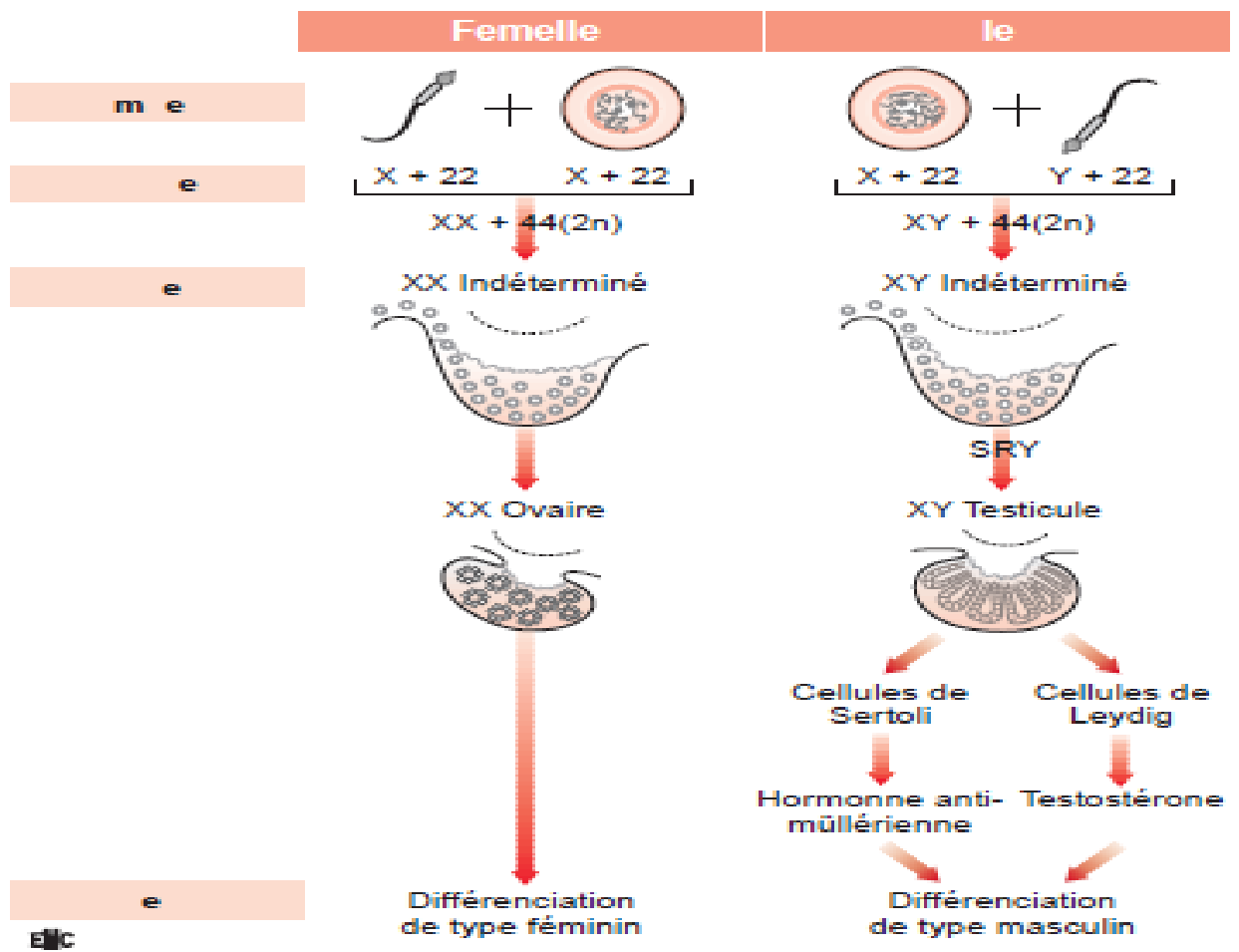


Figure 26: Détermination gonadique et organogenèse gonadique dans chacun des deux sexes.[8]

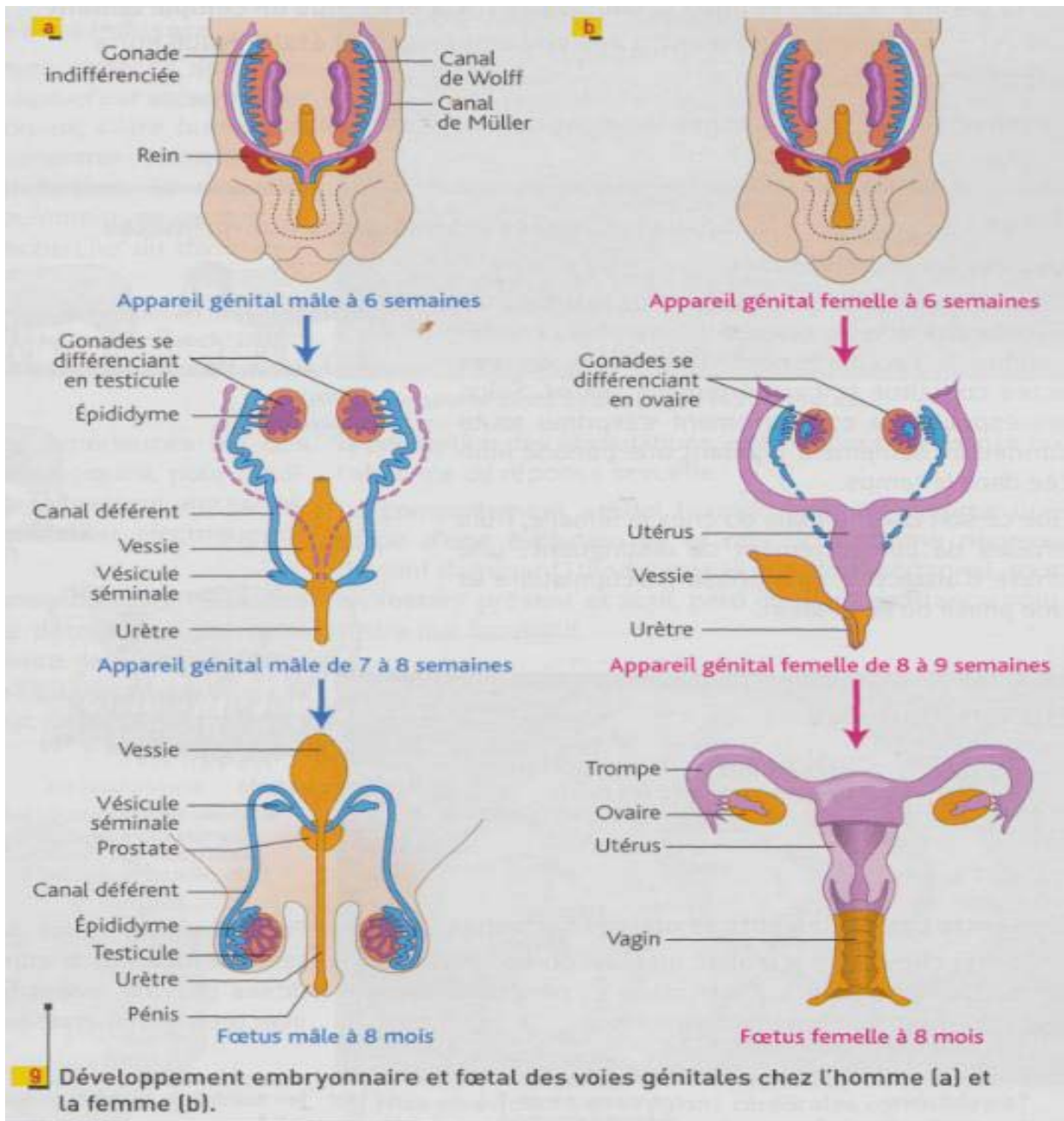


Figure27 : Différenciation de la gonade indifférenciée en testicules ou ovaires

4. Sexe gonophorique

Après la détermination gonadique (50e–60e jour de gestation) peut commencer la différenciation sexuelle du tractus génital. Les conduits génitaux s'édifient à partir des canaux de Wolff et de Müller, alors que les organes génitaux externes dérivent du sinus urogénital, du tubercule génital, des plis et bourrelets génitaux. Les travaux de Jost ont suggéré le rôle fondamental du testicule fœtal dans l'établissement des structures mâles alors que durant la même période, l'ovaire lui, n'est pas nécessaire à la différenciation du tractus génital dans le sens féminin[12].

4-1. Voie masculine

Chez l'embryon porteur de testicule : le canal de Müller s'atrophie. Très vite, le canal de Wolff, qui déjà chez l'embryon de 30 jours a atteint l'extrémité caudale et le sinus urogénital dans lequel il s'ouvre, va se développer : sa partie supérieure, connexe du testicule, forme l'épididyme, la partie moyenne devient le canal déférent, la partie terminale se transforme en vésicules séminales. Dans le même temps, la prostate se développe à partir de bourgeons endodermiques situés dans la paroi de l'urètre primitif. Le sinus urogénital fournit la partie antérieure de l'urètre et les glandes de Cooper. Le tubercule génital se différencie pour donner le pénis et les corps caverneux, les bourrelets génitaux fusionnent sur la ligne médiane pour constituer le scrotum et le raphé[8](fig.28).

4-2. Voie féminine

Chez l'embryon porteur d'ovaire : le canal de Müller forme les trompes, l'utérus, et la partie supérieure du vagin ; le canal de Wolff régresse, le sinus urogénital devient le vestibule avec les glandes de Bartholin, le tubercule génital devient le clitoris, les plis génitaux restent séparés en « petites lèvres », les bourrelets forment les grandes lèvres [8] (fig.28).

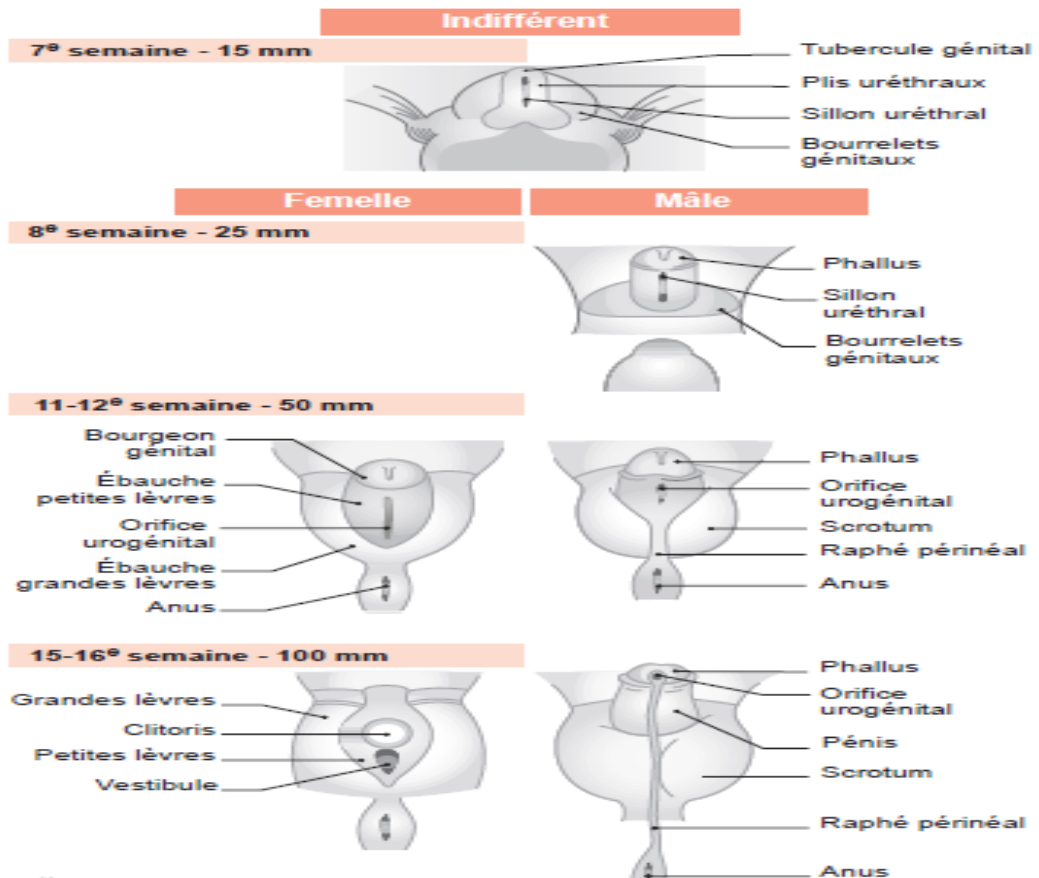


Figure28 : Aspects morphologiques de la différenciation sexuelle des organes génitaux externes dans les deux sexes.[8]

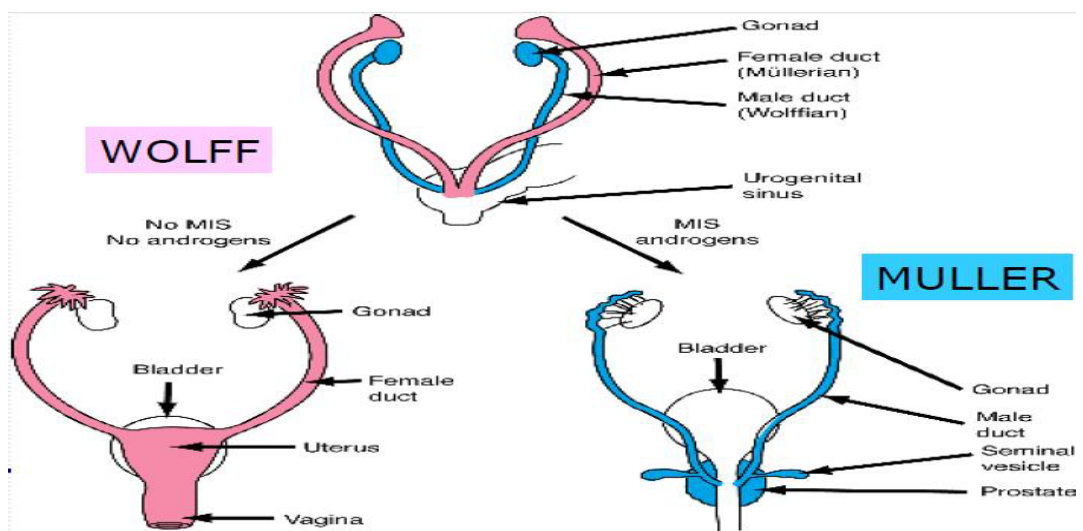


Figure29 : Différenciation du tractus génital interne dans les deux sexes [1]

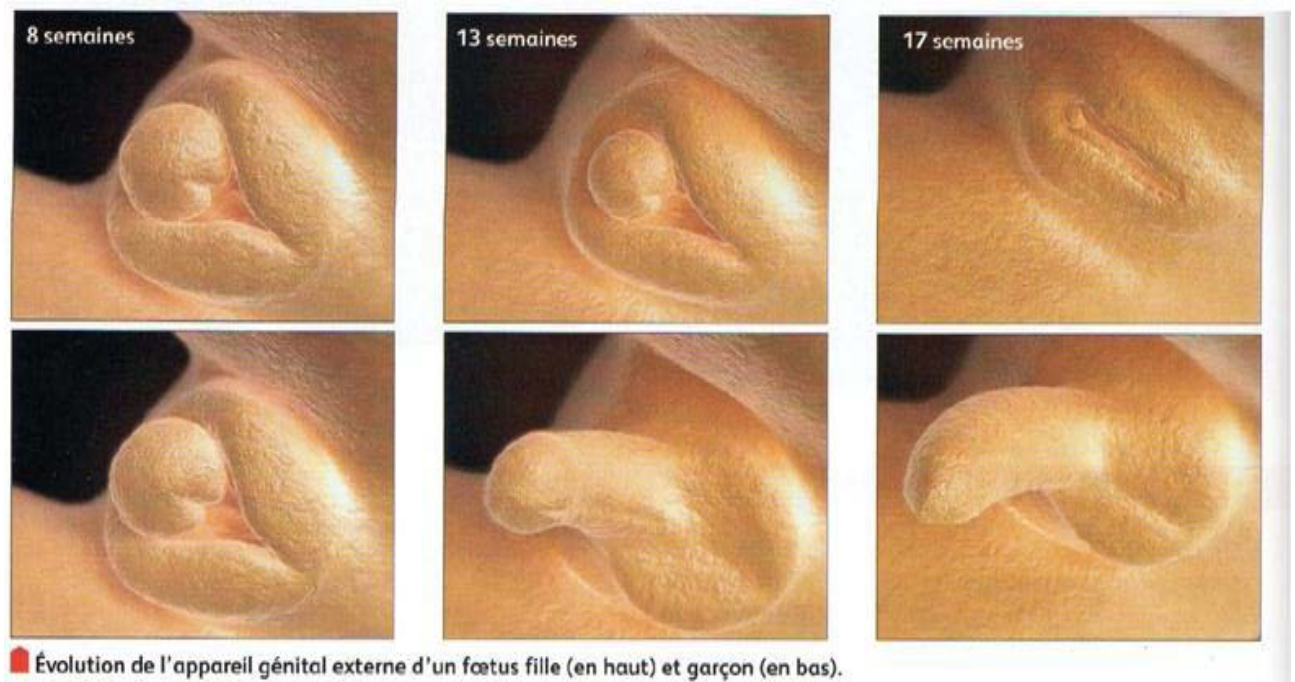


Figure30 : Les étapes de la différenciation des voies génitales externe

V. Différenciation sexuelle

1. Définition

La différenciation sexuelle fœtale est un processus qui dépend d'un ensemble de signaux cellulaires et hormonaux qui interagissent entre eux, dans un ordre précis pour contribuer à la mise en place de l'appareil génital et à l'établissement d'un phénotype masculin ou féminin [13] On distingue deux notions majeures :

- La détermination sexuelle qui permet l'engagement de l'ébauche gonadique (ou crête génitale) dans une voie de développement conduisant à la formation d'un testicule ou d'un ovaire, constituant ainsi le sexe gonadique.
- La différenciation sexuelle proprement dite qui est le processus permettant le développement du tractus génital et organes génitaux externes appropriés, en réponse à des signaux hormonaux constituant alors le sexe phénotypique

Ce phénomène a beaucoup bénéficié du développement des technologies de la biologie moléculaire. La première étape fut celle de la découverte du gène SRY localisé sur le chromosome Y qui a le rôle d'initiateur des stades précoces du déterminisme testiculaire. Cependant, de nombreux autres gènes autosomiques, interviennent dans la formation normale du testicule mais la cascade d'activation génique est encore loin d'être totalement élucidée [14]

2. Données physiologiques

L'embryon mâle et femelle sont indiscernables avant le quarante deuxième jour de gestation. Puis l'information portée par la composition chromosomique est traduite en sexe gonadique. Ainsi en présence du chromosome Y la croissance gonadique est accélérée.

L'étude au microscope électronique montre la différenciation des cellules de Sertoli à partir de cellules d'origine somatique.

L'association des cellules de Sertoli avec les cellules germinales initiera la formation des tubules séminifères au sein desquels la spermatogenèse prendra place, ainsi le testicule est formé.

En l'absence du chromosome Y, le développement sera plus lent, les cellules germinales continuent à se diviser, puis s'arrêtent en cours de prophase pour former des ovocytes. Chacun d'entre eux s'entoure d'une couche de cellules granuleuses, la gonade est devenue ainsi un ovaire [15]

3. Données génétiques

Le recours aux techniques de biologie moléculaire a permis de définir le rôle joué dans la détermination du sexe mâle par le chromosome Y. On sait depuis longtemps que l'organogenèse testiculaire est sous le contrôle d'un gène porté par le chromosome Y appelé TDF (testis determining factor) [8].

En l'absence de TDF, le développement ovarien se met en place et le phénotype femelle est obtenu.

La première approche pour l'identification de TDF a été la recherche d'une protéine dont l'expression serait spécifique aux sujets mâles [16]

Ce gène TDF a été localisé sur le bras court du chromosome Y de la région pseudo-autosomale [43]. La présence de ce chromosome et ceci quelque soit le nombre de chromosome X, sera toujours associée à un phénotype mâle. Par contre, les individus de constitution XX ou XXX seront eux femmes.

L'exception est faite pour les cas de femme XY (1/150000) et homme XX (1/20000) et qui est due à des crossing-over qui engendrent le transfert du matériel génomique spécifique du chromosome Y sur X et réciproquement du X sur l'Y. Aussi la plupart des hommes XX sont le produit de tels échanges et sont donc porteurs de séquences dérivées du chromosome Y et incluant la fonction TDF.

4. Différent candidats pour TDF

La première approche pour l'identification de TDF a été la recherche d'une protéine dont l'origine serait aux sujets mâles. [17]

Chronologiquement, trois derniers candidats furent : l'antigène H-Y, le gène ZFY et enfin le gène SRY.

4-1 L'antigène H-Y :

Les mâles expriment un antigène de surface spécifique ou H-Y qui fut reconnu à l'origine par le rejet de greffes de peau lorsque ces dernières étaient réalisées à partir d'un donneur mâle pour une receveuse femelle.

D'autres données génétiques attribuèrent un rôle à H-Y dans l'expression du phénotype mâle.[18]

4-2. ZFY :

La taille variable des séquences dérivées du chromosome Y et présentes chez les individus XX, permet de localiser le gène TDF à la région du chromosome Y commune à tous ces individus. Cette région est proximale à la frontière pseudo autosomique de ce chromosome.

En 1987, un homme XX fut décrit avec seulement 280 Kb de séquences d'ADN dérivées du chromosome Y. De plus de ces 280 Kb, seules 140 Kb furent trouvées déletées chez une femme XY.

Dans cette portion, un gène ZFY fut cloné et sa conservation sur tous les chromosomes Y des mammifères euthériens testées fut attribuer à ZFY un rôle dans la détermination du sexe, puis cette hypothèse a été remise en question par la découverte de 4 individus 46/ XX porteurs de tissu testiculaire.

L'étude plus approfondie de ces quatre individus 46/XX porteurs de tissu testiculaire a montré une fraction de 35 Kb de matériel Y dans leur génome et qui serait responsable de la différenciation testiculaire des gonades primitives chez ces patients [15].

4-3. La notion du gène SRY

La séquence de 35 Kb préalablement définie est localisée, chez l'homme normal 46/ XY, au niveau de la région pseudo-autosomique du chromosome Y qui est dénommée gène SRY (Fig.29 et30).

Le rôle de ce gène est démontré et approuvé par plusieurs chercheurs :

- Le gène SRY se situe dans un fragment de 35 Kb d'ADN localisé dans la partie terminale du bras court du chromosome Y, considérée comme la région minimale permettant une réversion du sexe [19,20].
- Les ARN messagers de SRY murins sont détectées au niveau de la gonade fœtale de souris au moment précis où une différenciation testiculaire peut-être observée :

L'expression de SRY chez l'homme au cours de la phase fœtale, n'a pas été analysée [20, 21,22].

- L'étude de 25 femmes XY présentant une dysgénésie gonadique a permis la découverte de quatre mutations ponctuelles de novo dans la phase ouverte de lecture du gène SRY.

En plus, l'histologie des gonades de ces patients révélait chez les individus mutés dans SRY la présence d'un stroma ovarien, alors que chez la plupart des femmes 46/ XY, sans mutation apparente de ce gène, il était possible d'observer des tubules plus ou moins mûrs, premier signe de la différenciation testiculaire.

- L'argument le plus fort a été apporté par des expériences de transgénèse, introduisant un fragment de 14 Kb d'ADN contenant le gène SRY murin dans des embryons de souris de caryotype XX. L'expression de la transgénèse SRY murin a induit une réversion du sexe et un développement dans le sens mâle de ces souris [20].

Actuellement, le rôle de SRY est mis en évidence. Il est établi que SRY est bien le signal primaire du déterminisme du sexe.

