

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2011

Thèse N° 087/11

**PRISE EN CHARGE DES ANOMALIES
DE DIFFERENCIATION SEXUELLE
(A propos de 16 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/05/2011

PAR

M. ALAOUI BELGHITI YOUSSEF

Né le 16 Décembre 1985 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

OGE - ADS - Caryotype - Trouble de l'hormonosynthèse - Dysgénésie gonadique

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	JUGES
Professeur de Pédiatrie	
M. ATMANI SAMIR.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. CHAOUKI SANA.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé de Pédiatrie	
M. AFIFI MY ABDRAHMANE.....	
Professeur agrégé de Chirurgie pédiatrique	
Mme. ABOURAZZAK SANA.....	
Professeur assistant de Pédiatrie	
M. OULDIM KARIM.....	
Professeur assistant de Génétique	

Plan

Introduction.....	8
Matériel et méthodes	10
- Tableaux des observations.....	12
Résultats	26
Discussion	43
- Historique	44
- Rappel anatomique.....	47
- Rappel embryologique	55
- Différenciation sexuelle	64
- Classification des anomalies de différenciation sexuelle	77
- Epidémiologie.....	83
- Etude clinique et para clinique	90
- Etiologies	119
- Choix du sexe et législation.....	136
- Traitement.....	140
- Conduite à tenir pratique	162
Conclusion et recommandations	167
Iconographie	170
Résumé	176
Bibliographie	180
Annexe.....	187

Liste des abréviations

ADS	: Anomalie de développement sexuel
AMH	: Hormone antimüllérienne
DG	: Dysgénésie gonadique
DHA	: Déshydratation aigue
DHT	: Dihydrotestostérone
DSD	: Disorder of sex development
FSH	: Hormone folliculostimulante
GEA	: Gastro-entérite aigue
GLY	: Glycémie
HCG	: Hormone chorionique gonadotrope
HCS	: Hyperplasie congénitale des surrénales
SHHC	: Hémisuccinate d'hydrocortisone
HTA	: Hypertension artérielle
Kb	: Kilobases
LH	: Luteining Hormone
OGE	: Organes génitaux externes
PCR	: Polymerase Chain reaction
RCIU	: Retard de croissance intra utérin
TDF	: Testis determining factor
17OHP	: 17 hydroxy-progestérone
3 β HSD	: 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase

Liste des figures

- Figure.1 : Coupe scannographique montrant une hypertrophie symétrique, globale et homogène des deux surrénales
- Figure.2 : IRM pelvienne en coupe sagittale T2 montrant l'utérus et l'urètre qui est de type masculin
- Figure.3 : IRM pelvienne en coupe coronale T2 montrant les deux ovaires
- Figure.4 : Vue antérieure de l'appareil génital féminin
- Figure.5 : Vue latérale d'une coupe sagittale de l'appareil génital féminin
- Figure.6 : Vue antérieure de l'appareil génital masculin
- Figure.7 : Vue latérale d'une coupe sagittale de l'appareil génital masculin
- Figure.8: Schéma représentant la région lombaire d'un embryon de 4 semaines
- Figure.9 : Principe de la différenciation sexuelle
- Figure.10 : Différenciation du tractus génital interne
- Figure.11 : Développement des organes génitaux externes
- Figure.12 : Découverte du gène SRY à travers les années
- Figure.13 : Cartographie de la région déterminant le sexe mâle à l'extrémité du bras court du chromosome Y
- Figure.14 : Facteurs génétiques contrôlant la différenciation sexuelle
- Figure.15 : Action de la testostérone sur les tissus cibles
- Figure.16 : Différenciation masculine en fonction de l'âge
- Figure.17 : Régulation génétique et hormonale de la différenciation masculine.

Figure.18 : Facteurs hormonaux contrôlant la différenciation sexuelle

Figure.19 : Les voies métaboliques surrénaliennes et gonadiques de la stéroïdogénèse

Figure.20 : Schéma représentant les différents aspects possibles de l'axe génital externe pouvant aller d'un axe féminin complet à un axe masculin complet.

Figure.21 : Différents aspects des bourgeons génitaux

Figure.22 : Croissance du pénis, selon schonfeld W.A

Figure.23 : Différents aspects des bourrelets génitaux

Figure.24 : Le sinus uro-génital sépare les bourrelets et se termine an arrière par un orifice unique

Figure.25 : Classification de Prader

Figure.26 : Echographie en période néonatale

Figure.27: Aspect de l'axe génital interne lors de la génitographie

Figure.28 : Biosynthèse du cholestérol et des stéroïdes dans le déficit en POR

Figure.29 : Technique Corona Glans Clitoroplasty ; vue peropératoire

Figure.30 : Technique Corona Glans Clitoroplasty

Figure.31 : Anatomie des sinus uro-génitaux comparée à l'anatomie féminine normale et à l'anatomie de l'hypospade féminin.

Figure.32: Vaginoplastie de Fortunoff

Figure.33 : Vaginoplastie utilisant un segment de l'iléon

Figure.34 : Vaginoplastie utilisant le recto-sigmoïde

Figure.35 : Technique de Duplay-Snodgrass : hypospadias distal

Figure.36 : Technique de Duplay-Snodgrass : hypospadias proximal

Figure.37 : Ablation des vestiges müllériens par voie trans-vésicale

Figure.38 : Ablation des vestiges müllériens; la voie postérieure trans-anorectale
sagittale

Figure.39 : Technique laparoscopique

Figure.40 : Anomalie de la différenciation sexuelle 46, XX ou gonade non palpable.

Figure.41 : Anomalie de la différenciation sexuelle 46, XY ou gonade palpable.

Liste des tableaux

Tableau.1 : Résultats de l'examen clinique chez nos patients 46,XX DSD

Tableau.2 : Résultats des examens para cliniques chez nos patients
46,XX DSD

Tableau.3 : Résultats de l'examen clinique chez nos patients 46,XY DSD

Tableau.4 : Résultats des examens para cliniques chez nos patients
46,XY DSD

Tableau.5 : Nouvelle nomenclature des anomalies de la différenciation sexuelle

Tableau.6 : Motif de consultation des anomalies 46,XX DSD selon différentes séries

Tableau.7 : Age moyen de diagnostic des anomalies 46,XX DSD selon différentes
séries.

Tableau.8 : Tableau récapitulatif des aspects épidémiologiques des anomalies
46,XX DSD selon différentes séries

Tableau.9 : Fréquence des anomalies 46,XY DSD selon des séries étrangères

Tableau.10 : Age moyen de diagnostic des anomalies 46,XY DSD selon différentes
séries

Tableau.11 : Tableau récapitulatif des aspects épidémiologiques des anomalies
46,XY DSD selon des séries différentes

Tableau.12 : Données de l'examen clinique dans les anomalies 46,XX DSD en
comparaison avec la série de Sallahi

Tableau.13 : Données de l'examen clinique dans les anomalies 46,XY DSD selon des
séries différentes

Tableau.14 : Données du bilan radiologique dans les anomalies 46,XX DSD et
46,XY DSD en comparaison avec la série de Ftouhi

Tableau.15 : Résultats du caryotype en comparaison avec la série de Sallahi

Tableau