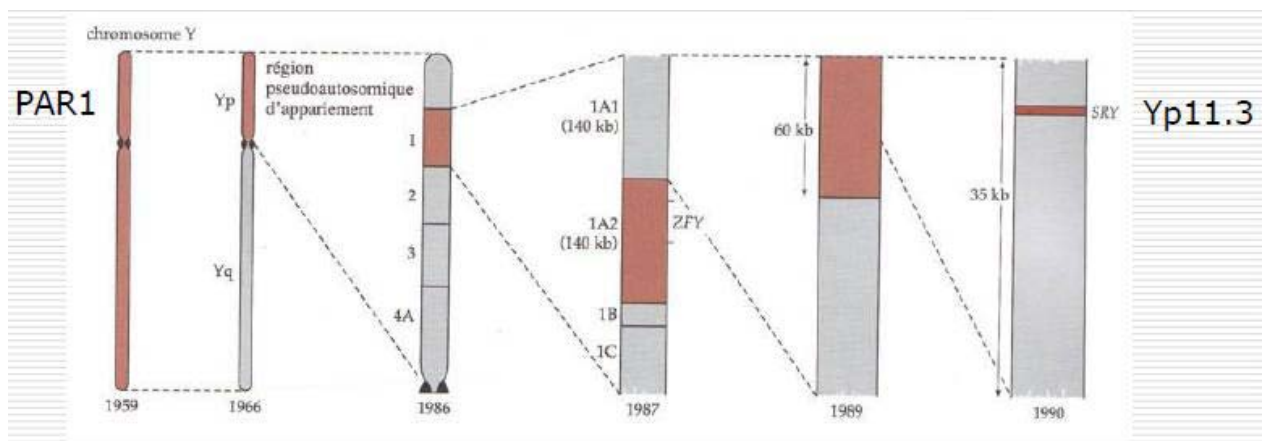


Figure 31 : Découverte du gène SRY à travers les années.

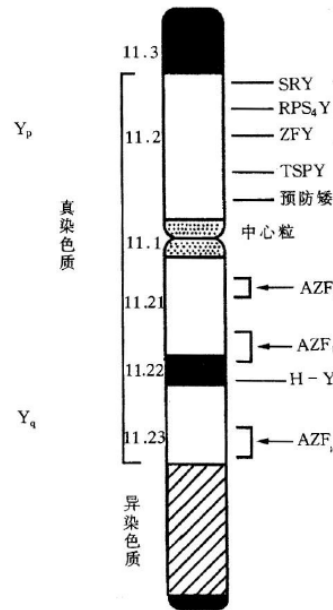


Figure32: Cartographie de la région déterminant le sexe mâle à l'extrémité du bras court du chromosome Y.

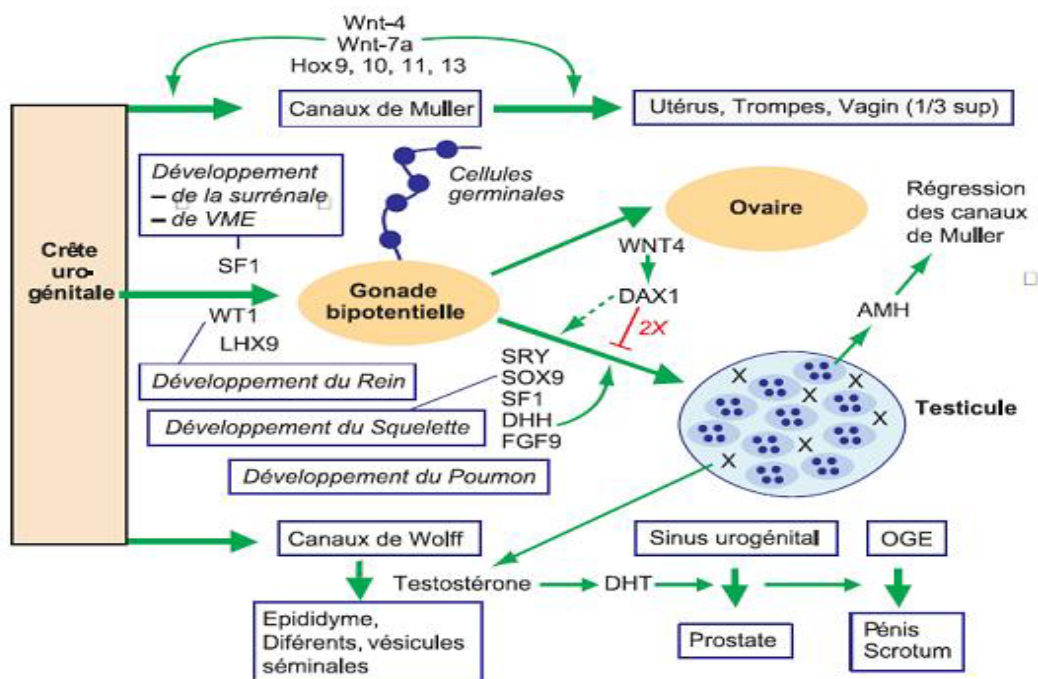


Figure33 : Facteurs génétiques contrôlant la différenciation sexuelle.

5. La différenciation sexuelle : (facteurs hormonaux)

5-1. Chez l'homme :

La présence du testicule est essentielle pour la différenciation phénotypique dans le sens masculin. Le testicule va intervenir selon deux mécanismes :

- L'hormone antimüllérienne AMH sécrétée par les cellules de Sertoli va provoquer la régression des canaux de Müller.
- La testostérone sécrétée par les cellules de Leydig va être responsable de la différenciation masculine des canaux de Wolff et du Sinus uro-génital.

L'AMH est une glycoprotéine dont la sécrétion apparaît très tôt.

Dès la différenciation des cellules de Sertoli et avant celle des cellules de Leydig dont elle influence peut-être la différenciation, elle déclenche la régression mullérienne dans le sens cranio-caudal. L'activité anti mullérienne est maximale à la huitième semaine de gestation puis décline ensuite et est très basse à la naissance.

La sensibilité des canaux de Müller à l'AMH est un phénomène transitoire (8^{ème} semaine) qui disparaît ensuite. Mais la régression des canaux, une fois entamée, est irréversible.

La sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig est plus tardive, elle atteint un maximum chez l'embryon entre la 11^{ème} et 17^{ème} semaine puis décline ensuite.

La différenciation masculine des canaux de Wolff et des organes génitaux externes (OGE) est contemporaine de cette sécrétion. Cette dernière est indépendante de l'hypophyse fœtale et stimulée par l'HCG.

La testostérone agit sur les tissus cibles par l'intervention d'un récepteur nucléaire, le sinus uro-génital contient avant la période de sécrétion testiculaire une enzyme, la 5 α réductase, qui transforme la testostérone en dihydrotestostérone (DHT), et c'est la DHT qui se lie au récepteur et qui va induire la différenciation des OGE. [25] (figure 34)

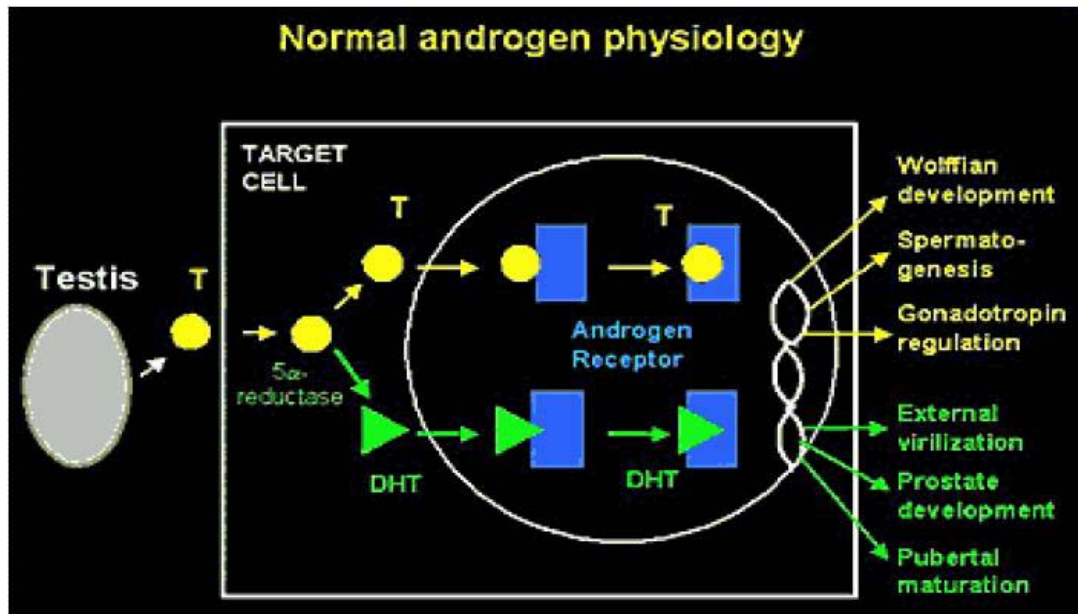


Figure 34 : Action de la testostérone sur les tissus cibles [23].

Par contre, les canaux de Wolff qui en se développant vont former, l'épididyme, les canaux déférents et les vésicules séminales, ne contiennent pas la 5α réductase au moment de cette différenciation qui sera donc induite par la testostérone elle-même. [16-26].

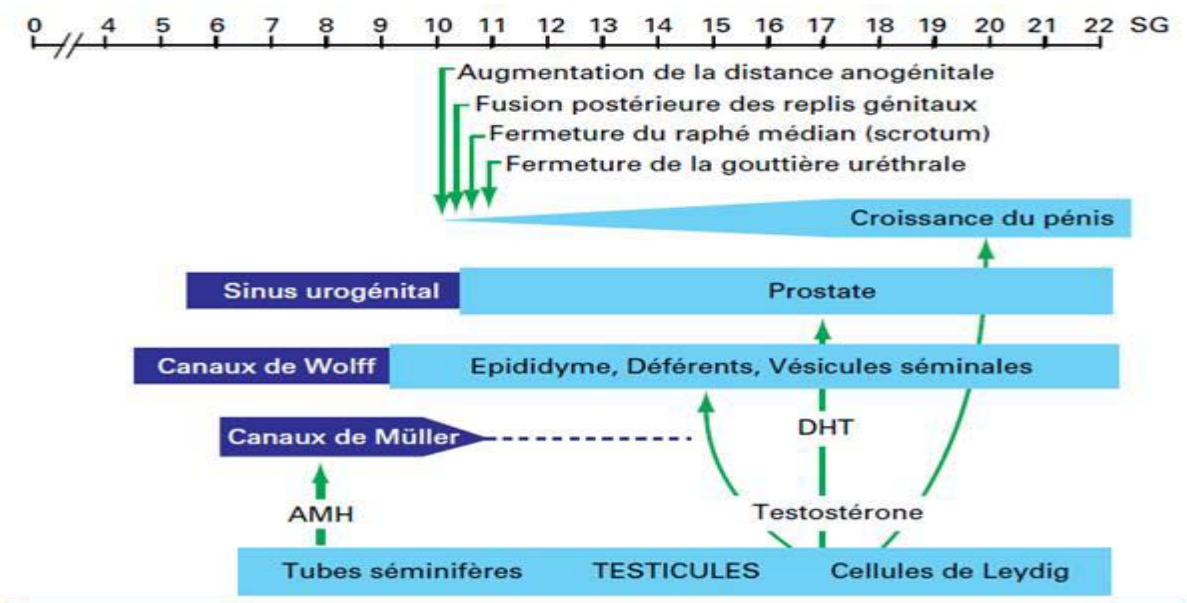


Figure 35 : Différenciation masculine en fonction de l'âge gestationnel [27].

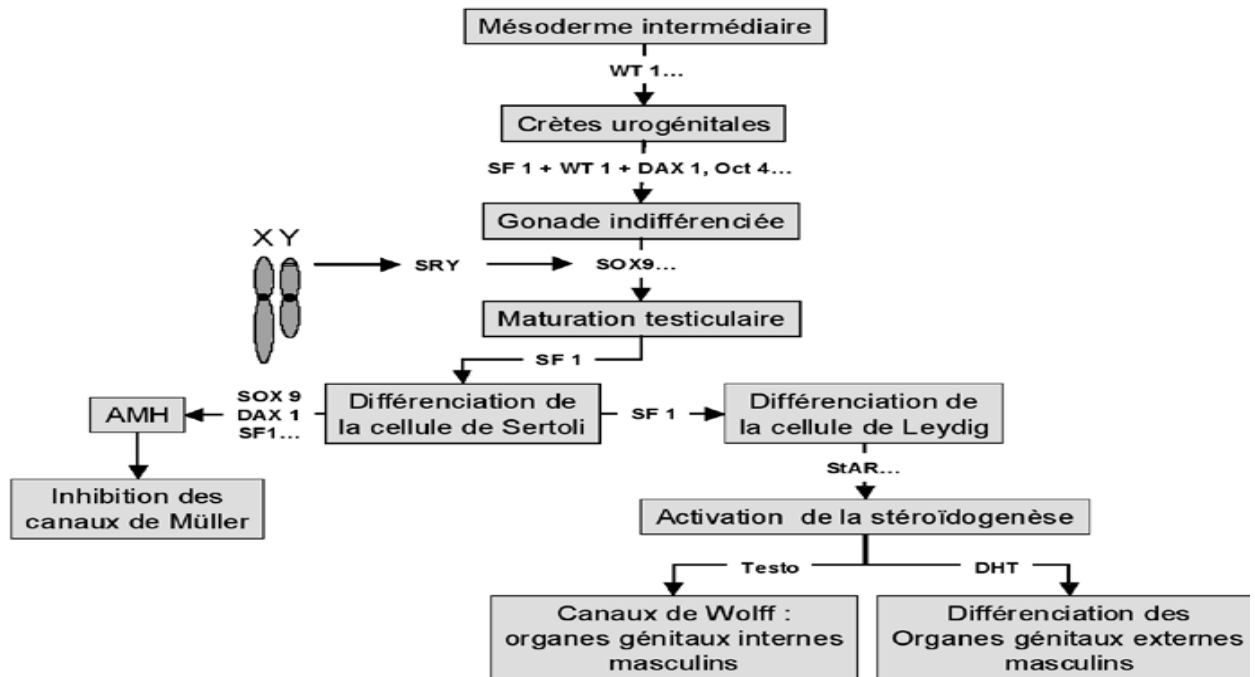


Figure 36: Régulation génétique et hormonale de la différenciation masculine. [29, 28,30]

5-2. Chez la femme :

En l'absence de déterminant testiculaire (TDF), la gonade indifférenciée donnera un ovaire. En l'absence de toute influence testiculaire, le phénotype est féminin.

La fonction endocrine de l'ovaire apparaît dès la 8ème semaine avant même la différenciation histologique. Elle repose sur la synthèse d'œstradiol par aromatisation des dérivés androgéniques au niveau de la thèque interne.

Ainsi, la fonction endocrine semble –t– elle être également contrôlée par des facteurs gonadiques intrinsèques. Le rôle de l'œstradiol vis à vis de la différenciation testiculaire est, à ce jour, inconnu.

L'ovaire contient des ovogonies qui vont subir une succession de développement pour donner des follicules ovariens vers la vingtième semaine de gestation. Les dérivés Mullériens vont persister et se développer en utérus, trompes de Fallope, col cervical et vagin.

Les facteurs hormonaux intervenant dans la différenciation sexuelle sont multiples et variés. Leurs mécanismes d'action ne sont pas toujours clairement élucidés. [24].

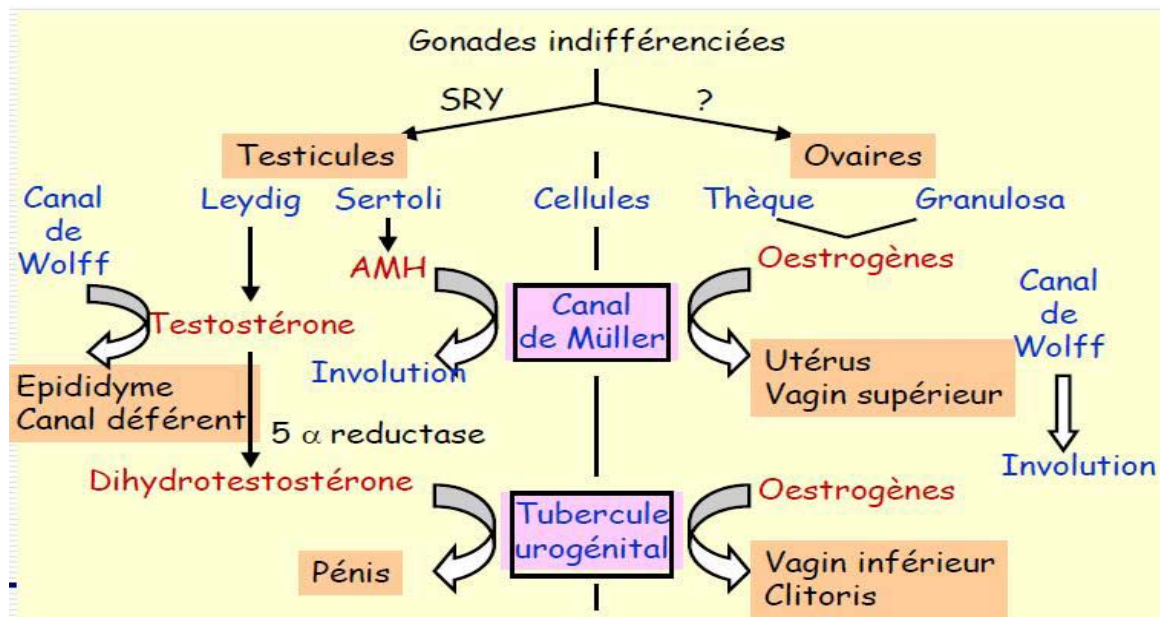


Figure37 : Facteurs hormonaux contrôlant la différenciation sexuelle. [23]

VI. Classification des états intersexuels

Après avoir illustré le déroulement du processus physiologique de la différenciation sexuelle ainsi que le système complexe qui le contrôle, on peut facilement comprendre l'étiologie et le mécanisme et donc, le phénotype des différents troubles pouvant survenir à chacune des étapes du développement sexuel.

Dans un premier temps, toute apparence génitale ambiguë désignée, pendant des années, par le vocable "inter sexe" est classée par l'équipe médicale sous l'un des termes "hermaphrodisme", "pseudohermaphrodisme masculin" ou "pseudohermaphrodisme féminin".

Ceci constituait une source de malaise aux patients et à leur famille. En 2005, Dergeer et ses collègues ont proposé le remplacement du mot "intersexe" par le terme "troubles de différenciation sexuelle" résumé par l'abréviation "DSD" provenant du mot anglais "disorders of sex development".

Cette proposition a été pris en considération en Novembre 2005 lors de la réunion du consensus de Chicago, qui a remplacé les anciens termes par une nouvelle terminologie constituée de l'abréviation DSD avec un préfixe basé sur le caryotype (tableau V). Ainsi, la problématique de nomenclature a été résolue, ce qui a permet une large acceptation par le publique.

Tableau V: Nomenclature traditionnelle et nouvelle des troubles de différenciation sexuelle.

Previous	Proposed
Intersex	Disorders of sex development (DSDs)
Male pseudohermaphrodite	46,XY DSD
Undervirilization of an XY male	
Undermasculinization of an XY male	
Female pseudohermaphrodite	46,XX DSD
Overvirilization of an XX female	
Masculinization of an XX female	
True hermaphrodite	Ovotesticular DSD
XX male or XX sex reversal	46,XX testicular DSD
XY sex reversal	46,XY complete gonadal dysgenesis

Cependant, le groupe consensus n'a pas spécifié les conditions qui définissent précisément l'appartenance à chacune de ces catégories, ainsi plusieurs classifications ont été proposées par la suite, notamment, celle suggérée par Hughes et coll. (Tableau VI), celle d'Ian A. Aaronson et coll. et celle de M. Barbaro et coll. qui répartit les troubles de différenciation sexuelle en DSD gonadique et DSD poste-gonadique.

Chaque classification se base sur une certaine logique, aucune d'entre elles n'est parfaite tant que la génétique moléculaire apporte continuellement du nouveau.

De notre côté, on va adopter le model de classification suggérée par Hughes et coll. (tableau VI) Qui, d'une part, prend en considération la nouvelle nomenclature, et d'autre part, classe les troubles de différenciation sexuelle selon le caryotype en classe de 46,XY DSD ou troubles de différenciation sexuelle 46,XY, classe de 46,XX DSD ou troubles de différenciation

sexuelle 46,XX, alors que les troubles du sexe chromosomique regroupant les 45,X; 47,XXY et différents mosaïsmes sont classés à part.[31,32]

Tableau VI : Classification des troubles de différenciation sexuelle selon Hughes.

Table An example of a DSD classification		
Sex chromosome DSD	46,XY DSD	46,XX DSD
A: 45,X (Turner Syndrome and variants)	A: Disorders of gonadal (testicular) development 1. Complete gonadal dysgenesis (Swyer syndrome) 2. Partial gonadal dysgenesis 3. Gonadal regression 4. Ovotesticular DSD	A: Disorders of gonadal (ovarian) development 1. Ovotesticular DSD 2. Testicular DSD (e.g. SRY+), 3. Gonadal dysgenesis
B: 47,XXY (Klinefelter Syndrome and variants)	B: Disorders in androgen synthesis or action 1. Androgen biosynthesis defect (e.g. 17-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency, 5 α reductase deficiency, StAR mutations) 2. Defect in androgen action 3. LH receptor defects (e.g. Leydig cell hypoplasia, aplasia) 4. Disorders of AMH and AMH receptor (Persistent Mullerian Duct Syndrome)	B: Androgen excess 1. Fetal (e.g. 21 hydroxylase deficiency, 11 hydroxylase deficiency) 2. Fetoplacental (aromatase deficiency, ROP) 3. Maternal (tuteoma, exogenous, etc.)
C: 45,X/46,XY (mixed gonadal dysgenesis, ovotesticular DSD)	C: Other (e.g. severe hypospadias, cloacal extrophy)	C: Other (e.g. cloacal extrophy, vaginal atresia, MURCS, other syndromes)
D: 46,XX/46,XY (chimeric, ovotesticular DSD)		

VII. Epidémiologie

1. Le motif de consultation

Dans notre série, le motif de consultation était un hirsutisme chez une patiente, une ADS chez 6 patientes.

Selon Amri [33], sur 36 cas d'anomalies 46, XX DSD, le motif de consultation est une ADS chez 10 patientes, allant du stade I au stade V de Prader ; une DHA ayant entraîné un état de choc chez 6 patientes et un dépistage néonatal chez 2 autres enfants.

Selon Sallahi [34], le motif de consultation est une ADS chez 4 patientes, et une DHA chez 1 patiente.

Selon Alaoui [35], le motif de consultation est une ADS chez 3 patientes, et une DHA chez 3 patiente.

Tableau VII : Motif de consultation selon différentes séries

Auteur	Motif de consultation
	ADS
Amri	28%
Sallahi	80%
Alaoui [35]	33,5%
Diakite[96]	60%
Notre série	85,71%

L'ADS est le motif de consultation le plus fréquente dans les anomalies 46, XX DSD.
Le taux de l'ADS dans notre série reste élevé par rapport aux autres séries.

2. L'âge de diagnostic

L'âge du diagnostic dans notre série est très variable allant de 5 ans à 25 ans avec une moyenne de 17,71 ans. Dans 2 cas soit 28,57%, le diagnostic est porté entre 5ans et 6ans, 5 cas soit 71,42% après 20 ans.

Selon Sallahi [34], l'âge moyen de diagnostic est de 7 mois.

Selon Amri [33], l'âge moyen de diagnostic est de 20 mois.

Selon Alaoui [35], l'âge moyen de diagnostic est de 78 mois.

Selon Hesbellaoui [94], l'âge moyen de diagnostic est de 22 ans.

Tableau VIII : Age moyen de diagnostic selon différentes séries.

Auteur	Age de diagnostique
Amri	20 mois
Sallahi	7 mois
Alaoui	78 mois
Hasbellaoui	22 ans
Notre série	17,71 ans

L'âge moyen de diagnostic est très différent d'une série à une autre.

On constate donc que dans notre série, le diagnostic est porté tardivement par rapport aux autres séries

2. Le sexe d'élevage

Le sexe d'élevage dans notre série est féminin chez tous nos patientes, soit 100%. Ceci est différent de la série de Sallahi [34], selon laquelle le sexe d'élevage est féminin chez 60% des patientes, et masculin chez 40%.

3. La consanguinité

Dans notre série, le taux de consanguinité est de 57,14%. Ce taux est inférieur à celui de Sallahi [34] :80%, et celui de Amri [33] :78%.

Le taux de consanguinité est très élevé dans les différentes séries.

VIII. Etude clinique et para clinique

1. Circonstances de découverte :[36,37]

Une anomalie de la différenciation sexuelle (ADS) doit être évoquée :

- En période anténatales :
 - Découverte fortuite devant un caryotype discordant avec l'aspect des OGE à l'échographie.
 - Dans le cadre de syndromes malformatifs associés à l'intersexualité.
- Chez un nouveau-né devant :
 - Une hypertrophie isolée du clitoris. (Figure38)
 - Des organes génitaux externes féminins avec présence d'une masse uni ou bilatérale dans les grandes lèvres ou les canaux inguinaux, pouvant faire suspecter la présence de testicules.
 - Un orifice vaginal non visible ou fusion postérieure des bourrelets génitaux (grandes lèvres).
 - Une cryptorchidie bilatérale avec testicules non palpés.
 - Un hypospadias postérieur chez un enfant ayant l'aspect d'un garçon.
 - Un hypospadias, même peu sévère, avec une verge petite (< 2 cm) et/ou une cryptorchidie, et/ou une anomalie d'implantation du scrotum.
 - Un aspect clairement « indéterminé » des organes génitaux.
 - Une histoire familiale d'anomalie du développement sexuel.
- Chez l'enfant plus grand, voire chez l'adulte (Figure39)
 - En cas de puberté hétérosexuelle.
 - Chez une fille présentant une hernie bilatérale des ovaires (testicule féminisant).

- Découverte fortuite d'un utérus chez un homme.
- En cas de cryptorchidie, diagnostic possible d'une hyperplasie congénitale des surrénales virilisée stade V.
- Chez un hypospade avec micropénis et cryptorchidie.



Figure38 : hypertrophie isolée du clitoris [Iconographie du service de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Marrakech].



Figure39 :Accélération prématurée de la croissance avec une pseudo puberté précoce et une virilisation des organes génitaux externes [Iconographie du service de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Marrakech].

2. Examen Clinique :

Un examen clinique attentif aura surtout l'intérêt de définir l'importance de l'ambiguïté sexuelle, de savoir s'il existe des gonades, et si l'anomalie génitale s'inscrit dans un contexte malformatif. La présence d'ambiguïté sexuelle dans la famille ou de perte de sel néonatale devra être également précisée. [38]

2-1. Chez le nouveau-né et dans l'enfance :

L'examen clinique initial repose sur l'examen :

- Du bourgeon génital (pénis chez le garçon, clitoris chez la fille).
- Des bourrelets génitaux (bourses et scrotum chez le garçon, grandes lèvres chez la fille).
- Et du sinus uro-génital (fermé chez le garçon, ouvert chez la fille).

Ces trois composants des OGE sont particuliers et évoquent des organes génitaux indifférenciés.

a. Bourgeon génital

Dans toutes anomalies de différenciation sexuelle, le bourgeon génital présente une couture qui siège sur les corps caverneux et un capuchon ou tablier préputial dorsal qui le recouvre, plus ou moins hypertrophique par rapport à la taille du bourgeon lui-même (Fig.40).

La taille du bourgeon génital et plus particulièrement des corps caverneux est un paramètre important qu'il faut noter en mesurant la longueur (dorsale et ventrale) et la largeur. L'orifice urétral est implanté, soit à la base du bourgeon, soit en position franchement périnéale.

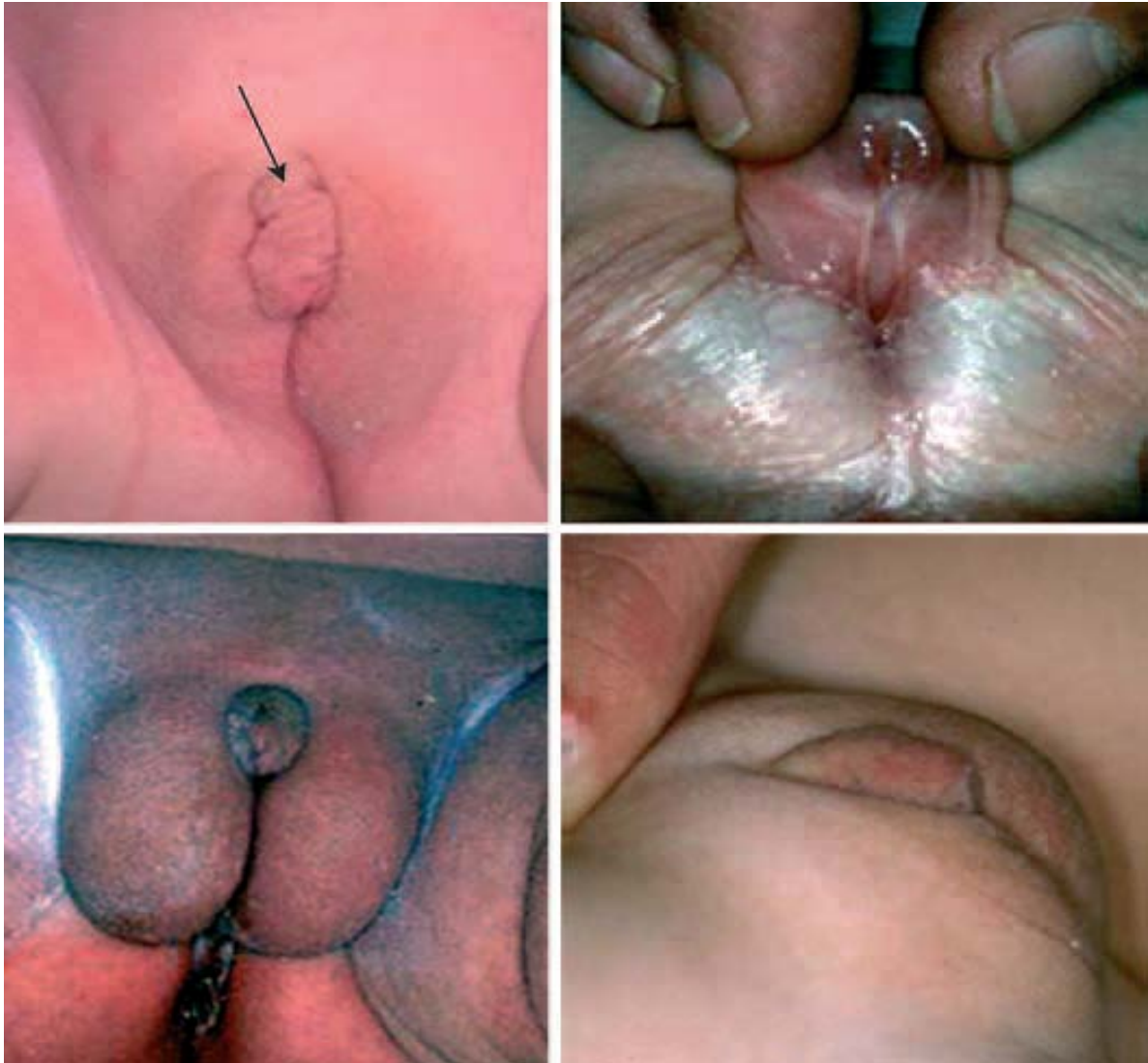


Figure.40 : Le bourgeon génital (flèche) est coudé et enfoui, de taille variable. Il convient de le mesurer et d'évaluer la coudure lors de l'examen clinique initial.

b. Bourrelets génitaux :

Les bourrelets génitaux peuvent prendre divers aspects. Ils peuvent être striés transversalement, d'aspect scrotal, ou au contraire, lisses évoquant plutôt des grandes lèvres. L'une et l'autre apparence peuvent être combinées sur le même sujet de façon totalement asymétrique.

Les bourrelets génitaux peuvent contenir une gonade. La présence d'une gonade de type testiculaire palpable dans l'un des bourrelets génitaux ne permet cependant pas de préjuger du sexe définitif de l'enfant. (Figure.41)[7]

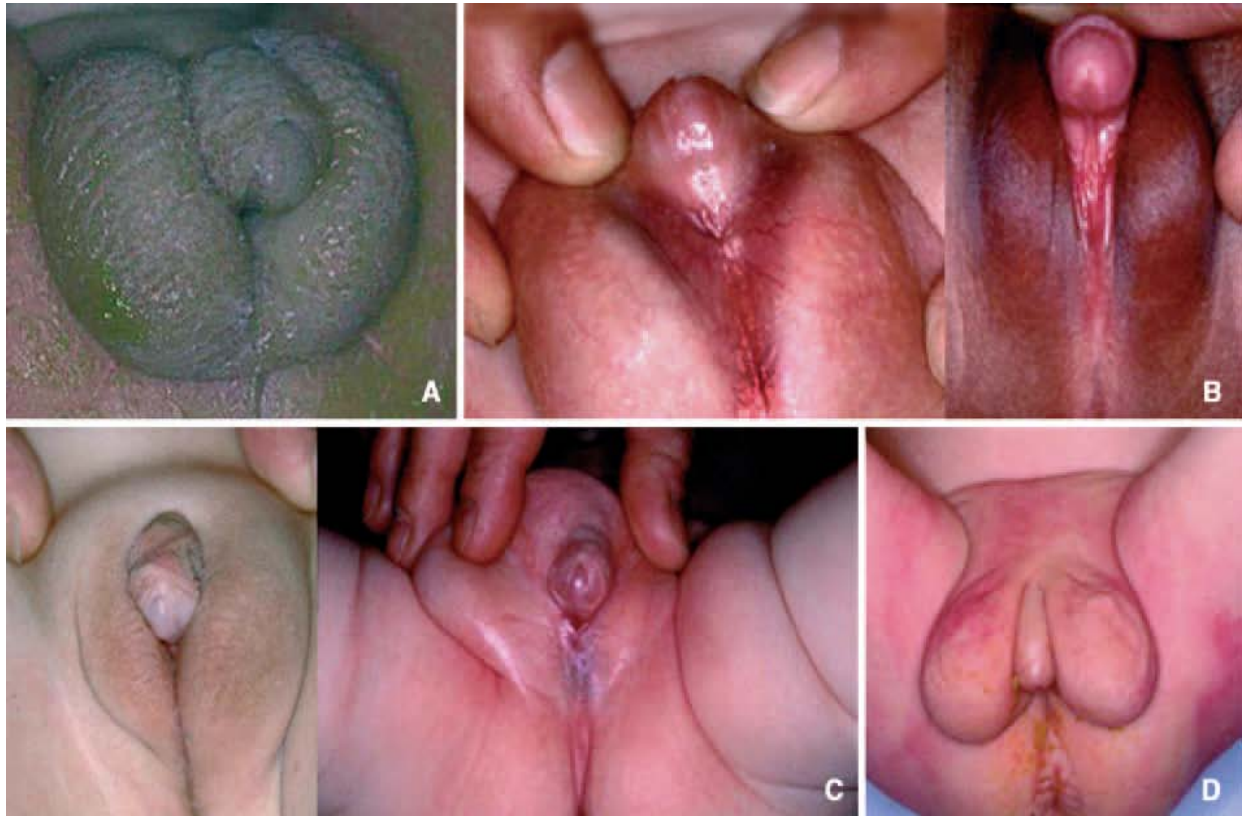


Figure.41 : Les bourrelets génitaux sont d'aspect strié (A) ou lisse (B), ou encore asymétrique (C).

La gonade est éventuellement palpable d'un côté ou des deux (C, D).

c. Le sinus urogénital :

Le sinus urogénital peut lui aussi prendre de différents aspects. L'aspect le plus fréquent reste la présence d'un orifice urogénital ouvert dans un sillon muqueux. Ainsi, lorsque l'orifice est situé à la base du bourgeon génital, les deux bourrelets sont séparés par un sillon cutané, lorsque l'orifice est plus postérieur, le sillon est muqueux. Le sillon urogénital ne s'ouvre, dans tous les cas, que sur un seul orifice.[39]



Figure 42 : Le sinus uro-génital sépare les bourrelets et se termine en arrière par un Orifice unique (flèche).

Cet examen méthodique permet de reconnaître l'ambiguïté des organes génitaux externes. Il permet aussi de les classer selon la classification de Prader en 5 stades :

- Le stade 1 correspond à une simple hypertrophie de clitoris avec deux orifices visibles, l'un antérieur le méat urinaire, l'autre en pré médian qui correspond à l'ouverture de l'hymen.
- Stade 2 : il existe une fusion postérieure des petites lèvres, mais l'on peut encore cathétériser l'orifice hyménéal.
- Stade 3 : il y a une fusion postérieure et complète du sinus urogénital qui ne fait apparaître qu'une hypertrophie clitoridienne associée à un seul orifice à la base de l'organe pénoclitordien.
- Stades 4 et 5 : le méat urinaire est situé sur le trajet de l'organe pénoclitordien. Seul la génitographie peut mettre en évidence une cavité vaginale dont on précisera l'abouchement. [40]

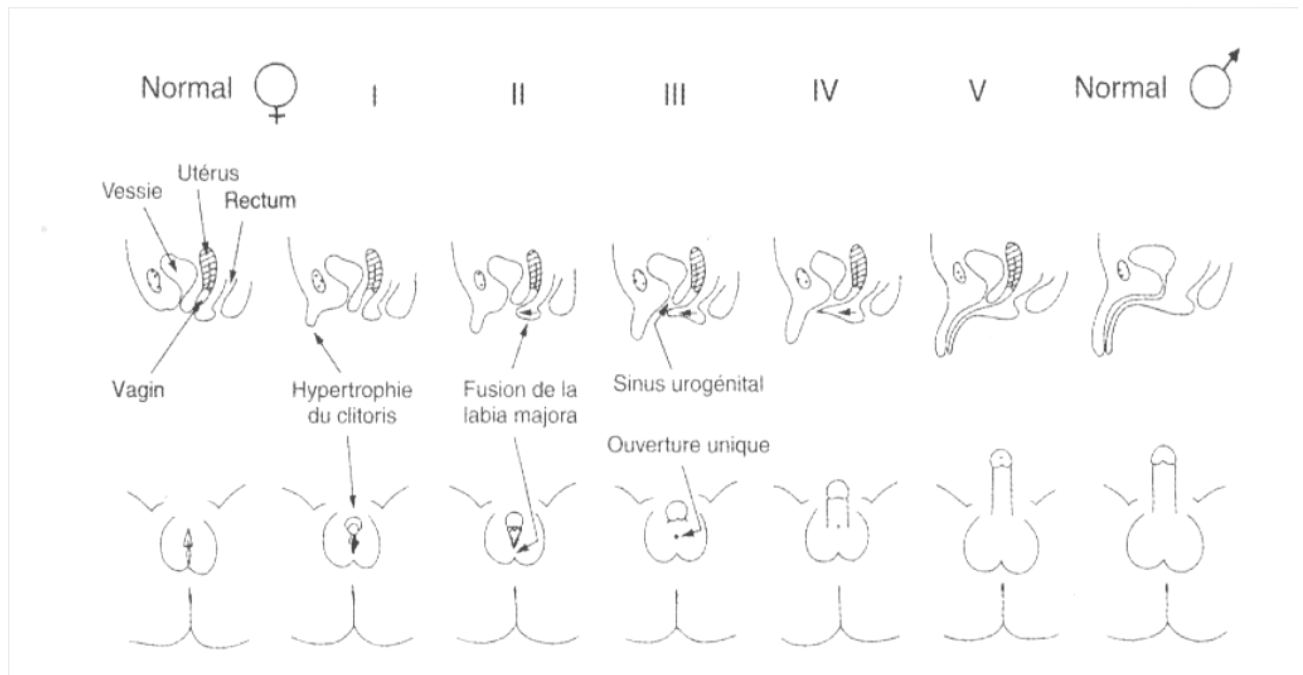


Figure 43 : Classification de Prader [40]

Cet examen clinique initial permet aussi de définir le pseudohermaphrodisme féminin (PHF) où il n'y a pas de gonade palpable, le pseudohermaphrodisme masculin (PHM) où au moins une gonade est palpable. Les hermaphrodismes vrais ou les dysgénésies gonadiques asymétriques ne seront séparés du cadre des PHM qu'après l'enquête multidisciplinaire spécialisée.

2-2. Durant l'adolescence :

Les manifestations successives du développement pubertaire sont soigneusement recherchées :

- Une aménorrhée primaire chez une jeune fille ayant fini sa puberté.
- Hypertrophié clitoridienne.
- Puberté retardée.
- Un hirsutisme.
- Hypoplasie mammaire.

Tableau IX : Données de l'examen clinique dans les anomalies 46, XX DSD en comparaison avec la série de Sallahi.

Auteur	Classification de Prader (stades)				
	I	II	III	IV	V
Sallahi	60%	40%	-	-	-
Alaoui	-	-	11%	67%	22%
Notre série	85,71%	-	14,28%	-	-

Les données de l'examen clinique sont différentes d'une série à une autre.

3. Bilan biologique :

3-1. L'ionogramme sanguin et urinaire :

Peut révéler un syndrome de Perte de sels: acidose, hyponatrémie, hyperkaliémie, hypoglycémie..., Na⁺ urinaire augmente.

La réalisation d'un ionogramme et d'une glycémie (hypoglycémie fréquente) est indispensable devant toute ambiguïté sexuelle découverte à la naissance. [42]

3-2. Explorations hormonales :

Cette investigation souvent facile, parfois complexe doit être fondue sur l'orientation clinique et cytogénétique : certains dosages devront être demandé en urgence, d'autres investigations seront mises en route rapidement, certaines explorations pourront être différées.

Dans les anomalies 46, XX DSD, le diagnostic doit être obtenu très rapidement à cause du risque minéralocorticoïde que comportent ces enzymopathies et en raison de la nécessité qu'il y a de réduire ce type d'hyper androgénie aussi vite que possible.

L'élévation considérable de la 17OH progestérone et de la testostérone plasmatique, de moindre amplitude sont indispensables pour affirmer le diagnostic d'hyperplasie congénitale des surrénales qui relève dans la majorité des cas d'un déficit en 21-hydroxylase.

Le dosage de la testostérone plasmatique, à l'état de base, rend compte de la présence de tissu lydien.[38, 41,42]

Dans notre série, la 17OHP a été dosée chez toutes nos patientes soit 100%, elle était élevée chez tous ces patientes ce qui concorde avec la série de Amrani [95]. Alors que dans la série de Alaoui la 17-OH a été dosée chez 6 soit 66,66%patientes, elle était aussi élevée.

4. Explorations radiologiques :

L'exploration de l'axe génito-urinaire est assurée principalement par l'échographie et la génitographie. [38]

4-1. L'échographie pelvienne :

L'échographie du pelvis du nouveau-né réclame de l'opérateur une bonne habitude de ce type d'examen. L'examen échographique permet de rechercher la présence d'un utérus avec une éventuelle ligne de vacuité, ou d'un reliquat utérin (si celui-ci est suffisamment volumineux), parfois la présence d'une cavité müllérienne rétro vésicale si elle est distendue. Les gonades peuvent être mises en évidence, mais il est bien entendu difficile de définir leur type exact. [7]

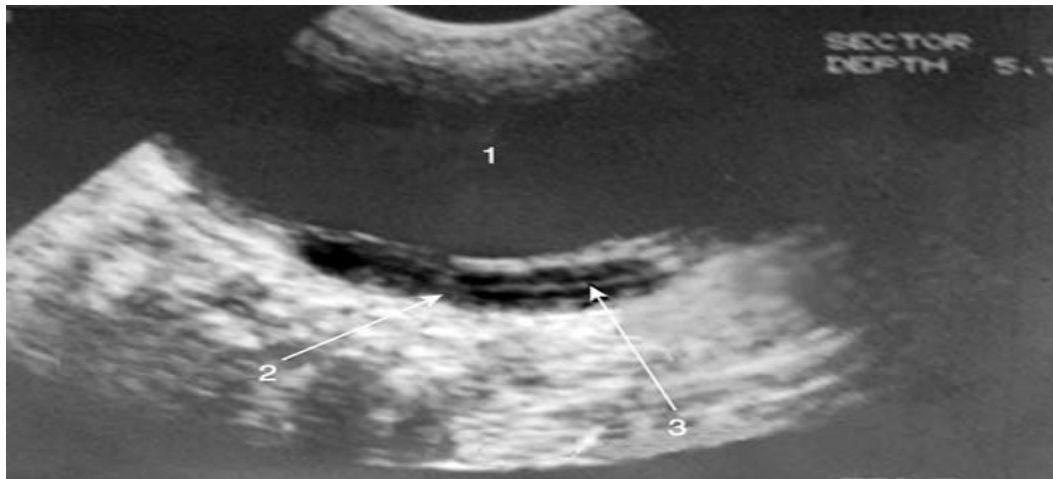


Figure.44 : L'échographie pelvienne en période néonatale peut mettre en évidence un utérus. 1. Vessie ; 2. Utérus ; 3. Ligne de vacuité.

4-2. La génitographie ou urétrogénitographie

Le but de cet examen est d'étudier la cavité vaginale, et rechercher l'empreinte du col utérin.

L'examen comporte également un temps cystographique pour analyser la morphologie et la longueur de l'urètre.

- Technique : après désinfection locale comme pour une cystographie :
 - S'il existe 2 orifices : il faut opacifier ces 2 orifices séparément ou au mieux simultanément. Le cliché essentiel est l'incidence de profil.
 - S'il n'existe qu'un orifice, il faut essayer d'obtenir une opacification rétrograde dans un premier temps afin de mettre en évidence un abouchement éventuel d'un vagin dans l'urètre. Un bon moyen est d'utiliser une sonde à ballonnet, l'extrémité de la sonde est introduite dans le bas urètre, le ballonnet gonflé à l'extérieur obstrue l'orifice.
 - Dans un 2ème temps, la sonde est poussée jusque dans la vessie comme pour une cystographie.

Il est essentiel d'obtenir des clichés per mictionnels pour visualiser l'urètre et rechercher une cavité vaginale si celle-ci n'a pas été vue auparavant.

La génitographie est souvent un examen difficile qui nécessite :

- Des précautions d'asepsie.
- De calmer l'enfant éventuellement.
- De la patience comme souvent en pédiatrie, en sachant que plusieurs tentatives peuvent être nécessaires.

➤ Résultats de la génitographie.

Les éléments importants sont :

- La morphologie et la longueur de l'urètre (cliché de profil en cours de miction).

- La morphologie et la taille de la cavité müllérienne qui correspond soit à un utricule prostatique soit à une cavité vaginale.
- L'existence d'une empreinte de col utérin à la partie supérieure de la cavité.
- Il faut évaluer la distance col vésical – orifice vaginal qui conditionne la chirurgie d'abaissement du vagin.

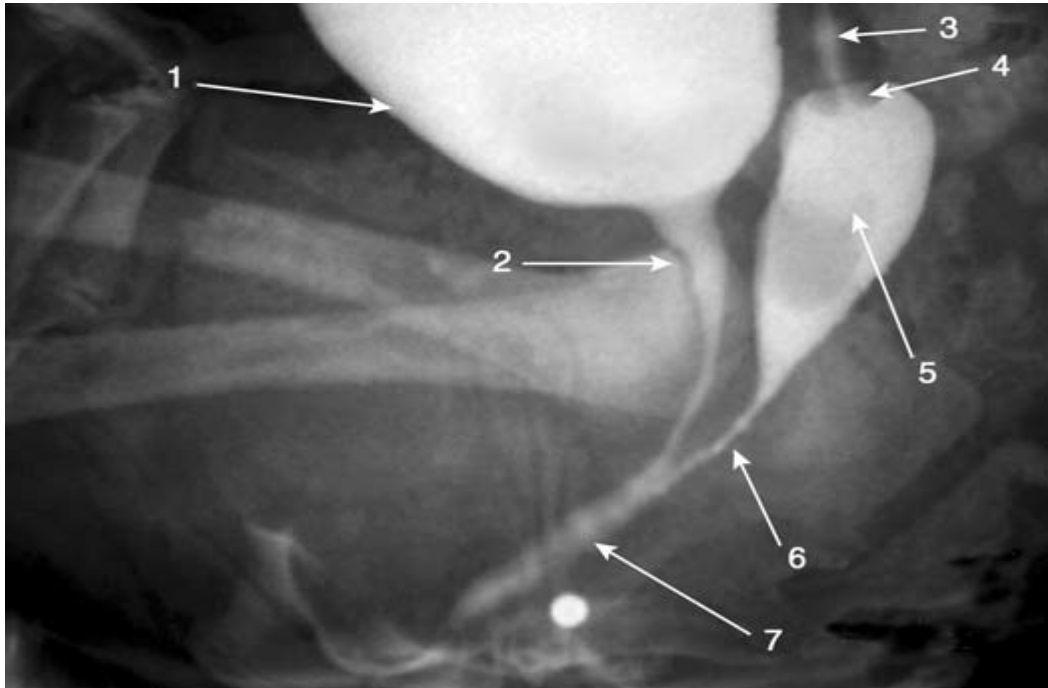


Figure.45 : La génitographie permet d'opacifier les structures müllériennes et de guider la chirurgie réparatrice.

1. Vessie ; 2. Urètre ; 3. Utérus ; 4. Col ; 5. Vagin ; 6. Sinus (fistuleux) ; 7. Infundibulum.

4-3. Autres éléments du bilan :

Les résultats de la génitographie sont confrontés à ceux de l'endoscopie réalisée sous anesthésie générale par le chirurgien. Dans les PHF l'endoscopie en urgence est en règle inutile, elle sera faite juste avant l'intervention dans le même temps opératoire. [36,44]

Tableau X : Données du bilan radiologique dans les anomalies 46, XX DSD en comparaison avec les autres séries.

Auteur	Anomalie 46, XX	
	Echographie	Génitographie
Ftouhi[43]	OGI féminins chez tous les cas	
Alaoui [35]	OGI féminins chez tous les cas	-----
Notre série	OGI féminins chez tous les cas	-----

5. Explorations cytogénétiques :

Il fait partie intégrante du bilan initial et est associée à l'échographie abdomino-pelvienne et aux dosages hormonaux devant toute ambiguïté sexuelle à la naissance, sa réalisation est nécessaire et est particulièrement importante pour le choix du sexe et la déclaration du nouveau-né auprès des autorités d'état civil [45, 46,47].

Devant une ambiguïté sexuelle à la naissance la réalisation du caryotype est nécessaire.

Tableau XI : résultat du caryotype en comparaison avec d'autres séries

Auteur	Caryotype	Pourcentage
Amrani	46,XX	100%
Sallahi	46,XX	100%
Alaoui	46,XX	60%
Notre série	46,XX	100%

En comparaison avec les données de la littérature, le caryotype dans notre série était de type féminin, ce qui concorde avec les résultats des autres études.

IX. Etiologie :

La conduite des explorations endocriniennes dépend de la présence ou non de gonades palpables, dans les bourrelets génitaux ou en position inguinale, et de l'existence ou non de dérivés mullériens à l'échographie pelvienne. [7]

Le pseudohermaphrodisme féminin réalise un état dans lequel des sujets avec un caryotype XX normal et des ovaires normaux présentent certains éléments du phénotype masculin, avec notamment une virilisation des organes génitaux externes qui est due à une imprégnation anormale du fœtus de sexe féminin par des androgènes pendant la vie embryonnaire, mais sans effet sur le devenir des dérivés wolffiens.

La virilisation des OGE est d'autant plus nette que l'imprégnation androgénique est plus précoce et plus intense.

Ces androgènes sont soit

- D'origine fœtale par hyperplasie congénitale des surrénales qui est la cause majeure.
- D'origine maternelle : endogène, lors de tumeurs virilisantes ovariennes ou surrénaliennes, ou exogène lors d'administration au cours de la grossesse et à une période critique de la différenciation sexuelle de drogues potentiellement virilisantes. [8]

Le degré de virilisation est variable, allant d'une hypertrophie du clitoris (Prader stade I) à un aspect masculin des organes génitaux, mais sans gonade palpée (Prader stade V). [54]

Le résultat final de la virilisation du fœtus de sexe féminin a été particulièrement analysé dans l'hyperplasie surrénale congénitale virilisante par Prader qui distingue cinq types de masculinisation des organes génitaux externes par ordre de sévérité croissante.

1. Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) :

L'hyperplasie congénitale des surrénales est une maladie endocrinienne génétique à transmission autosomique récessive due à une anomalie de fonction des enzymes de la stéroïdogénèse surrénalienne responsable de la synthèse du cortisol, dont la plus fréquente est

le déficit en 21-hydroxylase et plus rarement, le déficit porte sur la 11- β -hydroxylase, la 3- β -hydroxystéroïde déshydrogénase, la 17- α -hydroxylase. [47]

Les formes sévères de la maladie dites formes classiques sont caractérisées d'une part par un déficit en cortisol, et parfois en aldostérone, qui peut mettre en jeu le pronostic vital des nouveau-nés atteints, et d'autre part par une augmentation de synthèse des androgènes surrénaliens aboutissant à la virilisation des OGE des nouveau-nés filles, puis à des signes d'hyper androgénie au cours de l'enfance et de l'adolescence. [48]

1-1. Déficit en 21 hydroxylase :

Le déficit en 21-hydroxylase (P450c21) est responsable de 95 % des cas d'HCS. [47] dont l'incidence est variable selon les formes de la maladie.

Les phénotypes observés sont séparés en deux catégories en fonction de la sévérité de la maladie.

- Les formes sévères sont appelées formes classiques :
- ✓ 75 % des cas, il s'agit d'une forme classique avec perte de sel. Ces nourrissons présentent un déficit complet en minéralocorticoïdes et en glucocorticoïdes, ce qui met en jeu leur pronostic vital dès les premières semaines de vie. L'hypoaldostéronisme entraîne une perte de sel précoce menant à hypovolémie avec hyponatrémie et hyperkaliémie aboutissant à une déshydratation majeure. Le déficit en cortisol et possiblement en catécholamines aggrave les réponses adaptées au stress. Les filles présentent une virilisation des organes génitaux externes à la naissance en raison de l'exposition à une forte concentration d'androgènes pendant la période critique du développement des organes génitaux. L'exposition aux androgènes pendant le premier trimestre de grossesse aboutit à la fusion des petites et grandes lèvres, avec abouchement du canal utérovaginal dans les voies urinaires. Par la suite, elle entraîne une croissance anormale du clitoris qui reste sensible aux androgènes tout au long de la grossesse et dans la période post-natale. Le développement des organes génitaux interne reste normal, en l'absence d'hormone anti-müllérienne.

- ✓ 25 % sont dites virilisantes pures. Dans ces cas, la 21-OH a une activité fonctionnelle très réduite mais permet la synthèse d'une quantité d'aldostérone suffisante pour éviter les symptômes liés à la perte de sel. Ces patients présentent une insuffisance de production de cortisol et chez les petites filles une virilisation des organes génitaux.
- Les formes dites non classiques sont des formes modérées d'HCS, dont l'incidence est estimée à 1/1 000 dans la population générale, responsables de signes d'hyper androgénie plus ou moins marqués au cours de la vie.

Le diagnostic est le plus souvent porté chez les filles devant une virilisation des organes génitaux externes constatée dès la naissance avec La 17-OH progestérone (17-OHP) plasmatique est très élevée, supérieure à 50 ng/ml.

La présentation clinique des organes génitaux externes est variable et traditionnellement représentée par la classification de Prader.

Le gène CYP21B codant pour l'enzyme est situé sur le bras court du chromosome 6. [7, 48,49]



Figure46 : Organes génitaux chez un nouveau-né fille atteint d'HCS par déficit en 21-OH.

À gauche: Virilisation des organes génitaux externes avec hypertrophie clitoridienne et fusion des grandes lèvres avec aspect externe scrotal pigmenté et strié dans lesquelles aucune gonade n'est palpable.

À droite: Échographie pelvienne montrant une différenciation normale des organes génitaux internes avec visualisation d'un utérus.[48]



Figure 47: Aspect caractéristique du périnée dans l'HCS.

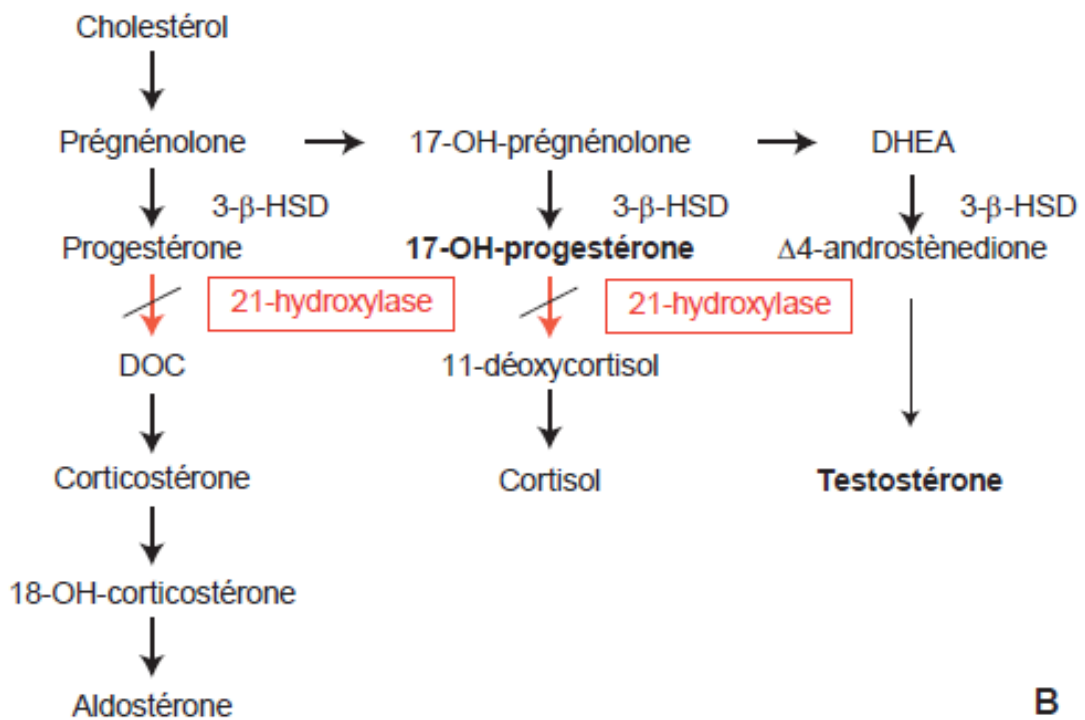


Figure48: Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens en cas de déficit en 21-hydroxylase (flèche barrée) et augmentation de synthèse de la 17-OHP et de la testostérone (en gras). [47]

1-2. Déficit en 11 β hydroxylase :

L'hyperplasie congénitale des surrénales est due dans 5 à 8 % des cas à un déficit en 11-b-hydroxylase.

La 11-b-hydroxylase (également appelée CYP11B1 ou P450c11) est responsable de l'hydroxylation de la 11-désoxycortisol (composé S) en cortisol sur la voie des glucocorticoïdes et de la désoxycorticostérone (DOC) en corticostérone sur la voie des minéralocorticoïdes. Son déficit entraîne donc un défaut de synthèse du cortisol et de l'aldostérone, une accumulation des métabolites en amont, soit le composé S et la DOC et un excès de synthèse des androgènes surrénaliens par la seule voie métabolique possible (Fig. 44).

La DOC ayant une action minéralocorticoïde, son excès entraîne une hypertension artérielle. La synthèse accrue d'androgènes pendant la vie embryonnaire et fœtale est responsable de la virilisation des fœtus de sexe féminin.

Le gène codant pour la 11-b-hydroxylase se situe sur le chromosome 8 (8q21-22). [47,50]

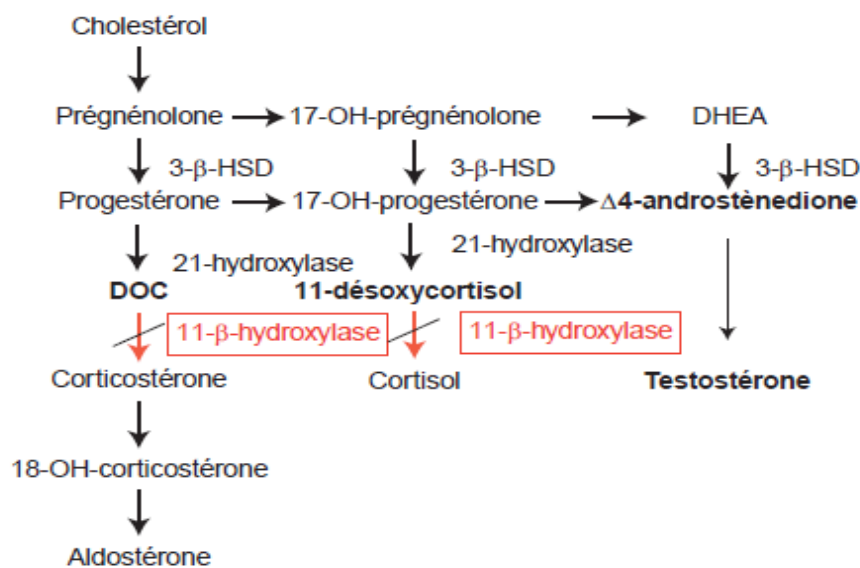


Figure49 : Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens en cas de déficit en 11-b-hydroxylase (flèche barrée) : défaut de synthèse du cortisol et de l'aldostérone ; accumulation de la désoxycorticostérone (DOC) et du composé S (en gras) et excès de synthèse des androgènes (en gras). [47]

1-3. Bloc en 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase :

Le déficit en 3- β -hydroxystéroïde déshydrogénase (3- β -HSD) type II est responsable d'environ 1 à 10 % des hyperplasies congénitales des surrénales.

Il existe deux iso-enzymes de la 3- β -HSD, le type I (3- β -HSDI) qui est exprimé dans le placenta et les tissus périphériques et le type II (3- β -HSDII) qui est exprimé dans la surrénale, et dans l'ovaire et le testicule après la puberté.

La 3- β -HSDII est responsable de l'oxydation et de l'isomérisation des D5 stéroïdes (prégnénolone, 17-OH-prégnénolone et déhydroepiandrosterone (DHEA) en D4 stéroïdes (respectivement, progestérone, 17-OHP et D4).

Son déficit complet entraîne donc un défaut de synthèse du cortisol, de l'aldostérone et des androgènes surrénaliens.

Le gène de la 3- β -HSD se situe sur le chromosome 1 en p13.1.

La clinique est variable et associe hypertrophie clitoridienne avec ou sans perte de sel.

1-4. Bloc en 17- α -hydroxylase :

Le déficit en 17- α -hydroxylase (ou P450c17) est une des causes rare d'HCS.

La P450c17 est exprimée dans la surrénale et la gonade. Elle a une activité 17- α -hydroxylase et 17,20 lyase. Elle est responsable de la conversion de la prégnénolone en 17-OHprégnénolone, de la progestérone en 17-OHP (activité 17 α hydroxylase), de la 17-OH-prégnénolone en DHEA et de la 17-OHP en D4 (activité 17,20 lyase).

L'activité 17,20 lyase de la P450c17 est plus exprimée dans la gonade que dans la surrénale. En cas de déficit en P450c17, la synthèse de cortisol et des androgènes surrénaliens et gonadiques est déficitaire.

Le gène de la P450c17, CYP17, se situe sur le chromosome 10 dans la région 10q24.3. [47]

Il entraîne un défaut de virilisation variable (micropénis, hypospade, ou phénotype féminin complet) par insuffisance d'exposition à la testostérone in utero. [53]

2. Autre causes :

Parfois les androgènes sont d'origine maternelle, auquel cas, la virilisation perde toute évolutivité après la naissance et aucun désordre hormonal ne peut être décelé chez le nourrisson ou l'enfant.

L'hyper androgénie maternelle peut être le fait :

- D'une tumeur ovarienne.
- D'une hyperplasie virilisante surrénale insuffisamment traitée durant la grossesse.
- De la prise de médicaments virilisants (testostérone et ses dérivés, anabolisants de synthèse, certains progestagènes de synthèse) [9,52].

Dans notre série, le diagnostic d'HCS par déficit en 21 OH a été retenu chez tous nos patientes.

Tableau XII : La fréquence des différents déficits enzymatiques selon les séries étrangères.[55, 56, 57,35]

Auteurs	Nombre de cas	Déficit En21-OHase en%	Déficit En 11-β-OHase en%	Déficit en3-β-Hydroxystéroïde déshydrogénase en%	Déficit En17-α-OHase en%
Bouxiid et Gaouzi	61	86,88%	11,47%	1,63%	0%
Kamoun	26	84,61%	11,53%	3,84%	0%
Fedala	50	82%	0,6%	0,6%	0,6%
Alaoui	9	55%	22%	11%	0%
Notre série	7	100%	0%	0%	0%

On remarque que le déficit le plus fréquent dans toutes les séries, est celui de 21 OH ase.

Tableau XIII : Clinique et biologie des principaux déficits enzymatiques responsables d'une HCS

[47].

Déficit	21-hydroxylase	11-hydroxylase	17-hydroxylase	3-β-HSD	StAR	POR
Gène	CYP21	CYP11B1	CYP17	HSD3B2	StAR	P450 oxydoréductase
Incidence	1/15 000	1/200 000	Rare	Rare	Rare	Rare
OGE	Ambigus chez la fille	Ambigus chez la fille	Ambigus chez le garçon Pas de puberté chez la fille	Ambigus chez le garçon et la fille	Ambigus chez le garçon Pas de puberté chez la fille	Ambigus chez le garçon et la fille
Insuffisance surrénale aiguë	Oui	Rare	Non	Oui	Oui	Non
PA	↓	↑	↑	↓	↓	N
Hormones :						
-GC	↓	↓	Corticostérone N	↓	↓	↓
-MC	↓	↑	↑	↓	↓	N
- androgènes	↑	↑	↓	↓ chez le garçon ↑ chez la fille	↓	↓ chez le garçon ↑ chez la fille
Séroïdes augmentés	17-OHP	DOC, 11-désoxycortisol	DOC, corticostérone	DHEA, 17Δ5-hydroxy- prégnénolone	Aucun	17-OHP Progesterone Prégnénolone

X. Choix du sexe :

C'est une étape essentielle qui détermine la vie de l'individu. Il doit donc être fait par une équipe médicochirurgicale habituée à prendre en charge les enfants qui ont une intersexualité.

Il doit correspondre à la situation dans lequel le développement pubertaire et la vie sexuelle adulte seront le plus proche possibles de la normale. [54]

Parfois, la décision de choix du sexe est aisée (par exemple, fille porteuse d'un PHF par bloc surrénalien).

En revanche, dans les PHM, la décision est beaucoup plus difficile. [7]

A ce moment, le choix du sexe dépend de l'étiologie, de la capacité des gonades à sécréter de la testostérone ou de l'œstradiol et surtout des conditions anatomiques (présence d'un vagin, d'un utérus et menstruations du bourgeon génital).

Lorsque le choix du sexe est difficile, la confirmation opératoire des données anatomiques et de l'examen biologique extemporané des gonades pouvant être nécessaires pour la décision. [54]

Les conditions anatomiques sont en effet l'élément du choix du sexe.

Ainsi, les éléments en faveur d'un choix féminin sont :

- La présence d'une cavité utérine ou d'une cavité vaginale permettant une plastie.
- L'hypoplasie majeure du bourgeon génital et l'absence de réponse de ce bourgeon à l'administration de testostérone.

Les éléments en faveur d'un choix masculin sont :

- La longueur du bourgeon génital supérieur à 20mm avec des corps caverneux corrects.
- La réponse nette du bourgeon génital à l'administration de testostérone.
- La cavité vaginale petite.
- La capacité à sécréter de la testostérone. [54]

Un délai de quatre à six semaines après la naissance permet de faire les examens nécessaires au diagnostic étiologique et de tester la capacité du bourgeon génital à se développer sous testostérone lorsqu'on s'oriente vers un choix de sexe masculin. Ce délai peut être obtenu auprès des autorités légales. [54]

Ces enfants doivent être déclarés de sexe indéterminé, tant que ce dernier n'est pas choisi. Une fois le choix posé, la déclaration à l'état civil peut se faire, et le traitement doit être envisagé. [7]

➤ **Législation [58] :**

Dans le « Dahir du 4 septembre 1915 » constituant l'état civil au Maroc, il est important de noter au chapitre II des actes de naissances.

- Article 23 : « l'acte de naissance énoncera le jour, l'heure et le lieu de naissance, le sexe de l'enfant et le prénom qui lui sera donné ».
- Article 21 : « les déclarations de naissance se font dans le premier mois. Ce délai dépassé, la déclaration ne peut être établie qu'en vertu du jugement rendu par le tribunal de première instance »
- Le chapitre V : concerne la rectification des actes de l'état civil qui est ordonnée par le président du tribunal de première instance. La lettre doit être appuyée par un certificat médical justifiant la nécessité du changement.

XI. Prise en charge thérapeutique de féminisation :

L'anomalie de développement sexuel d'un sujet, qu'il soit enfant ou adulte, est une situation pénible qui peut créer une souffrance psychologique durable pendant toute la vie. Un diagnostic précoce et une prise en charge thérapeutique complète sont souhaitables le plus tôt possible.

1. But :

L'objectif de cette prise en charge est de faire concorder au mieux le sexe génétique et le sexe gonophorique, restaurer l'anatomie et la fonction génitales, répondre à l'attente des parents et permettre une future vie sexuelle et de reproduction concordantes avec l'identité du genre.

Elle dépend essentiellement de l'âge mais également de l'étiologie, elle vise à restaurer un fonctionnement normal des glandes surrénales et à prévenir les manifestations tardives de la maladie à type de la puberté précoce, d'arrêt de la croissance et d'épisode grave de déshydratation [59,60].

2. Moyen :

Le traitement comporte en général trois volets : un traitement médical, un traitement chirurgical et un traitement psychologique. Les indications sont très variables dépendants du type d'anomalie de développement sexuel, de son étiologie et du sexe d'élevage choisi.

2-1. Traitement médicale :

a. Traitement hormonal :

❖ Traitement des blocs surrénaliens :

Le but du traitement de l'HCS est double. Il permet de corriger les déficits hormonaux, en limitant l'exposition aux androgènes et en diminuant le rétrocontrôle négatif dû à l'insuffisance en cortisol sur la sécrétion d'ACTH.

Il repose classiquement sur une supplémentation quotidienne en glucocorticoïdes et en minéralocorticoïdes.

Chez l'enfant, la supplémentation en glucocorticoïdes repose sur l'hydrocortisone en raison de sa faible demi-vie limitant leur impact négatif sur la croissance. La dose, adaptée à la surface corporelle, est d'environ 30 mg/m² dans la première année de vie puis comprise entre 8 et 15 mg/m² pendant l'enfance, en 2 à 3 prises par jour. Certains auteurs ont suggéré l'utilisation de doses supérieures jusqu'à 50 mg/m² en période néonatale pour diminuer la taille du clitoris, qui reste sensible en période post-natale à l'exposition aux androgènes.

Le risque de crise d'insuffisance surrénale impose de doubler, voire tripler les doses d'hydrocortisone en cas de stress ou de maladie intercurrente, et de réaliser une injection sous-cutanée d'hydrocortisone en cas de signes hémodynamiques, troubles de la conscience ou prise per os impossible.

Ces mesures requièrent une éducation soutenue de la famille et des proches de l'enfant, et doivent être inscrites clairement dans un projet d'accueil individualisé lorsque l'enfant est en collectivité.

La substitution en minéralocorticoïdes repose sur la 9- α -fludrohydrocortisone acétate (fludrocortisone) à la dose de 50 à 100 $\mu\text{g}/\text{jour}$. Les besoins en fludrocortisone peuvent être importants au cours de la première année de vie en raison d'une résistance néonatale physiologique aux minéralocorticoïdes. De ce fait, une supplémentation en sel à raison de 1-2 g/jour divisés en 4 prises est proposée.

Après cette période, les besoins en minéralocorticoïdes peuvent décroître avec le temps, soulignant la nécessité de bien monitorer le traitement, pour éviter d'éventuels effets indésirables liés à un surdosage.

En effet, l'équilibre thérapeutique est difficile à obtenir dans les HCS, et un tiers des patients seulement ont un contrôle adéquat de la maladie. Chez l'enfant, cet équilibre est crucial, notamment pour la croissance staturale. [48]

❖ Traitement androgénique [2-26]:

En cas de déficit, ou de castration, le traitement androgénique est nécessaire. La testostérone administrée entre 9 et 12 mois en 3 injections de 25 mg d'une forme retard à 3 semaines d'intervalle permet une augmentation de volume de la verge sauf si l'anomalie des organes génitaux est en rapport avec un trouble de la réceptivité aux androgènes.

Le déclenchement de la puberté se fait quand l'âge osseux est supérieur à 13 ans par des injections mensuelles de 250 mg de testostérone retard.

❖ Déclenchement de la puberté féminine [2-26] :

Le déclenchement de la puberté féminine peut être rendu nécessaire après gonadectomie précoce.

Il se fait quand l'âge osseux est supérieur à 11 ans, d'abord par de petites doses d'éthinyl-oestradiol (EE): 10 mg par jour pendant 3 mois, puis par une association oestroprogestative (EP) permettant des cycles artificiels et des menstruations s'il existe un utérus.

Dans notre série, le traitement par une supplémentation en NACL, et l'hydrocortisone est pris par toutes nos patientes, alors que dans la série de Alaoui 8 patientes soit 88,88% ont pris le traitement médical

b. Traitement d'hirsutisme [61,62,63]:

L'hirsutisme est défini comme une croissance excessive de poils adultes chez les femmes dans des régions du corps sensible aux androgènes (visage, poitrine, abdomen, bas du dos, partie supérieure des bras et cuisses).



Figure 50A : hyperpilosité de la ligne ombilico–pubienne.

Figure50 B : pilosité de la zone péri–mamelonnaire.

Figure50 C : pilosité de visage.[64]

Pour évaluer un hirsutisme, le score de l'échelle modifiée de Ferriman–Gallwey (Lèvre supérieure, menton, poitrine, haut du dos, bas du dos, haut de l'abdomen, bas de l'abdomen, partie supérieure des bras, cuisses) est la méthode privilégiée pour mesurer la croissance excessive de poils adultes (figure 51).

Le score peut varier entre 0 et 36 :

- L'absence totale de poils adultes dans ces régions est associée à un score de 0.
- On parle d'hirsutisme léger si le score est inférieur à 15.
- Hirsutisme modéré pour un score entre 16 et 25.
- Hirsutisme grave pour un score supérieur à 25.

L'hirsutisme peut être classé dans l'une des catégories suivantes : l'hirsutisme hyper androgénique, l'hirsutisme non androgénique et l'hirsutisme idiopathique.

L'hirsutisme hyper androgénique est la forme d'hirsutisme la plus courante. Elle est habituellement causée par une production élevée d'androgènes par les ovaires ou les glandes surrénales. Une concentration élevée de sulfate de déhydroépiandrostérone est presque toujours d'origine surrénale, tandis qu'une concentration élevée de testostérone peut être d'origine ovarienne ou surrénale.

L'HCS est la cause surrénale la plus courante d'hyperandrogénisme et est provoquée par un déficit partiel de la 21-hydroxylase et son diagnostic ne modifie généralement pas le plan de traitement.

La prise en charge la plus efficace de l'hirsutisme repose habituellement sur une approche thérapeutique à trois volets comprenant :

- Le retrait des poils indésirables.
- La suppression de la production ovarienne d'androgènes.
- La prise d'anti androgène.

❖ Retrait des poils indésirables :

Différentes méthodes peuvent être utilisées de façon sécuritaire et efficace pour éliminer les poils superflus.

Le choix d'une méthode repose sur le prix et sur la tolérance d'une femme aux diverses options plutôt que sur l'efficacité. Si la décoloration, le rasage et l'épilation chimique sont des méthodes peu coûteuses et sans douleur, leur effet est entièrement esthétique, puisqu'aucun changement n'est apporté au poil ni au follicule sous-jacent.

Les techniques d'épilation par arrachage, à la cire, au fil, par électrolyse ou laser sont plus douloureuses et dispendieuses, mais permettent une réduction éventuelle de la pousse des poils, surtout lorsqu'elles sont jumelées à un traitement médical.

Le laser et l'électrolyse ont été associés à une réduction de la pilosité à long terme. Le recours à un laser Nd-YAG ou à diode est indiqué chez les femmes ayant la peau foncée pour une sécurité optimale. Pour les grandes surfaces de peau (les jambes entières), l'épilation au laser est beaucoup plus pratique que l'électrolyse.

❖ Contraception hormonal :

En l'absence de toute contre-indication, un traitement de suppression de première intention inclut l'utilisation d'une CHC pour supprimer les gonadotrophines, diminuer la production d'androgènes, ce qui entraîne une diminution de la concentration de testostérone libre.

La prise d'une CHC orale en combinaison avec des progestatifs non-androgéniques (désogestrel ou norgestimate) ou anti androgéniques (acétate de cyprotérone ou drospirénone) pourrait être plus bénéfique.

❖ Les anti-androgènes :

Les anti-androgènes empêchent les androgènes d'exercer leur activité au niveau des tissus cibles et sont particulièrement utiles contre l'hirsutisme idiopathique ou comme traitement d'appoint à une thérapie suppressive des androgènes. Dans le cas d'un hirsutisme modéré ou grave, l'ajout d'anti androgène peut améliorer l'efficacité de la CHC. Les femmes

doivent avoir recours à une contraception lorsqu'elles suivent un traitement à base d'anti androgène potentiellement tératogène.

- La spironolactone agit par compétition en occupant les récepteurs des androgènes des fibroblastes cutanés et produit une inhibition limitée de la biosynthèse des androgènes par les gonades et les surrénales. Elle peut être prise seule, à raison de 100 à 200 mg par jour, ou en combinaison avec une CHC.

Une augmentation graduelle de la dose permet d'atténuer les effets secondaires, qui incluent une diurèse passagère, de la fatigue, des maux de tête, des troubles gastriques et une sensibilité des seins.

- L'acétate de cyprotérone (CPA) est un progestatif puissant qui induit une baisse des concentrations plasmatiques de testostérone et de D4-androstènedione par inhibition de la LH. Il bloque également les effets périphériques des androgènes en inhibant leur liaison à leur récepteur. La dose utilisée en pratique courante est de 50 mg par jour durant 20 ou 21 jours sur 28, en association à des estrogènes. En pratique, le CPA à 50 mg/j, 20 jours par mois, associé à un estrogène est le traitement de première intention de l'hirsutisme modéré à sévère de la femme non ménopausée.
- Le flutamide est le premier anti androgène non stéroïdien sur le marché qui soit exempt de toute autre activité hormonale. Des doses quotidiennes de 250 à 500 mg de flutamide, administrées seules ou avec un CHC.

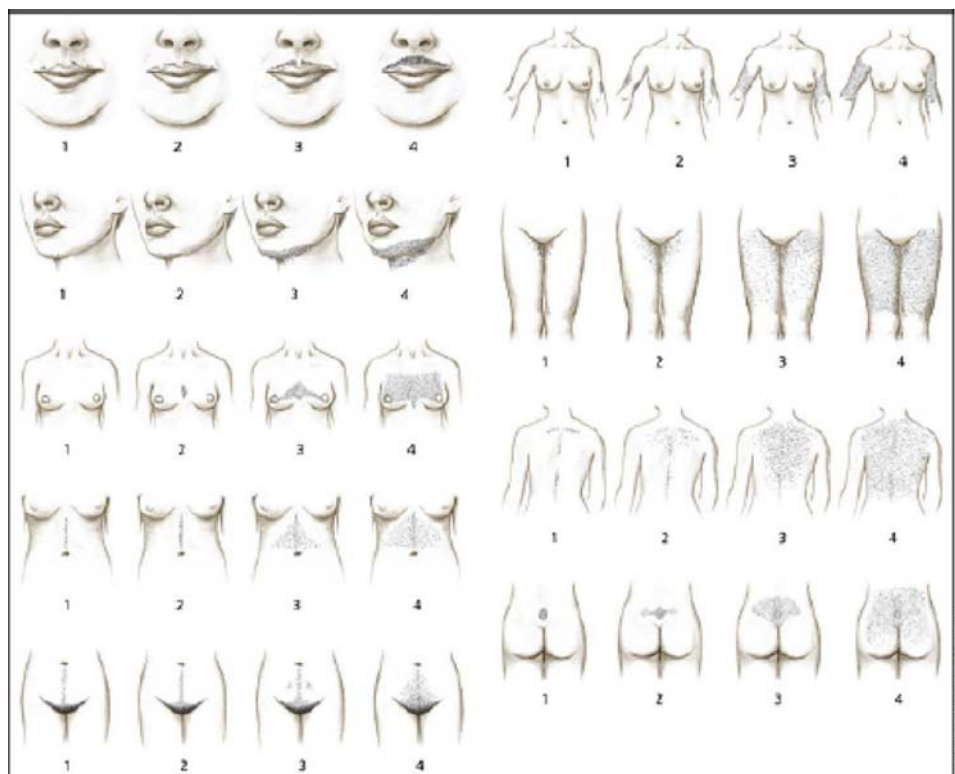


Figure 51 : Score selon l'échelle d'hirsutisme de Ferriman-Gallwey.

Tableau XIV: Méthodes de retrait des poils.

Méthode	Avantages	Désavantages	Frais	Durée de l'effet
Rasage	<ul style="list-style-type: none"> Facilement accessible Peut se faire à la maison 	<ul style="list-style-type: none"> Moins acceptée par les femmes Effet de « barbe de quelques jours » dans les quelques jours suivants le rasage 	\$	Temporaire
Décoloration	<ul style="list-style-type: none"> Facilement accessible Peut se faire à la maison Convient pour la moustache et les favoris 	<ul style="list-style-type: none"> Peut provoquer une grave irritation de la peau 	\$	Temporaire
Épilation chimique	<ul style="list-style-type: none"> Facilement accessible Peut se faire à la maison Sans douleur 	<ul style="list-style-type: none"> Peut provoquer une irritation de la peau 	\$	Temporaire ; dure environ 10 jours
Arrachage	<ul style="list-style-type: none"> Facilement accessible Peut se faire à la maison Pratique pour les poils longs isolés 	<ul style="list-style-type: none"> Peut provoquer des poils incarnés, une folliculite et des cicatrices 	\$	Temporaire
Épilation à la cire	<ul style="list-style-type: none"> Facilement accessibles Peut se faire à la maison Convient aux grandes régions 	<ul style="list-style-type: none"> Peut provoquer une irritation de la peau, surtout dans le visage 	\$	Temporaire ; dure entre 3 et 6 semaines
Épilation au fil	<ul style="list-style-type: none"> Peut se faire à la maison Surtout utilisée pour le visage 	<ul style="list-style-type: none"> Nécessite de l'habileté 	\$	Temporaire ; dure entre 3 et 6 semaines
Électrolyse	<ul style="list-style-type: none"> Convient à tous les types de poils et de peaux 	<ul style="list-style-type: none"> Nécessite un technicien qualifié Méthode douloureuse Prend du temps, cible un follicule pileux à la fois; ne convient pas aux grandes régions du corps 	\$\$- \$\$\$	<ul style="list-style-type: none"> Épilation permanente
Laser	<ul style="list-style-type: none"> Convient aux grandes régions 	<ul style="list-style-type: none"> Nécessite un technicien qualifié Méthode douloureuse Prend du temps ; nécessite généralement six traitements et parfois des traitements d'entretien Convient mieux aux poils foncés 	\$\$- \$\$\$	Épilation permanente

Le cas d'hirsutisme de notre série était traité par le laser.

2-2. Traitement chirurgical :

Lorsque le sexe définitif est choisi, il est nécessaire de réaliser le plus rapidement possible la génitoplastie qui permettra à l'enfant, à ses parents et à son entourage de vivre avec une identité complète.

La génitoplastie sera féminisante sans ablation des gonades. L'apport vasculo-nerveux du bourgeon génital est assuré par un pédicule dorsal d'origine pudendale et ilio-inguinale. Quel que soit le type de génitoplastie pratiqué, ce pédicule devra être conservé lors de la chirurgie. [65]

a. Fondement de la chirurgie :

Certains enfants intersexes requièrent une intervention chirurgicale pour des raisons médicales urgentes. Cependant, dans la plupart des cas, la chirurgie génitale a été faite pour des raisons psychosociales afin de :

- Confirmer le genre assigné par l'apparence génitale.
- Faciliter l'éducation appropriée au genre.
- Aider à développer une image du corps typique du genre.
- Éviter un stigmatisme social.

Dans beaucoup de cas, la Chirurgie génitale est aussi nécessaire pour faciliter ultérieurement les relations sexuelles pénovaginales et parfois rendre la conception et l'insémination possibles. [66]

b. Age de chirurgie :

La correction chirurgicale est habituellement programmée entre l'âge de 2 et 6 mois, principalement pour des raisons psychologiques concernant à la fois les parents et l'enfant. Il est certainement assez traumatisant pour la mère de voir sa fille avec des organes génitaux externes anormaux à chaque change. Il est également admis qu'une apparence 'normale' des organes

génitaux' est importante pour l'enfant afin de développer son identité sexuelle bien que cette détermination soit multifactorielle et reste mal connue.

c. Génioplastie de féminisation :

La génioplastie pour hyperplasie congénitale des surrénales reste une opération difficile qui demande de l'expérience et un environnement hautement spécialisé :

- Vaginoplastie : l'ouverture de la cavité vaginale au plancher pelvien qui est certainement la partie la plus difficile de toute l'intervention lorsque le cul-de-sac vaginal est très haut situé (sinus uro-génitaux longs).
- Clitoridoplastie : la réduction de la taille du clitoris qui doit être combinée à un amarrage du gland (clitoris) aux plans profonds.
- L'abaissement des deux grandes lèvres et la périnéoplastie qui est une phase importante si l'on considère l'apparence esthétique ultérieure.

❖ Vaginoplastie :

Le choix de la technique chirurgicale la plus appropriée est conditionné par les résultats de l'examen clinique, de l'échographie, de la génitographie et de l'exploration endoscopique précédemment réalisés. Il dépend du niveau de confluence entre vagin et urètre.

La cavité vaginale peut fusionner à tout niveau avec la paroi postérieure de l'urètre entre le col vésical (sinus uro-génital haut) et la partie distale de l'urètre (sinus uro-génital bas). Habituellement plus le sinus uro-génital est long, moins la cavité vaginale est développée. Les sinus uro-génitaux doivent être distingués des hypospades féminins [67] qui correspondent à une malformation rare où l'urètre féminin fusionne avec la paroi antérieure du vagin à tout niveau entre la partie haute et basse du vagin.

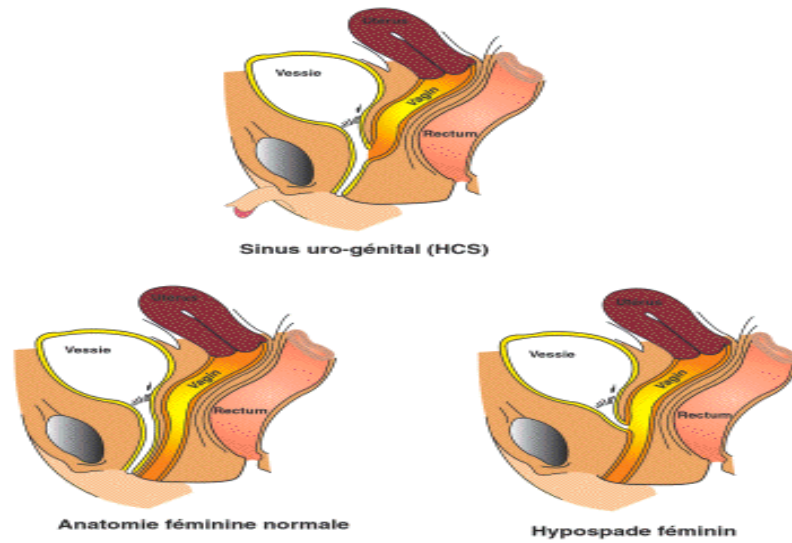


Figure 52 : Anatomie des sinus uro-génitaux comparée à l'anatomie féminine normale et à l'anatomie de l'hypospade féminin.

➤ En cas de sinus uro-génital bas :

• Approche périnéale classique :

L'enfant est placé en position de lithotomie dorsale. Une incision en forme de U inversé est réalisée au niveau du périnée. Le sommet du U se situe à l'emplacement où devrait se situer l'introitus vaginal [68].

Une incision médiane est ensuite faite entre l'orifice externe du sinus uro-génital et le sommet du U. Latéralement, les lignes d'incision suivent les bords des grandes lèvres. La frontière entre le tissu labial et la peau adjacente est très facilement individualisable (la peau labiale est pigmentée et plissée).

En avant du sinus uro-génital, les lignes d'incision suivent les bords de la plaque urétrale. Le lambeau cutané en forme de U inversé est libéré avec son tissu cellulaire sous cutané et est maintenu en bas par un fil tracteur. L'incision médiane verticale ouvre le sinus uro-génital et très souvent, en cas de sinus uro-génital bas, permet l'identification du cul-de-sac vaginal.

Le vagin est alors largement ouvert. Son bord postérieur est suturé au sommet du lambeau cutané en U inversé afin de créer l'ouverture postérieure du vagin au plancher pelvien. La paroi muqueuse antérieure du vagin reste en continuité avec le pont muqueux postérieur du méat urétral. De chaque côté, les grandes lèvres sont largement libérées avec leur tissu cellulaire sous cutané et restent seulement attachées en avant par deux ponts de tissu cutané. Elles sont toutes les deux mobilisées en bas et leur sommet est suturé à l'extrémité inférieure de chacune des branches verticales du U. Les parois latérales du vagin peuvent alors être suturées au bord médian de chacune des grandes lèvres. Une mèche intra vaginale de Jelonet est laissée en place pour quelques jours.

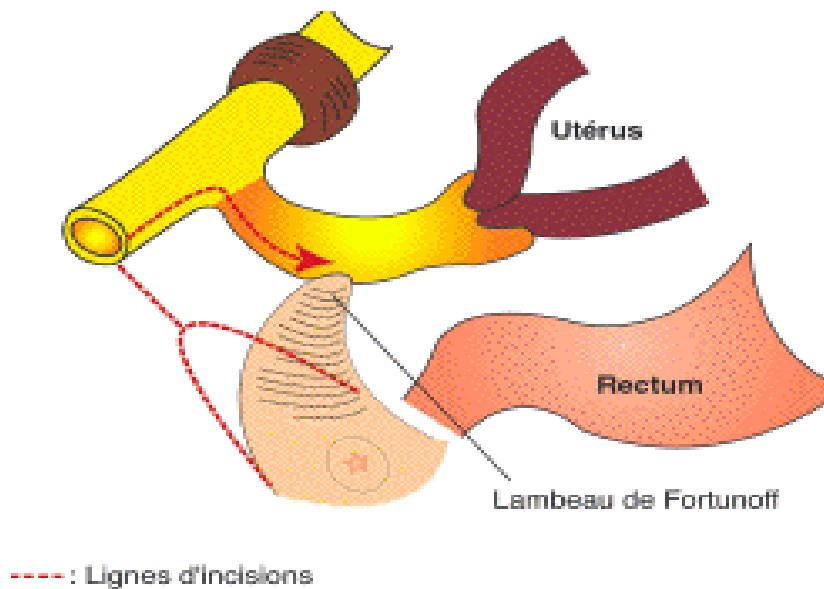


Figure 53: Ouverture sagittale médiane du sinus uro-génital et reconstruction de la paroi postérieure du vagin. [69]

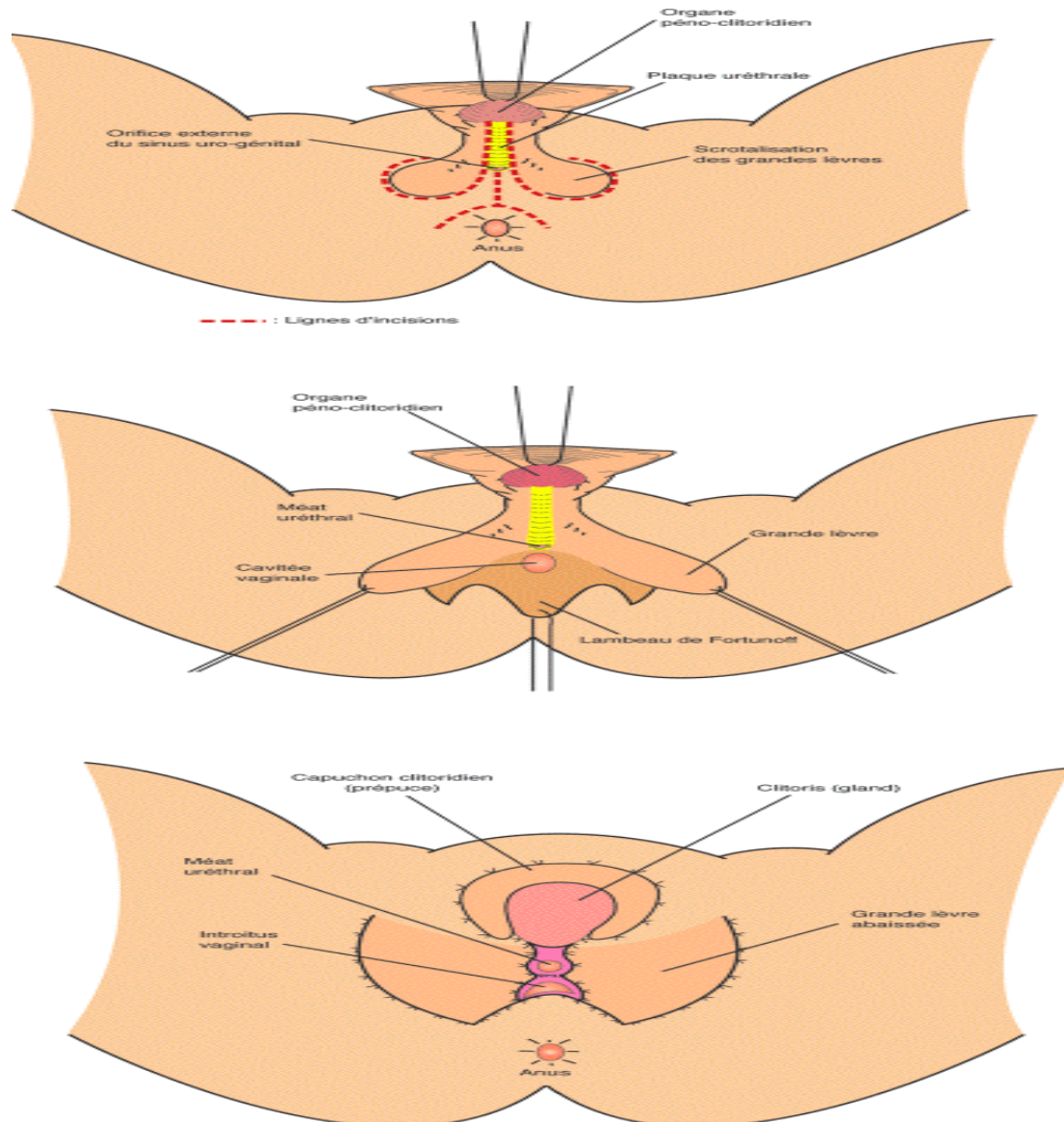


Figure 54 : Lignes d'incisions et reconstruction du périnée. [69]

- **Mobilisation complète du sinus uro-génital (Figure 55) :**

Cette technique a été initialement décrite par Pena en 1997 [70] et consiste à mobiliser entièrement le conduit uréthro-vaginal commun jusqu'à ce que la confluence entre l'urètre et le vagin soit extériorisée. Le sinus uro-génital est ensuite excisé et les parties distales de l'urètre et du vagin sont suturées au périnée.

Cette technique est principalement indiquée pour les sinus uro-génitaux courts (inférieurs à 3 cm) et lorsque l'urètre proximal est suffisamment développé [71]. Rink conseille de respecter la muqueuse du sinus uro-génital au lieu de l'exciser afin de l'utiliser, après ouverture sur sa face ventrale, pour recréer un vestibule. Cette technique peut également être combinée à une intervention de type 'Pull Through' (voir la technique de Passerini) [72].

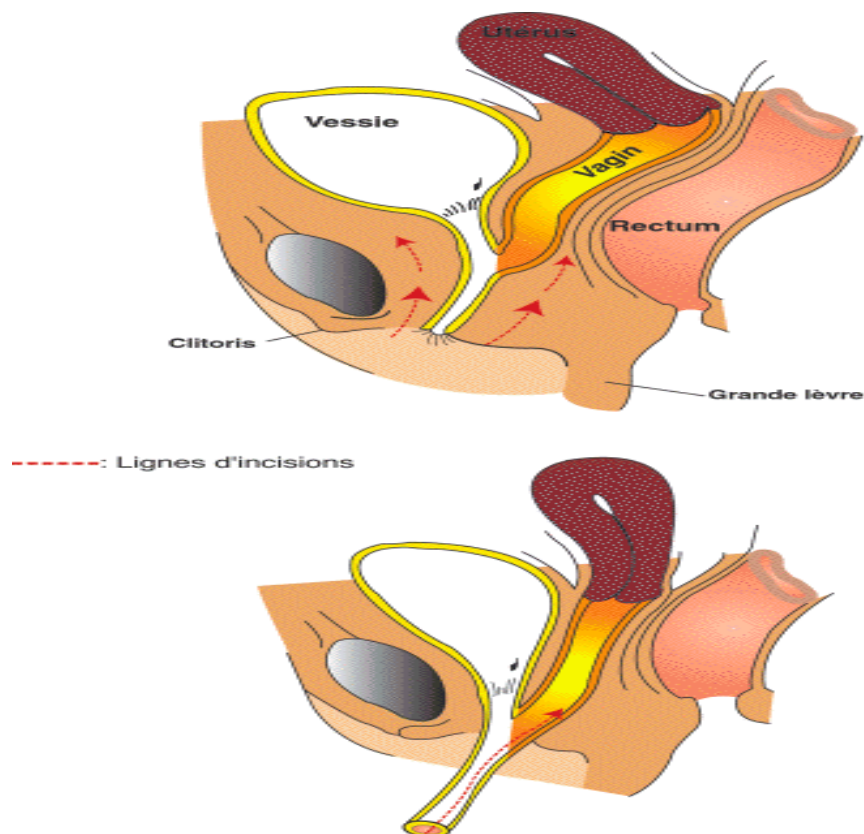


Figure 55 : Mobilisation complète du sinus uro-génital [71].

- En cas de sinus uro-génital haut :
- La technique de Passerini :

Après avoir inséré un cathéter à ballonnet de type Fogarty dans la cavité vaginale et placé une sonde de Foley dans la vessie, une incision est réalisée comme pour la technique précédemment décrite et le sinus uro-génital est disséqué. La paroi postérieure de l'urètre est disséquée par au-dessus réalisant une large fenêtre à travers les fibres du muscle levatorani.

Cet espace est important afin d'éviter des sténoses vaginales par compression extrinsèque. [73]

Le confluent est ensuite abordé en sachant qu'il n'existe habituellement pas de plan de dissection clairement défini entre le vagin et l'urètre. Ceci rend souvent nécessaire l'ouverture longitudinale du cul-de-sac vaginal à l'emplacement où le ballon du cathéter de Fogarty avait été laissé en place. La zone de jonction entre l'urètre et le vagin devient plus facilement identifiable et le vagin peut être séparé de l'urètre en plus grande sécurité.

L'incision longitudinale postérieure doit être généreusement étendue afin de permettre une ouverture vaginale suffisante. Ceci permet de réduire le risque de sténose vaginale intrinsèque secondaire. [73]

L'étape suivante est la réduction clitoridienne préservant intact les tissus du sinus urogénital dont la face dorsale est incisée longitudinalement jusqu'à l'apex du U inversé situé au niveau du site d'ouverture du méat urétral. Le lambeau muqueux obtenu, en forme de V, est suturé à la base du clitoris alors que la partie restante du sinus uro-génital préalablement fendu reste pendante. La peau dorsale du clitoris est incisée longitudinalement jusqu'à sa base ce qui permet d'obtenir deux lambeaux rectangulaires. Ces lambeaux sont ensuite attirés en bas de part et d'autre de la base du clitoris puis, leur bord interne est suturé aux bords latéraux du sinus uro-génital préalablement ouvert. Un large rectangle, dont la partie centrale est constituée par la face muqueuse du sinus urogénital, est ainsi créé. Ce lambeau est ensuite progressivement suturé au vagin en commençant à 12 heures. Un lambeau de type Fortunoff, créé à partir de la peau périnéale, est suturé au vagin à 6 heures. Ceci permet de former la paroi postérieure et inférieure du vagin. [73]

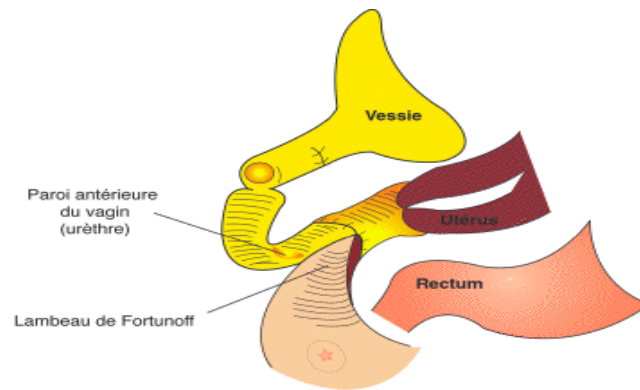


Figure 56a : Technique de Passerini [74].



Fig. 56b : Technique de Passerini(peropératoire)[74].

- **Technique de Pena pour les anomalies cloacales :**

Pour les anomalies cloacales, les sinus uro-génitaux ont pu être traités par une voie d'abord sagittale postérieure strictement médiane partant de la pointe du coccyx (lequel peut être excisé en cas d'anomalie cloacale sévère) jusqu'à l'orifice du sinus uro-génital en passant à travers le rectum avec ou sans colostomie. [75]

- **Rink en 1997 [76] :**

A décrit une technique similaire sans section de la paroi rectale. La chirurgie pénoclitordienne est réalisée dans un premier temps préservant la gouttière urétrale et la peau pénienne pour une utilisation ultérieure comme lambeau antérieur lors de la reconstruction vaginale. Rink conseille d'installer l'enfant en décubitus ventral avec les jambes séparées et le pelvis relevé par un billot.

L'incision en U précédemment décrite est la même ainsi que la dissection médiane entre le rectum et le sinus uro-génital. Au fur et à mesure que la dissection avance, le rectum est refoulé avec une valve et, ainsi, ne nécessite ni incision, ni section. La paroi postérieure du sinus uro-génital est ouverte sur la ligne médiane en partant du méat et en allant jusqu'à la confluence entre l'urètre et le vagin.

L'ouverture vaginale généralement atrétique est ensuite ouverte sur sa face postérieure jusqu'à obtenir un introitus de calibre normal. La paroi antérieure du vagin est, quant à elle, séparée de l'urètre proximal et de la vessie. La position de l'enfant en procubitus donne également une vision excellente pour la tubulisation de l'urètre qui est réalisée au fil résorbable sur un cathéter de Foley. Du tissu cellulo-graisseux, prélevé sur les faces latérales, est ensuite amené sur la ligne médiane afin de séparer l'urètre du vagin. Le lambeau périnéal postérieur est suturé à la paroi postérieure du vagin qui avait été préalablement ouverte.

Lorsqu'un lambeau préputial est disponible, il est suturé à la paroi antérieure du vagin. Dans le cas contraire, un lambeau labial est confectionné pour atteindre la partie antérieure du vagin. Ce lambeau peut être obtenu indifféremment à partir de l'une ou l'autre des grandes lèvres.

- **Vaginoplasties intestinales de substitution** (Figure 57) :

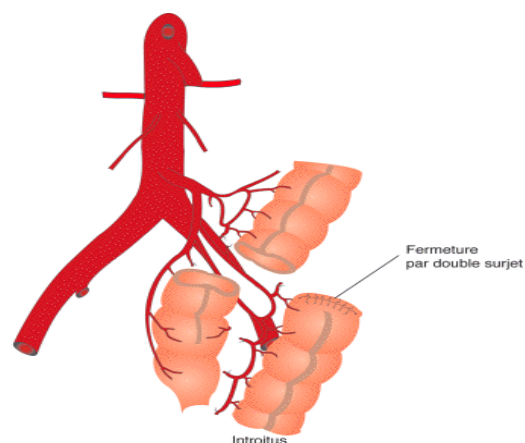


Figure 57 : Colo-vaginoplastie sigmoïdienne [76] .

Dans de rares cas, la cavité vaginale résiduelle est trop petite pour être descendu jusqu'au plancher pelvien et, une vaginoplastie de substitution apparaît nécessaire. Dans leur grande majorité, les chirurgiens pédiatres préconisent l'utilisation d'un substitut intestinale pour remplacer le vagin, plutôt que l'utilisation d'un lambeau périnéal ou d'autres techniques impliquant la réalisation de dilatations vaginales qui sont particulièrement mal acceptées chez l'enfant. Cette technique consiste à isoler un segment intestinal de faible longueur (10 à 20 cm) prélevé aux dépens de l'iléon ou du colon sigmoïde. Le méso de ce segment intestinal est largement libéré dans le but de réaliser une anastomose au périnée avec le minimum de tension.

L'iléon est préféré par certains chez l'enfant, alors que le colon sigmoïde est plutôt utilisé lors de reconstruction vaginale chez les adolescentes [77, 78, 79,80].

- **Les vaginoplasties par lambeaux :**

Elles peuvent être réalisées soit par mobilisation d'un lambeau pédiculisé, soit par prélèvement cutané direct au niveau du site opératoire. Les lambeaux cutanés ou fascio-cutanés peuvent être prélevés à partir de la région pudendale des cuisses, des muscles grands droits de l'abdomen, des grandes lèvres ou des fessiers. Bien qu'il n'y ait que de rares séries publiées, sténose, cavité vaginale de petite taille et insuffisance de lubrification semblent être les problèmes majeurs rencontrés après ce type de reconstructions qui, de toute manière, ne peuvent être envisagées qu'après la puberté. [70]

- ❖ La clitoridoplastie:

En association avec la vaginoplastie, la reconstruction clitoridienne chez les patients présentant des anomalies de différenciation sexuelle était l'un des principaux sujets de recherche et de discussion scientifique d'autant plus qu'il est important d'avoir des résultats postopératoires satisfaisants aussi bien sur le plan cosmétique que sur le plan de la fonction sexuelle chez ces patients.

Plusieurs techniques de reconstruction clitoridiennes ont été publiées, y compris l'utilisation de tissus érectiles ou non érectiles. Ces techniques ont subies une évolution impressionnante.[81,82]

L'hypertrophie clitoridienne était traitée dans le passé tout simplement par une clitoridectomie. Cependant, le gland est un organe important pour la sensibilité érotique de la femme, et son ablation est une pratique mutilante et illogique. Donc, le souci des spécialistes était de développer une technique qui permette de réduire la taille du phallus tout en préservant un gland sensible.

➤ **Technique de Lattimer en 1961 :**

C'est la première clitoridoplastie qui est faite, elle consiste après anesthésie générale, à enfouir dans un tunnel créé en sous cutané, par une petite incision qui forcément sera dissimulée par les poils pubiens, les corps caverneux après leur dissection.

➤ **Technique de Mollard en 1981 :**

L'enfant est placé en position de lithotomie dorsale, une incision 'en selle' est réalisée sur la face dorsale du pénis. Cette incision consiste à enlever la partie moyenne de la peau pénienne afin d'exposer les deux corps caverneux. Le prépuce est soigneusement préservé pour reconstruire le capuchon clitoridien et les petites lèvres.

Le pédicule vasculo-nerveux dorsal qui innerve et irrigue le gland (c'est à dire le clitoris) est soigneusement séparé de la face dorsale des corps caverneux. La dissection de ce pédicule dorsal commence sur la face latérale de chaque corps caverneux et est conduite à l'aide de ciseaux. Ce pédicule est assez développé et représente une large bande de tissu courant le long de la face dorsale du pénis. Cette bande nécessite d'être complètement disséquée du gland jusqu'à la base de la verge.

Sur la face ventrale, la gouttière urétrale est également séparée de la face ventrale des corps caverneux de la base du gland jusqu'au périnée.

Lorsque cette dissection est terminée, un clamp vasculaire est placé à la base de chacun des deux corps caverneux au contact de leur attachement au pubis. La partie pénienne des corps caverneux est ensuite excisée en laissant leur partie distale attachée au gland. Le segment distal est ensuite anastomosé à la partie proximale et les clamps sont retirés. Le gland apparaît ainsi profondément enfoui sur la symphyse pubienne et dans les tissus périnéaux adjacents. La partie dorsale du prépuce est alors suturée à la peau pré-pubienne ce qui permet de reconstituer le capuchon clitoridien. Les bords latéraux du prépuce sont ensuite suturés de chaque côté de la gouttière urétrale afin de reconstruire les petites lèvres.[83]

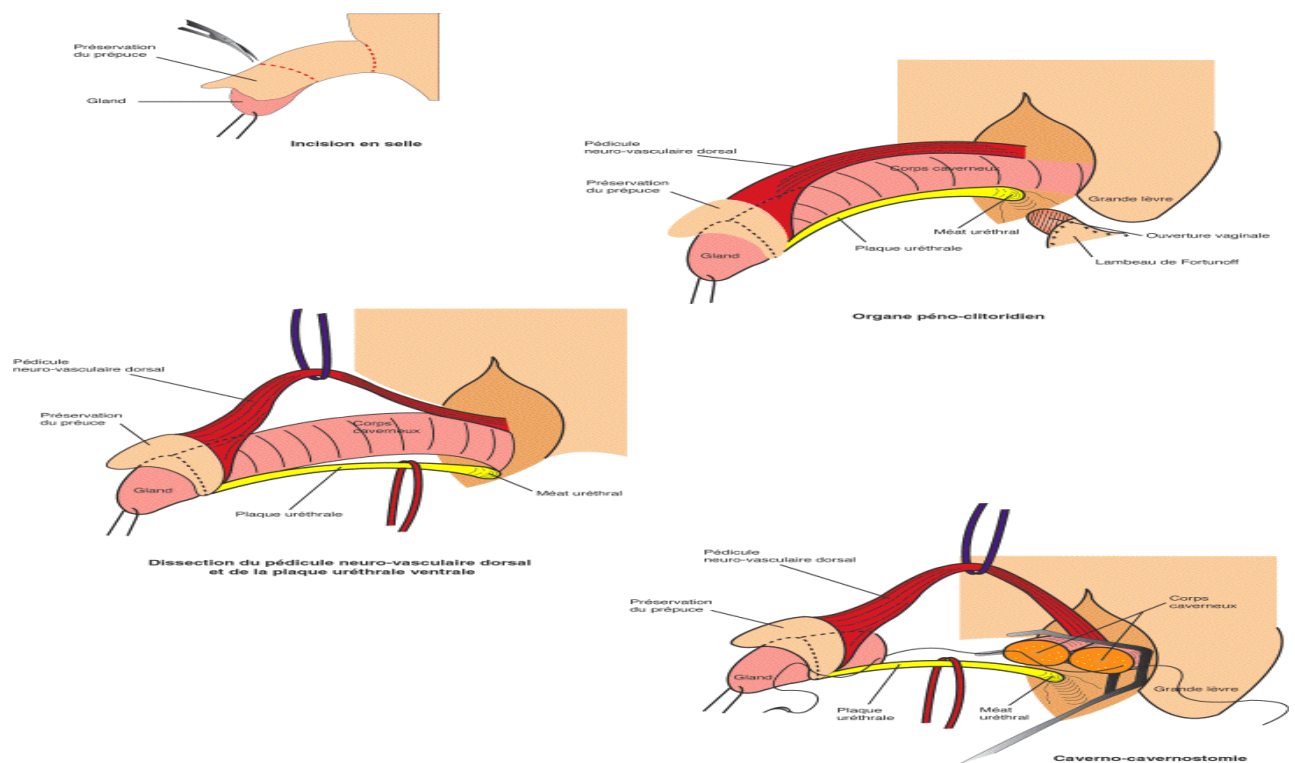


Figure 58 : Principe de la chirurgie de réduction clitoridienne selon Mollard.

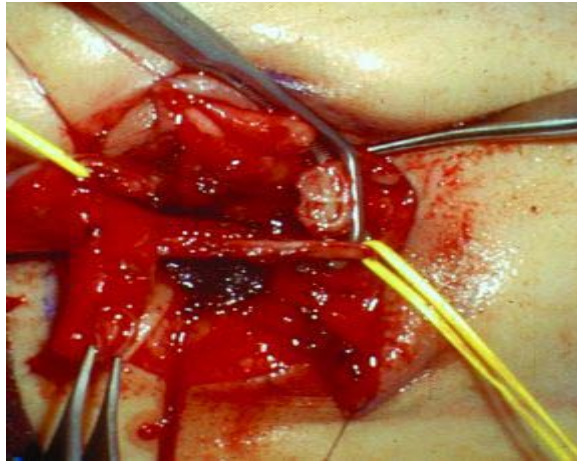


Figure 59 : Excision de la partie moyenne des corps caverneux afin de réduire la longueur de l'organe péno-clitoridien.



Figure 60 : Aspect final du périnée après réduction clitoridienne et plastie des grandes lèvres.

➤ **Technique de ACIMI en 2003 :**

Le patient est placé en position de lithotomie pour une meilleure exposition du périnée. Un fil tracteur 4-0 est placé à travers le gland. Après l'incision subcoronale périphérique, la totalité de l'enveloppe de peau du phallus est rétractée vers la base.

Un garrot est placé à la base du clitoris ou du pénis. La face dorsale des corps caverneux est exposée, deux incisions longitudinales et parallèles sont réalisées. Ces incisions traversent tout le fascia de Buck, jusqu'à voir la tunique albuginée.

Puis, à l'aide de ciseaux fins, on passe au contact de la tunique albuginée pour soulever le fascia de Buck et le pédicule vasculo-nerveux dorsal du gland qui reste attaché à ce fascia (la dissection doit rester au contact de la tunique albuginée pour éviter de blesser le pédicule vasculo-nerveux).

Cette dissection doit être étendue dans les deux sens, proximal et distal. Lorsque la totalité du pédicule est libéré, on peut facilement et sans aucun risque séparer le gland des corps caverneux, et ce gland ne reste attaché que par son pédicule. La libération complète du gland et de son pédicule vasculo-nerveux, facilite énormément le geste chirurgical (Fig.56).



Figure 61 : Clitoridoplastie : la libération complète du gland et de son pédicule vasculo-nerveux.

Elle nous permet de réaliser une réduction importante et symétrique de la longueur et du diamètre des corps caverneux, et ceci par une résection après marquage de la partie interne et distale de ces corps, puis réunir les deux corps restants par deux hémi-surjet au fil fin non résorbable.

Le gland libéré, sous forme d'un capuchon, est souvent volumineux, nécessitant une réduction de sa taille, celle-ci se fait par une incision longitudinale réalisée sur la ligne médiane de la paroi antérieure, qui nous permet d'effectuer une réduction harmonieuse par une excision des bords distaux. Ces excisions dépendent de la taille du gland.

Ensuite, le gland est reconstruit et fixé à l'extrémité des corps caverneux en utilisant du fil 6-0.[82,84]

Plusieurs autres techniques ont été proposées pour réduire le volume apparent du gland.

➤ **Technique de Pippi Sale et al :**

Elle consiste comme la technique de ACIMI à un décollement complet du gland avec son pédicule vasculo-nerveux mais sans résection des corps caverneux.

Une séparation est faite des 2 corps caverneux en commençant par leur bifurcation à l'aide d'un ciseau et les place autour de l'orifice vaginal.

Le gland libéré sous forme d'un capuchon était repositionné au niveau de la bifurcation de ces corps caverneux. [85,86]

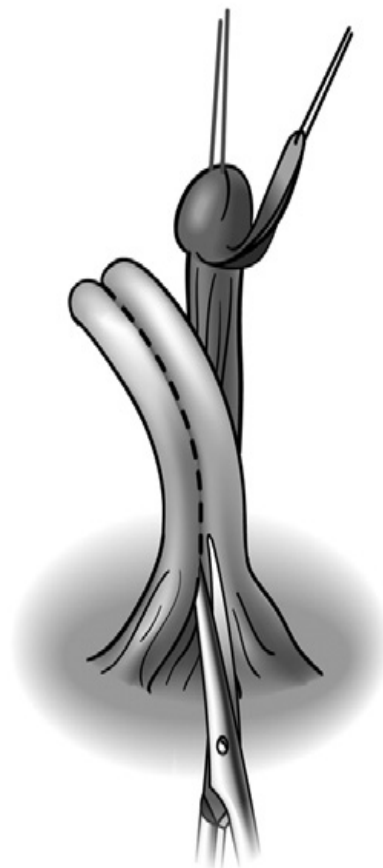


Figure 62 : Séparation des 2 corps caverneux [85]

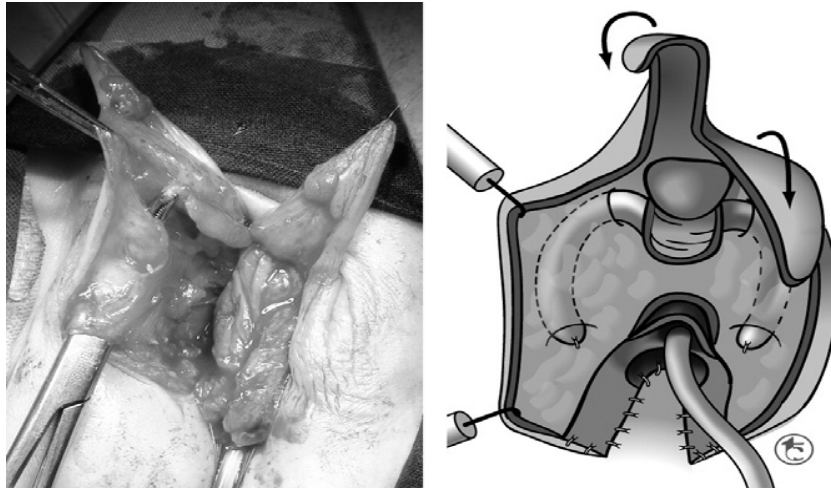


Figure63 : Les 2 corps cavernéux est placés autour de l'orifice vaginale. [85]

➤ **Notre technique :**

• **Installation :**

Sous anesthésie générale ou péridurale, la patiente est installée en position gynécologique. Après désinfection et mise en place des champs stériles, une sonde vésicale de Foley est mise en place. La base du gland est maintenue en traction à l'aide d'un fil.

• **Incision :**

Une incision arciforme de la peau pénienne circonscrivant la base du clitoris est effectuée au bistouri froid (Fig.65A). Cette incision permet le décollement de la peau pénienne afin d'exposer la jonction des piliers des corps cavernéux (Fig.65B). Le ligament suspenseur du clitoris est sectionné à sa base permettant de mobiliser entièrement le clitoris et d'abaisser le gland clitoridien (Fig.65C et D). La peau pénienne est conservée afin de reconstruire le futur capuchon clitoridien et les petites lèvres.

• **Préservation du pédicule vasculo-nerveux :**

Après avoir libéré le corps du clitoris de ses connexions dorsales avec la gouttière vestibulaire et ventrales avec le ligament suspenseur, les corps cavernéux sont sectionnés longitudinalement à l'union 1/3 dorsal, 2/3 ventraux, depuis le gland jusqu'à la convergence des racines du clitoris (Fig.65E-G).

À ce niveau, les artères caverneuses sont ligaturées par un point en X de Vicryl 2.0. En effet, cette technique décrite ici permet de rester à distance du pédicule vasculo-nerveux dorsal du clitoris et de le préserver en évitant le risque d'une dissection qui est très délicate au niveau de la partie supérieure de l'accolement des corps caverneux. Une lésion du pédicule pourrait en effet conduire à des troubles de la sensibilité clitoridienne. Le gland ainsi pédiculisé, conservant parfaitement son innervation sensitive et sa vascularisation, est alors transposé (Fig. H).

L'emplacement anatomique du gland clitoridien n'est pas décrit dans la littérature mais l'observation de patientes avec une anatomie normale en position gynécologique nous a appris qu'il est habituellement situé à égal distance des bords antérieur et postérieur de la symphyse pubienne ; il est parfois plus antérieur, sans dépasser toutefois l'union 1/3 antérieur, 2/3 postérieur.

Auparavant, une résection cunéiforme ventrale adaptée permet de lui conférer des dimensions féminines : 8 mm de diamètre et de longueur. Le saignement de la tranche du gland confirme sa bonne

Vascularisation par le pédicule vasculaire dorsal. Lors de la réalisation de ce procédé, les lambeaux cutanés préservés sont mobilisés de part et d'autre de l'orifice vaginal de manière à reconstituer les petites lèvres.

- Reconstruction des corps caverneux :

On reconstitue un petit corps du clitoris – une tige de 3 mm de diamètre – en rapprochant les bords libres des corps caverneux à l'aide d'un surjet de Vicryl 3.0.

- Reconstruction périnéale

La partie ventrale du lambeau cutané pénien est suturée à la peau pré-pubienne par des points séparés de Vicryl 4/0 reconstituant ainsi le capuchon clitoridien. Les bords latéraux du lambeau sont ensuite suturés par des points séparés de Vicryl 2/0 afin de reconstruire les petites lèvres (Fig. 64). La sonde urinaire est laissée en place.

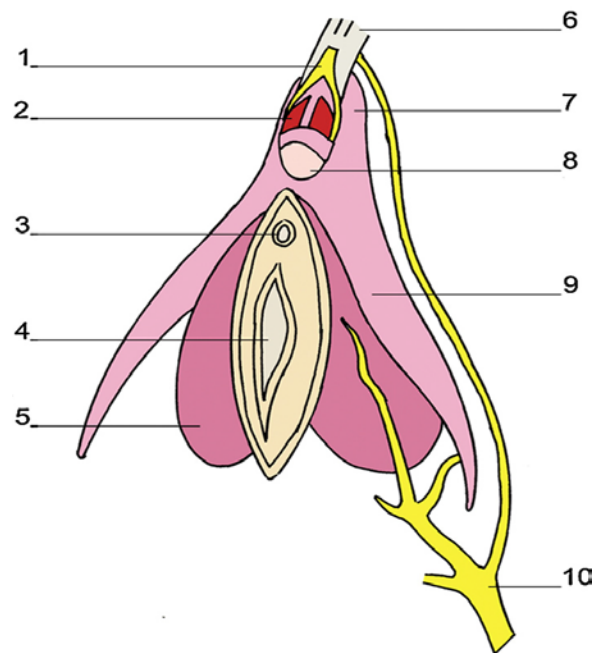


Figure 64 : Anatomie du clitoris et son innervation. [85]

1. Nerf dorsal du clitoris.
2. Corps caverneux.
3. Méat urétral.
4. Orifice vaginal.
5. Bulbe vestibulaire.
6. Ligament suspenseur.
7. Corps du clitoris.
8. Prépuce.
9. Piliers du clitoris.
10. Nerf pudendal

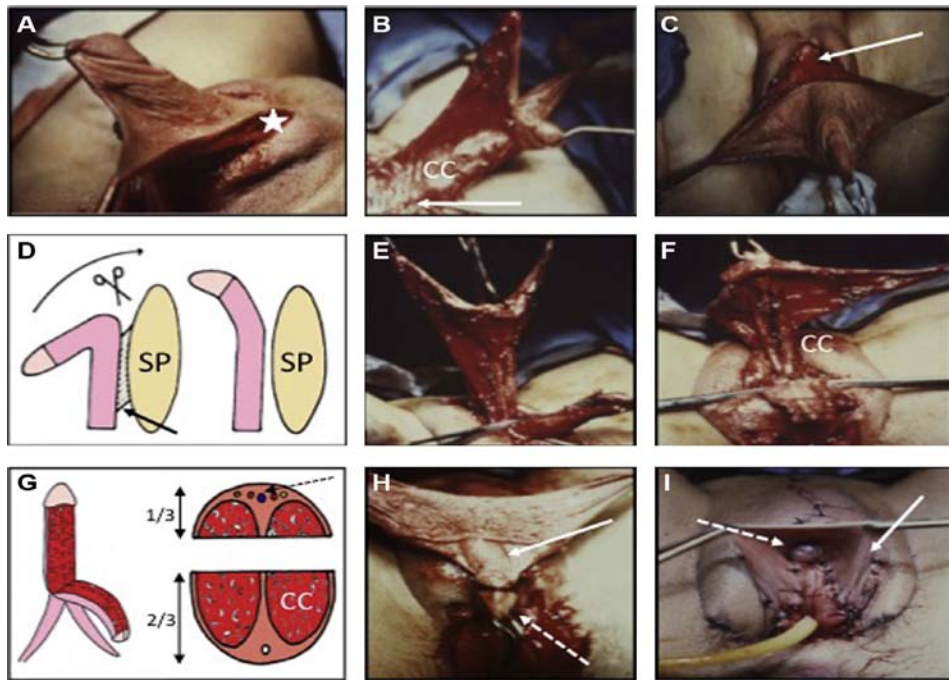


Figure 65 : Temps opératoires clés de la technique de réduction clitoridienne.[85]

- A : Incision cutanée arciforme de la peau pénienne (étoile).
- B : Exposition de la zone jonction des piliers (flèche) des corps caverneux (CC).
- C : Section du ligament suspenseur du clitoris à sa base (flèche)
- D : Libération du ligament suspenseur du clitoris (flèche) de la symphyse pubienne (SP) permettant la mobilisation du corps du clitoris.
- E et F : Photos de la section longitudinale des corps caverneux (CC) à l'union 1/3 dorsal et 2/3 ventraux.
- G : Schéma en coupe sagittale puis coronale de la section longitudinale des corps caverneux (CC) avec conservation du pédicule vasculo-nerveux (flèche pointillée).
- H : Pédiculisation du gland (flèche pointillée) avant sa résection cunéiforme. Conservation du lambeau cutané pénien (flèche) pour la reconstruction périnéale.
- I : Résultat final, reconstruction des petites lèvres (flèche) et aspect du nouveau clitoris (flèche pointillée).

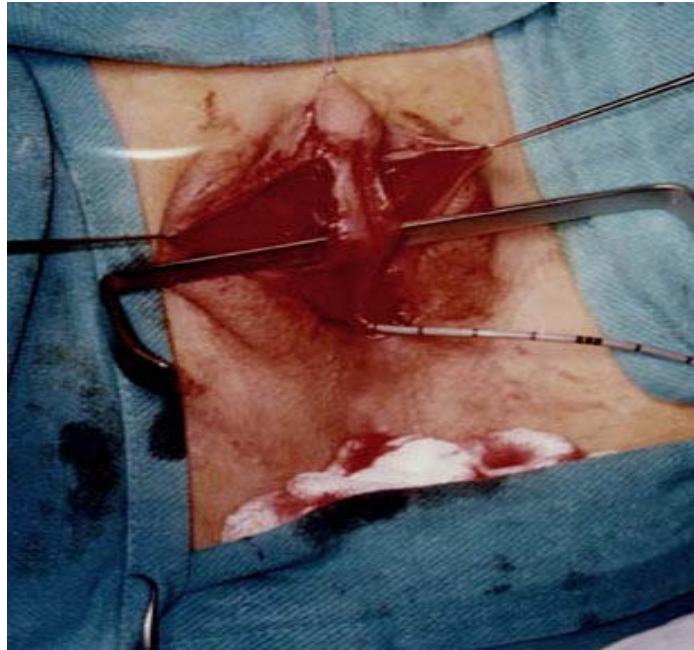


Figure66 : Clitoridoplastie Repérage du méat urétral [Iconographie du service de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Marrakech]

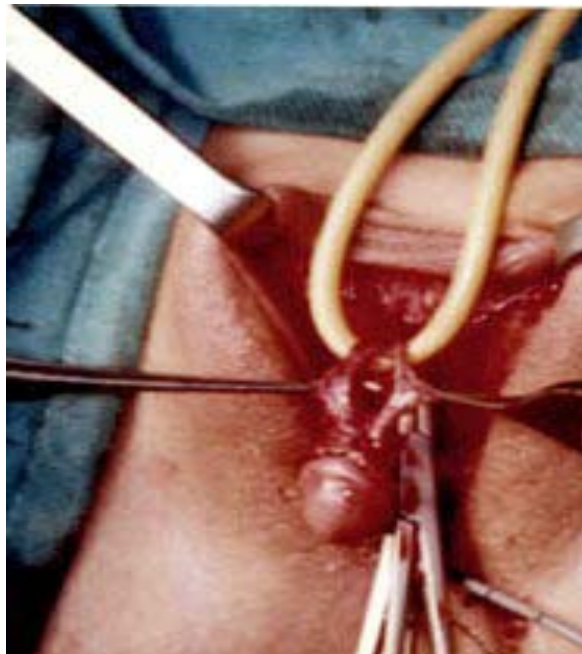


Figure67 : Respect des pédicules clitoridiens avec ablation des corps caverneux [Iconographie du service de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Marrakech]



Figure68 : Labioplastie [Iconographie du service de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Marrakech]



Figure 69:Résultat opératoire de génitoplastie de féminisation [Iconographie du service de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Marrakech]

❖ **Plastie des grandes lèvres :**

La labioplastie est effectuée au moment de la vaginoplastie et de la clitoridoplastie, Une fois le vagin anastomosé au plancher pelvien et l'organe pénoclitorien réduit de taille, le reste de la peau du clitoris est utilisé pour fabriquer des petites lèvres et des grandes lèvres.

Elle donne aux organes génitaux externes un aspect de phénotype féminin normal.
[87,88,89,90]

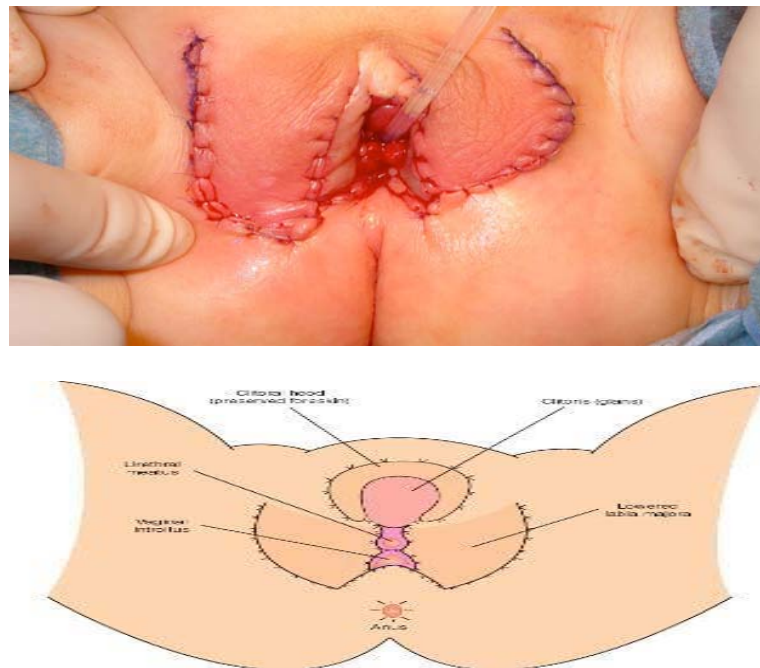


Figure70: Labioplastie des grandes lèvres

Dans notre série, la clitoridoplastie est faite chez toutes les patientes selon notre technique, la vaginoplastie est faite chez une patiente qui a un SUG court selon la technique périnéale classique. Les résultats cosmétiques étaient satisfaisants sans aucune complication. Alors que sans la série de Braikit [97], une patiente avec une confluence haute des voies urinaires et génitales a eu une mobilisation complète du sinus urogénital, 45 patientes avec un sinus urogénital court ont eu une vaginoplastie selon la technique périnéale classique. Toutes les clitoridoplasties ont été réalisées en conservant le pédicule vasculo-nerveux dorsal du clitoris, Le résultat cosmétique était bon dans 75 % des cas. Il y a eu un cas de sténose vaginale et 9 cas de récurrence de l'hypertrophie clitoridienne. Une patiente est mariée et a eu une grossesse de déroulement normal.

d. Chirurgie des siens :

L'hypoplasie mammaire est définie par un volume de seins insuffisamment développés par rapport à la morphologie de la patiente.

Cette hypotrophie est souvent mal acceptée physiquement et psychologiquement par la patiente qui le vit comme une atteinte à sa féminité, avec pour corollaire une altération de la confiance en soi et un mal-être, parfois profond, pouvant aller jusqu'au véritable complexe. C'est pourquoi, l'intervention se propose d'accroître le volume d'une poitrine jugée trop petite grâce à l'implantation de prothèses.

L'intervention peut se pratiquer à tout âge à partir de 18 ans. Une patiente mineure n'est habituellement pas estimée apte à subir une augmentation mammaire esthétique.

Les implants mammaires actuellement utilisés sont composés d'une enveloppe et d'un produit de remplissage. L'enveloppe est toujours constituée d'un élastomère de silicone. En revanche, les prothèses diffèrent par leur contenu, c'est-à-dire le produit de remplissage contenu au sein de l'enveloppe.

L'intervention :

Chaque chirurgien adopte une technique qui lui est propre et qu'il adapte à chaque cas pour obtenir les meilleurs résultats. Toutefois, on peut retenir des principes de base communs.

• **Incisions cutanées :**

Il existe plusieurs « voies d'abord » possibles (figure 71) :

- ✓ Voies aréolaires, avec incision dans le segment inférieur de la circonférence de l'aréole, ou ouverture horizontale contournant le mamelon par dessous (1 et 2).
- ✓ Voie axillaire, avec incision sous le bras, dans l'aisselle (3).
- ✓ Voie sous-mammaire, avec incision placée dans le sillon situé sous le sein (4).

Le tracé de ces incisions correspond bien sûr à l'emplacement des futures cicatrices, qui seront donc dissimulées dans des zones de jonction ou des replis naturels.



Figure 71 : les voies d'incisions cutanées.

- **Mise en place des prothèses :**

En passant par les incisions, les implants peuvent alors être introduits vers la loge précédemment réalisée. Deux positionnements sont possibles :

- ✓ Pré musculaire, où les prothèses sont placées directement derrière la glande, en avant des muscles pectoraux ;
- ✓ Rétro musculaire, où les prothèses sont placées plus profondément, en arrière des muscles pectoraux.

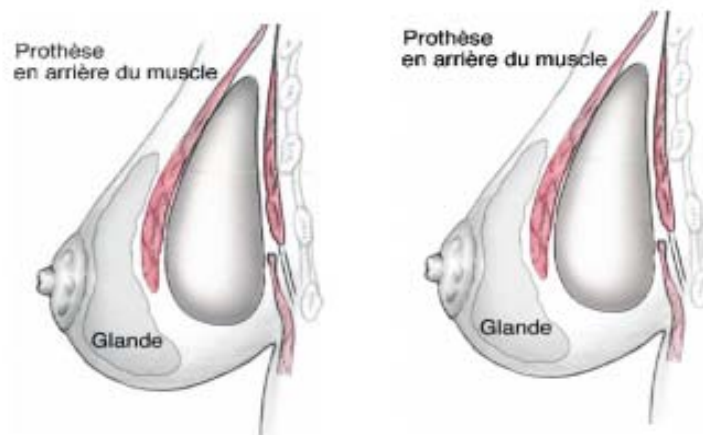


Figure72 : les positionnements des prothèses.

Le choix entre ces deux emplacements, avec leurs avantages et inconvénients respectifs, aura été discuté avec le chirurgien.

- **Drains et pansement :**

Un petit drain peut être mis en place en fonction des habitudes du chirurgien. C'est un dispositif destiné à évacuer le sang qui pourrait s'accumuler autour des prothèses.

En fin d'intervention, un pansement « modelant » est réalisé avec un bandage élastique.

En fonction du chirurgien, de la voie d'abord et de la nécessité éventuelle de gestes complémentaires associés, l'intervention peut durer une heure à deux heures et demie. [91]

2-3. Traitement psychologique :

Le choix du sexe d'un enfant porteur d'une anomalie de développement sexuel nécessite, parallèlement une évaluation précise de la dimension psychologique [2].

Money et Hampson [20] ont étudiés 172 cas d'anomalies de développement sexuel, dont 39 cas sont 46, XY DSD. Pour eux, l'orientation psychosexuelle ne dépend ni de leur sexe génétique, ni de leur sexe gonadique, mais elle est liée essentiellement à l'ambiance familiale et surtout à l'éducation.

Wilkins [15] qui a étudié 30 cas d'anomalies de développement sexuel, estime-lui aussi que l'élément important à considérer dans la détermination du sexe est le « genderrole » qu'on peut appeler tout simplement le « comportementsexuel » (par opposition au comportement génital).

Selon Wilkins, ce comportement sexuel est déterminé par le sexe assigné à la naissance, et par l'éducation quelque soit les autres déterminants du sexe : chromosomal, gonadique, hormonal, génital interne et externe.

Il semble que le sexe psychologique prime le sexe chromatinien, le sexe gonadique et le sexe gonophorique interne. Par contre, le sexe gonophorique externe ne doit pas être négligé, ni les paramètres fonctionnels offerts par une opération plastique.

Les paramètres psychologiques qui devront guider le choix du sexe seront appréciés par un examen psychologique approfondi des parents et de l'enfant et sont :

- Le désir des parents inscrits dans leur propre histoire familiale et dans un contexte socio-culturel.
- Les comportements et les conduites éducatifs adoptés à l'égard de l'enfant.

Une fois le choix clinique du sexe décidé, après confrontation des paramètres médicaux, chirurgicaux et psychologiques, il faut faire percevoir aux parents qu'on a découvert le vrai sexe et non pas qu'il a été choisi. Il est aussi important de les prévenir des conséquences pratiques de l'orientation choisie :

- Le calendrier des interventions chirurgicales.
- La nature du traitement substitutif.
- La stérilité éventuelle.
- Le conseil génétique.
- La vigilance constante vis-à-vis des gonades lorsqu'elles ont pu être conservées et une éventuelle castration devront être progressivement annoncées.

Hélas, quand le choix du sexe est fait, et l'enfant pris en charge médicalement, le suivi psychologique est souvent très difficile à obtenir, ne permettant pas d'évaluer le devenir à long terme de ces enfants [2].

3. Surveillance :

3-1. Traitement médical :

La surveillance du traitement médical est clinique, radiologique et biologique.

La tension artérielle, la croissance, l'index cardiothoracique, l'âge osseux, la normalisation de l'androsténédione ou l'activité rénine, sont les paramètres essentiels à surveiller.

Un échappement au traitement doit faire discuter 3 causes principales : des médicaments non ou mal pris, un adénome surrénalien autonome, ou un échappement vrai qui nécessite un freinage par dexaméthasone. [2-26]

3-2. Traitement chirurgicale :

Au plan fonctionnel, sur le bourgeon génital, l'étude des potentiels évoqués somesthésiques montre que l'innervation est bien respectée, même en cas de résection et anastomose cavernocaverneuse [92,93].

Dans les suites immédiates, on peut craindre un hématome autour du bourgeon génital, exigeant, pour être prévenu, une hémostase très soigneuse et, au besoin, drainage et pansement compressif dans les suites, ou une désunion postérieure de la plastie qui peut conduire à une sténose de l'orifice vaginal.

L'hématome immédiat est sans conséquence à long terme. La désunion postérieure de la plastie conduit à la sténose vaginale, mais cette sténose peut survenir même sans désunion. Les complications vaginales à long terme représentent environ 20 % des cas. Les sténoses vaginales peuvent être traitées par dilatation simple ou par reprise de la plastie. Dans les PHF d'origine

Surrénalienne, un traitement médical mal suivi ou non adapté provoque une augmentation de la taille du clitoris et un rétrécissement de l'ostium vaginal ; un geste complémentaire au niveau clitoridien et vaginal s'avère alors nécessaire.

Le taux de complications est significatif et il faut respecter un délai de six mois après chirurgie avant de réopérer ces patients.

Les mauvais résultats cosmétiques sont les complications les plus fréquentes. [65]



RECOMMANDATIONS

L'ambiguïté sexuelle dans le cadre du déficit en 21 hydroxylase selon notre expérience nécessite :

- Un diagnostic précoce par un :
 - Examen anténatal écho-morphologique du 2 et 3em trimestre
 - Examen clinique minutieux et systématique des OGE à la naissance fait, s'il le faut, par un expert.
 - Au moindre doute une surveillance par des examens répétitifs du périnée et un bilan endocrinien si nécessaire.
- Une prise en charge médicale et chirurgicale multidisciplinaire précoce avant la prise de conscience de l'ambiguïté par la famille et l'enfant.
- Un suivi médical multidisciplinaire dans le temps
 - Clinique
 - Biologique
 - Morphologique
- Accompagnement des patients jusqu'à leur intégration dans la vie sociale et conjugale car ils ne seront pas seulement ambigus mais aussi stériles.



CONCLUSION

L'anomalie de différenciation sexuelle correspond à un aspect non ou mal différencié des organes génitaux externes, ou à un état de discordance entre organes génitaux externes et organes génitaux internes qui sont en inadéquation avec l'apparence physique réalisant une véritable ambiguïté sexuelle physique, psychique et sociale, qui pose une véritable problématique de la santé publique dans notre contexte.

Le diagnostic doit être fait en période néo-natale et ce en une urgence pour deux raisons:

- Eliminer une hyperplasie congénitale des surrénales, à l'origine d'un syndrome de perte de sel, constituant une urgence métabolique, nécessitant une prise en charge immédiate.
- Déterminer rapidement le sexe pour attribuer un sexe adéquat à l'enfant, constituant ainsi une urgence sociale, afin d'assurer une bonne intégration dans la société et de lui éviter la vie en « ambiguïté ».

La prise en charge thérapeutique, médicale et/ou chirurgicale, doit être précoce et multidisciplinaire. L'expertise psychiatrique demeure de nécessité absolue aussi bien pour le patient que pour sa famille. Car en plus de guider le choix du sexe, Elle permet une meilleure adaptation à la maladie et ainsi un meilleur pronostic à long terme et ceci pour :

- Limiter au maximum les troubles de la croissance et les conséquences de l'hyperandrogénie.
- Éviter la déclaration à la naissance d'un enfant de sexe masculin.
- Prévoir les perturbations psychologiques de l'ambiguïté sexuelle chez la fille.



RESUMES

Résumé

Les états intersexuels sont des anomalies de la différenciation sexuelle, aboutissant à une discordance entre organes génitaux internes (OGI), externes (OGE) et caractères sexuels secondaires.

L'objectif de ce travail est de :

- Revoir le profil clinique des états intersexuels.
- Revoir les connaissances sur les différentes techniques de chirurgie de féminisation basées sur la littérature et l'expérience du service à Marrakech et à Sousse en Tunisie.

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 16 ans allant de janvier 1996 à janvier 2012. 7 dossiers ont été répertoriés, concernant les patients pris en charge à Marrakech et à Sousse en Tunisie pour des états intersexuels.

L'âge de diagnostic est très variable, allant du 5 ans à 25 ans, avec une moyenne de 17,71 ans. Le motif de consultation était dominé par des OGE ambigus. Le sexe d'élevage dans notre série est féminin chez tous nos patients, soit 100%.

La 17OHP et la testostérone ont été dosées chez tous nos patientes, elles étaient élevées chez tous ces patientes.

L'échographie a été réalisée chez tous les patientes, elle a permis de visualiser des formations rétro-vésicales rappelant une cavité utérine et vaginale chez tous les patientes.

Au terme des examens clinique et para cliniques, le diagnostic d'HCS par déficit en 21 OH a été retenu chez tous nos patientes.

Toutes les patientes ont bénéficié d'un traitement médical à base d'hydrocortisone, d'une clitoridoplastie selon notre technique. Une vaginoplastie selon la technique périnéale classique était faite chez une patiente soit 14,28%.

Enfin, nous insistons sur l'intérêt d'un examen systématique des OGE à la naissance et d'une prise en charge multidisciplinaire de toute ADS afin de permettre une orientation adéquate.

Abstract

The intersex is a *disorders of sex differentiation* (DSDs), Leading to a mismatch between the genital organs internal (OGI), external (OGE) and secondary sexual characters.

The objective of this study is to:

- Review the clinical profile of DSD.
- Review the knowledge on the various techniques of Surgery of feminization based on the literature and experience of department in Marrakech and Sousse in Tunisia.

This is a retrospective study, of 16 patients with DSD, over a 16-year period from January 1996 to January 2012, collected in Marrakech and Sousse in Tunisia.

The age of diagnosis in our series is very variable (5– 15 years old) with an average of 17, 71 years old. The reason for consultation was dominated by OGE ambiguous. The sex of rearing in our series is female among all our patients, either 100%.

The 17OHP and testosterone were dosed in all our patients; they were elevated in all of these patients.

The ultrasound was conducted in all patients, it has allowed to view training retro bladder–recalling a uterine cavity and vaginal among all patients.

At the end of the clinical examinations and clinical Para, the diagnosis of HCS by deficit in 21 OH has been retained in all our patients.

All patients have benefited from a medical treatment on the basis of hydrocortisone, a clitoridoplasty according to our technical. A vaginoplasty according to the perineal technical classic was made in a patient is 14.28%.

Finally, we insist on the interest of a systematic review of the OGE at birth and a multi-disciplinary care of any ADS in order to allow a proper orientation.

ملخص

- الفروق بين الجنسين هي عبارة عن تشوهات الجنسية المؤدية بذلك إلى تناقض بين الأعضاء التناسلية الداخلية والخارجية والخصائص الجنسية الثانوية. إن الهدف من هذا العمل هو:
- مراجعة الملف السريري للمرضى.
 - استعراض المعرفة حول مختلف تقنيات جراحة التصحيح الجنسي، استنادا إلى المراجع العلمية وتجربة قسم الجراحة بمراكش و سوسة في تونس.
 - أجرينا دراسة إستيعادية، حول حالات تشوه التفريق الجنسي، التي تم جمعها في مراكش و سوسة في تونس على مدى ١٦ سنوات من يناير ١٩٩٦ إلى يناير ٢٠١٢.
 - سن التشخيص متباين جدا يتراوح ما بين ٥ سنوات و ٢٥ سنة مع متوسط العمر ١٧,٧١ سنة.
 - أول أسباب العيادة هو إبهاماً لأعضاء التناسلية الخارجية.
 - جنس التريبة هي أنثوي لدى جميع المرضى.
 - تم قياس نسبة 17 وتستوترون لدى جميع الحالات وكانت كلها مرتفعة.
 - تم فحص بالصدى لدى جميع المرضى، مما مكن من إظهار تكونات خلف المثانة البولية تذكر بتجويف كل من الرحم والمهبل.
 - على ضوء هذه الفحوصات تم تشخيص فرط التنسج الخلقي للكظر لدى جميع الحالات.
 - جميع الحالات استفادت من العلاج بالهرمونات ومن عملية التصحيح الجنسي.
- وأخيرا نلح على ضرورة الفحص المنهجي للأعضاء التناسلية الخارجية عند الولادة وتكفل متعدد الاختصاصات لكل إبهام جنسي حتى يتم التوجيه الملائم.



ANNEXES

Fiche d'exploitation des états intersexuels

- Nom /prénom :
- Age :
- Sexe d'élevage : féminin masculin
- Fratrie :
- Antécédents :
 - Personnels :
 - Naissance :
 - ✓ Grossesse suivie : oui non
 - ✓ Accouchement médicalisé : oui non
 - ✓ Poids :
 - ✓ Taille :
 - DHA : oui non
 - GEA : oui non
 - Courbe de croissance : oui non
 - Retard pubertaire : oui non
 - Puberté précoce : oui non
 - Familiaux :
 - Cas similaire : oui non
 - Consanguinité : 1 degré 2 degré NC
- Motif de consultation :
 - ADS : oui non
 - Cryptorchidie : oui non
 - RSP : oui non
 - DHA : oui non
 - Autres :
- Examen clinique :
 - Poids : (DS) ; Taille : (DS) ; TA : (DS)
 - Examen uro-génital :
 - Bourgeon génital :
 - Longueur : ≤2cm [2cm-4cm] ≥4cm
 - Bourrelet :
 - Strie : oui non
 - Lisse : oui non
 - Méat urétral :
 - Hypospadias : oui non

- Gonades palpables :
 - Nombre : un (1) deux (2) aucune
 - Position : droite gauche
 - Asymétrie : oui non
 - Cryptorchidie : unilatérale bilatérale
- Hyperpigmentation : oui non
- Nombre d'orifice : deux trois
- Classification de PRADER:
 - Type I:
 - Type II:
 - Type III:
 - Type IV:
 - Type V:
- Autres malformations :
 - Dysmorphie : oui non
 - Gynécomastie : oui non
 - Autres :
- Examens radiologiques :
 - Échographie abdomino-pelvienne : oui non
 - TDM pelvienne : oui non
 - IRM pelvienne : oui non
 - Génitographie : oui non
 - Cœlioscopie diagnostique : oui non
- Examens biologiques :
 - Ionogramme sanguin :
 - Glycémie :
 - Urée :
 - Créatinine :
 - Natrémie :
 - Kaliémie :
 - 17 OH progestérone :
 - Testostérone totale :
 - DHT :
 - DHEA :
 - Delta 4 androsténédione :
 - Cortisol :
 - ACTH :
 - DOC :

- Biologique :
 - 17 OH progestérone :
 - Testostérone :

TABLEAUX RECAPITULATIFS

Le déficit enzymatique	Clinique	Biologie	Traitement
21-OH	-Syndrome de perte de sel. -Syndrome de virilisation	-17OHP très élevée >50 ng /mL -hyponatrémie , hyperkaliémie, acidose, hypoglycémie sont inconstante -Delta4 androsténedione élevée -Cortisol normal ou bas -ACTH , rénine, testostérone sont élevée	Traitement d'une crise aiguë avec perte de sel : -Réhydratation et correction des troubles hydro- électrolytiques - HSHC : 10 mg/kg/24 h en bolus toutes les 4H -Antihypertenseur en cas d'HTA
11β-OH	-HTA -OGE ambigus	-DOC élevée - Δ4 androsténedione et testostérone sont élevés -17 OHP ± élevée. -ACTH élevée -Cortisol normal ou bas	Traitement de fond : -Hydrocortisone : 10-18 mg/m ² /j en 2 ou 3 prises -9-alpha-fludrocortisone. Dans les formes avec perte de sel :50 et 100 µE/j. -NaCl jusqu'à diversification alimentaire complète (2 ans) puis apport de sel libre
3β HSD	syndrome de perte de sel. syndrome de virilisation.	-DHA élevée -SDHA élevée -17OHP un peu élevée	-Prise en charge chirurgicale de l'anomalie de différenciation sexuelle -PEC psychologique
17α-OH	-HTA -virilisation des OGE	-DOC et corticostérone élevées en regard d'une rénine basse	



BIBLIOGRAPHIE

1. **Rappaport 1984**
Livre d'endocrinologie pédiatrique
2. **Sekkat Reda Salimi**
Troubles de réceptivité périphérique aux androgènes à propos de 4 cas.
3. **Abbad Hind**
Hermaphrodisme vrai et dysgénésie gonadique mixte.
Thèse de médecine N°345/2000
4. **[Http://Mon.Bateau.Pagesperso-Orange.Fr/Mythologie/Aphrodite.Htm](http://Mon.Bateau.Pagesperso-Orange.Fr/Mythologie/Aphrodite.Htm)**
5. **Anatomie Du Corps Humain.**
6. **www.embryology.ch/francais/ugenital/planmodgenital.html**
7. **Bargy F., Morel-Bouvattier C., Beaudoin S.**
Ambiguïtés sexuelles.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie, 802-A-30, 2008.
8. **Kuttenn F, d'Acremont MF Et Mowszowicz I.**
Anomalies de la différenciation sexuelle.
Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Endocrinologie-Nutrition, 10-033-A-10, 2003, 26 p.
9. **Linquette M. Et Savary J.-B.**
Généralités sur les états intersexués.
Encycl.méd.chir., paris, Glandes, 10033A-I0, 1-1980
10. **Encha-Razavi F., Escudier E.**
Embryologie.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie/Obstétrique, 5-001-A-50, 2010.
11. **Morel Y, Mallet D, Menassa R.**
La différenciation sexuelle du fœtus.
Med C/in Endocrinol Diabere (2006) 2-10.

12. Jost A.

Gonadal hormones in the sex differentiation of the mammalian fetus. In: Organogenesis, ed.

Ursprung RLD HaH, Holt, Rinehart and Winston Inc: New York, (1965) p. 611-28.

Reference de différenciation sexuelle

13. Morel Y., Michel-Calemard L., Mallet D.

Anomalies génétiques du récepteur aux androgènes et ambiguïté sexuelle avec fonction testiculaire normale à la naissance.

Ann. Endocrinol 66, 3 (2005) 217-224.

14. Ravel C., Chantot-Bastaraud S., Siffroi J.-P.

Aspects moléculaires du déterminisme sexuel : régulation génique et pathologie.

Gynécologie Obstétrique & Fertilité 32 (2004) 584-594.

15. Poulat.F, Berta.P.

Déterminisme du sexe et chromosome Y.

Anales d'endocrinologie 1991,52,410-414.

16. Gompel A, Mowszowicz 1, Poitout Ph.

Pseudohermaphrodismes masculins.

Edition technique-EMC(Paris- France) Endocrino-nutrition, 1 0- 033-B- 10, 1993

17. Battin.J, Colle.M .

Eléments d'embryologie humaine.

P:119-126.

18. Wachtel S.S, Ohno.S, Koo G.C, Boyse E.A .

Possible role for H-Y antigen in the primary determination.

Nature,1975,235-236.

19. D.K.Edmonds Mbbs, Frcog .Franzcog.

Congenital malformations of the genital tract.

Obstetrics and Gynecology clinics, volume27, number H- Y, March 2000

20. **El Idrissi Hiciam.**
Les Aspects Cytogénétiques De l'ambiguïté Sexuelle A Propos De 99 Cas.
Thèse de médecine no218/1998.
21. **Henry Anhalt Do; E.Kirk, Neely Md; Ra Ymond L; Hintz Md.**
Ambiguous genitalia.
22. **Sandrine Barbaux; Eric Vilan; Ken-Mc El Reavey; Marc Fellous.**
«Le point sur le détenninisme du sexe chez les mammifères ».
Médecine/Science 1995, II ,529-36.
23. **A. Cheikhelard, D. Luton, P. Philippe-Chomette, J. Léger, E. Vuillard,C. Garel, M.**
Le diagnostic prénatal des ambiguïtés sexuelles est-il fiable?
Hôpital Robert Debré, Paris.
24. **Abbad Hind.**
Hermaphrodisme vrai et dysgénésie gonadique mixte.
Thèse de médecine N°345/2000.
25. **Alizai N.K., Thomas D.F.M., Lilford R.J. Batchelor A.G.G, Johnson.**
N. Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: What happens at puberty ?
J. Urol., 1999, Vol. 161. 1588-1591.
26. **Bargy F. Et Couprie C.**
Les ambiguïtés sexuelles.
Encycl Méd.chir. (Paris-France), pédiatrie, 4107 B50, 9-1989,8 P.
27. **El Houssi Hicham.**
Actualité de prise en charge en matière de dysgénésie gonadique.
Thèse de médecine N ° 18/2011
28. **Haider SG. Leydig Cell Steroidogenesis.**
Unmasking the functional importance of mitochondria.
Endocrinology. 2007 Jun; 148(6): 2581-2.

29. **O'shaughnessy Pj, Baker Pj, Monteiro A, Cassie S, Bhattacharya S, Fowler Pa.**
Developmental changes in human fetal testicular cell numbers and messenger ribonucleic acid levels during the second trimester.
J Clin Endocrinol Metab. 2007 Dec; 92(12): 4792-801.
30. **Raivio T, Wikstrom Am, Dunkel L.**
treatment of gonadotropin-deficient boys with recombinant human FSH: Long-term observation and outcome.
Eur J Endocrinol. 2007 Jan; 156(1): 105-11.
31. **V.Pasterski And Al.**
Impact of the consensus statement and the new DSD classification system .
Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. 187-195.
32. **Yves Morel, Delphine Mallet, Rita Menassa.**
La différenciation sexuelle.
P. Chanson. Médecine Clinique endocrinologie & diabète. 2006.
33. **F. Amri , M. Troudi , S. Fejji, H. Kharrat, A. Zbidi , B. Chaouachi, A. Nouri.**
Hyperplasie congénitale des surrénales : Aspects épidémiologiques et évolutifs à propos de trente-six observations.
Revue Maghrébine de pédiatrie, Vol VII N°5 – sep-oct 1997
34. **Hicham Sallahi.**
Les ambiguïtés sexuelles, à propos de 18 cas.
Thèse de médecine N° 413/2003
35. **M. Alaoui Belghiti**
PRISE EN CHARGE DES ANOMALIES DE DIFFERENCIATION SEXUELLE à propos de 16 cas
Thèse de médecine N° 087/2011
36. **A Geoffray, E Baechler-Sadoul, Js Valla.**
AMBIGUITE SEXUELLE – PLACE DE L'IMAGERIE.
<http://www.sfip-radiopediatrie.org/>

37. **C. Bouvattier*, M. David, C.-L. Gay, P. Bougnères, P. Chatelain .**
Conduite à tenir devant une anomalie des organes génitaux externes découverte à la naissance.
Archives de Pédiatrie ,2009 ;16 :585–587.
38. **Ch Sultan, S Lumbroso, F Paris, C Jeandel, F Montaya, R Dumas.**
Exploration d'une ambiguïté sexuelle Néonatale.
Stratégies d'exploration fonctionnelle et de suivi thérapeutique, 2001
39. **Sultan. Ch, Montaya.F, Paris.F,Lumbroso.S,Belon.C,Galifer.R.B,Dumas.R .** Management of antigens genital in the new born.
Oxford text book of Endocrinology,2000.
40. **C. Pienkowski – A. Cartault.**
Anomalies du développement génital du nouveau-né et de l'enfant.
Anomalie du développement sexuel du nouveau-né—DIU Maternité Novembre 2008
41. **Sultan Ch, Lobaccaro Jm, Lumbroso S, Belon Ch, Chevalier C, Terraza A, Sampaio D,Mbazogo H, Galifer RB, Dumas R.**
Ambiguïté sexuelle :Apport de la génétique moléculaire.
Arch Fr Pédiatr 1993 ; 50 : 69–80
42. **Thomas, D.F.**
Illustration d'une anomalie de développement des OGE (Prader V),Gender assignment.
background and current controversies. BJU Int, 2004. 93 Suppl 3: p. 47–50.
43. **Colacura.N, Cardon.A, De Franciscis.P, Landol.L.E, Venditto.H, AndSinisi Aa.**
Laparoscopic-hysterectomy in a case of male pseudohermaphrodism with persistent müllere duct derivatives.
Hum. Reprod. 1997 Feb, 12(2),272–4.
44. **Qasim Sm.Sachdev R.**
Laparoscopic bilateral gonadectomy in a phenotypic woman with a form of Leydig cell hypoplasia.
J Am Assoc Gynecol Laparosc 1996;3; 313–316

45. **Raux – Demay M.C**
Pathologie des corticosurrenales chez l'enfant
EMC pédiatrie 4-.107-A-30 .
46. **Samara–Boustani, A. Bachelot, G. Pinto, E. Thibaud, P. Touraine, M**
Hyperplasie congénitale des surrénales : les formes précoces
Polak (4-107-A-30).
47. **Samara–Boustani D., Bachelot A., Pinto G., Thibaud E., Polak M., Touraine P.**
Blocs enzymatiques précoces de la surrénale.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie–Nutrition, 10-015-B-20, 2008.
48. **L. Dumeigea, C. Bouvattierb, M. Lombesa,C .**
Nouveautés dans l'hyperplasie congénitale des surrénales New insights in congenital adrenal hyperplasia .
Annales d'Endocrinologie 78 (2017) S21–S30
49. **V. Fuzier.**
Hyperplasie congénitale des surrénales Congenital adrenal hyperplasia.
Prise en charge des maladies rares en anesthésie et analgésie obstétricale © 2015
50. **Bouvattier C.**
Anomalies du développement sexuel 46,XY (anciennement pseudohermaphrodismes masculins).
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie–Nutrition, 10-033-B-10, 2009.
51. **Van. Niekerk W.A.**
True hermaphroditism. An analytic review with a report of 3 new cases...
AM J obstet.Gynecol, 1976, 126; 890–904
52. **Witchel Sf, Azziz R.**
Congenital adrenal hyperplasia.
J Pediatr Adolesc Gynecol 2011;24(3):116–26.

53. **Young J, Tardy V, De La Perriere AB, Bachelot A, Morel Y.**
Detection and management of late-onset 21-hydroxylase deficiency in women with hyperandrogenism. *Ann Endocrinol (Paris)* 2010;71(1):14-8.
54. **R. Brauner.**
Conduite pratique devant une intersexualité.
J. pédiqtr Puériculture 2002;15;117-20.
55. **N.S. Fedala , A. Safer , F. Bala , L. Ahmed Ali , F. Chentli .**
Hyperplasie congénitale précoce des surrénales : à propos de 50 cas
Annales d'Endocrinologie 74 (2013) 322-344
56. **T. Kamoun (Pr) A,*, S. Kmiha (Pr) A, I. Chabchoub (Dr) A, K. Baklouti (Dr) A, A. Nouri (Pr) B, M. Hachicha (Pr) A**
Les hyperplasies congénitales des surrénales (HCS)
SFE Lyon 2014 / *Annales d'Endocrinologie* 75 (2014) 467-485
57. **H. Bouxid *, A. Gaouzi.**
Hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant (HCS) : à propos de 61 cas *Annales d'Endocrinologie* 74 (2013) 322-344
58. **Sallahi Hicham**
Les ambiguïtés sexuelles à propos de 18 cas: L'expérience du service de chirurgie pédiatrique C.
Thèse de médecine n°413/2002
59. **Mm Niang,L.Niang,W.Kalai,Sm Gueye,Ct Cisse.**
le pseudo-hermaphrodisme féminin a propos d'une observation et revue de littérature.
Medecine d'Afrique noir .2015.vol62,N 6
60. **P. Mouriquand Et Al.**
Mise au point sur la prise en charge chirurgicale des anomalies congénitales du développement génito-sexuel (Disorders of Sex Development: DSD).
Archives de Pédiatrie 2014;21:41-42.

61. **Kimberly Liu, MD, Toronto, (Ont.) Tarek Motan, MB; Chb, Edmonton, (Alb.) Paul Claman, MD, Ottawa, (Ont.).**
No 350–Hirsutisme : évaluation et traitement.
J Obstet Gynaecol Can 2017;39(11):1069–1084
62. **Bachelot A.**
Hirsutisme : diagnostic et conduite pratique.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 3–0650, 2011.
63. **Mostafa Metwally .**
Hirsutism.
Obstetrics, gynaecology and reproductive medicine 22:8 211 _ 2012 Elsevier Ltd.
64. **Inès Beral.**
L'hyperandrogénie chez la femme.
Hormonologie, Reproduction REGNIER ,2016
65. **Bargy F., Morel–Bouvattier C., Beaudoin S.**
Ambiguïtés sexuelles.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie, 802–A–30, 2008.
66. **H.F.L. Meyer–Bahlburg.**
Lignes de conduite pour le traitement des enfants ayant des troubles du développement du sexe : Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence 56 (2008) 339–344
67. **Knight H.M.L., Phillips N.J., Mouriquand P.D.E.**
Female hypospadias : a case report
s.l. : J. Pediatr. Surg., 1995, Vol. 30. 1738–1740
68. **Fortunoff S.T., Lattimer J.K., Edson M.**
Vaginoplasty technique for female pseudo hermaphrodites.
Surg. Gynec. Obstet., 1964; 118: 545–548.
69. **Mollard P., Mouriquand P.D.E., Viguier J.L. :**
Chirurgie des ambiguïtés sexuelles. Techniques, indications, résultats.
Pédiatrie, 1990 ; 45 : 87–93.

70. **Pena A.**
Total urogenital mobilisation – an easier way to repair cloacas.
J. Pediatr. Surg., 1997; 32: 263–268.
71. **Ludwikowski B., Oesch Hayward I., Gonzales R.**
Total urogenital sinus mobilization: expanded applications.
BJU International, 1999; 83: 820–822.
72. **Rink R.C.**
Total urogenital mobilization (TUM).
Dialogues in Pediatric Urology, 2000
73. **Parrott T.S., Woodard J.R. :**
Abdominopelvic approach of the high, short vagina in the adrenogenital syndrome.
J. Urol., 1991 ; 146 : 647–648.
74. **Passerini–Glazel G. :**
Feminizing genitoplasty.
J. Urol., 1999 ; 161 : 1592–1593.
75. **Pena A., Filmer B., Binilla E., Mendez M., Stolar C. :**
Transanorectal approach for the treatment of urogenital sinus : preliminary report.
J. Pediatr. Surg., 1992 ; 27 : 681–685.
76. **Rink R.C., Pope J.C., Kropp B.P., Smith E.R., Keating M.A., Adams M.C.**
Reconstruction of the high urogenital sinus : early perineal prone approach without
division of the rectum.
J. Urol., 1997 ; 158 : 1293–1297.
77. **Hensle T.W., Reiley E.**
A. Vaginal replacement in children and young adults.
J.Urol., 1998 ; 159 : 1035–1038.
78. **Hitchcock R.J.I., Malone P.S.**
Colovaginoplasty in infants and children.
Br. J.Urol., 1994 ; 73 : 196–199.

79. **Tillem S.M., Stock J.A., Hanna M.K.**
Vaginal construction in children.
J.Urol., 1998 ; 160 : 186–190.
80. **Wesley J.R., Coran A.G.**
Intestinal vaginoplasty for congenital absence of vagina.
J. Pediatr. Surg., 1992 ; 27 : 885–889.
81. **Smail Acimi .**
Génitoplastie féminisante chez les enfants porteurs d'anomalies du développement sexuel
Feminizing Genitoplasty for Children with Disorders of Sex Development.
e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2015, 14 (3) : 026–029
82. **Jones. Hw, L Wilkins:**
Gynecological operations in 94 patients with intersexuality.
s.l. : Am J Obstet Gynecol, 1961, Vol. 82. 1142–1153
83. **Mure P.Y., Gelas T., Ripepi M., Hoch M., Mouriquand P.**
Prise en charge chirurgicale de l'hyperplasie congénitale des surrénales (hcs) chez la fille.
Prog Urol, 2003, 13, 1381–1391
-
84. **Hyochun Park, Wonwoo Kim, Hoonnam Kim, Hyeonjung Yeo.**
Reduction Clitoroplasty with Preservation of the Dorsal Neurovascular Pedicle in a 6-Year-Old Female: A Case Report.
Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea2016;22(2):93–95
-
85. **A. Arfi A*, R. Lousquy A,B, A. Chevrot A, B. Haddad A, B.J. Paniel A, C. Touboul A,C**
Ambiguïté sexuelle : comment je fais. . . une réduction clitoridienne ? Sexual ambiguity:
How do I... to perform a clitoral reduction?
Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie xxx (2017) xxx–xxx
-

- 86. Pippi Salle JI, Braga Lp, Macedo N, Rosito N, Bagli D.**
Corporeal sparing dismembered clitoroplasty: an alternative technique for feminizing genitoplasty.
J Urol. 2007; 178:1796–800.
- 87. Frimberger D, Gearhart Jp.**
Ambiguous genitalia and intersex.
Urol Int 2005; 75:291–7.
- 88. Kwon Jb, Yoo Es, Chung Sk.**
Surgical correction of intersex with feminizing genitoplasty.
Korean J Urol 2004; 45:1028–34.
- 89. Oesterling Je, Gearhart Jp, Jeffs Rd.**
A unified approach to early reconstructive surgery of the child with ambiguous genitalia.
J Urol 1987; 138:1079–82.
- 90. Kun Suk Kim, Jongwon Kim.**
Disorders of Sex Development.
Korean J Urol 2012 ;53 :1–8
- 91. Sofcpre.**
Prothèses mammaires et hypoplasie des seins ou plastie d'augmentation mammaire par prothèses.
Annales de chirurgie plastique esthétique (2009) 54, 254—259
- 92. Bargy F, Bienaymé J, Sapin E.**
Les génitoplasties : aspects anatomiques et chirurgicaux. Résultats cosmétiques et fonctionnels.
In : Journées Parisiennes de Pédiatrie. Paris : Flammarion ; 1987. p. 225–30.
- 93. D. Demède *, E. De Mattos E Silva, D. Gorduza, P. Mouriquand :**
Actualités sur l'hypospade: What is new about hypospadias?
Archives de pédiatrie 15 (2008) 1366–1374.

94. **F. Hasbellaoui a, *, A. Khellaf a, K.A. Hadabi b, M. Semrouni a**
Anomalies de la différenciation sexuelle de diagnostic tardif : à propos de 11 cas
Annales d'Endocrinologie 74 (2013) 310–32.
95. **N. EL AMRANI, M. OUTIFA, S. NABIL, I. CHEMRY, S. EL HAJOU, MT. ALAOU**
A PROPOS D'UN CAS DE PSEUDO-HERMAPHRODISME FÉMININ.
Médecine du Maghreb 2000 n°80.
96. **M.L. Diakitéa, J.G. Berthé Ha, A. Timbelya, M. Diallo a, M. Maigaa, A. Diakitéa, M. Diallo a, K. Ouattaraa, A. Faureb, ***
Problématique de la prise en charge des anomalies de la différenciation sexuelle dans le service d'urologie : CHU Point G.
Progrès en urologie (2013) 23, 66—72.
97. **M. Braiki (Dr) a, *, I. Miniaoui (Dr) b, A. Nouri (Pr) a**
Chirurgie féminisante des pseudo-hermaphrodismes féminins par hyperplasie congénitale des surrénales.
Annales d'Endocrinologie 77 (2016) 453–470.

قسم الطبيب

أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرِاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ

بِإِذْنِهِ وَسَعْيِي فِي إِنْقَازِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، مَسْخَرَةً كُلِّ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةِ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،

لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ الْمُسَخَّرِ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ .. لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوَفِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرُنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ

فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبِيَّةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي،

نَقِيَّةً مِمَّا يَشِينُهَا تُّجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ.

التطوير التقني على جراحة حالات الغموض الجنسي

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/05/16

من طرف

السيدة سارة حرمة الله

المزودة في 04 مارس 1991 بالفقيه بن صالح

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

حالة ثنائية - تشوهات 46,XX - تقنيات جراحية

اللجنة

الرئيس

م. خلوقي

السيد

أستاذ في طب التخدير والإنعاش

المشرفة

ن. منصوري حطاب

السيدة

أستاذة في جراحة تجميل الوجه والفكين

ز. دحمي

السيد

أستاذ في جراحة المسالك البولية

م. بوالروس

السيد

أستاذ في طب الأطفال

ل. بوخني

السيد

أستاذ مبرز في طب النساء والتوليد

الحكام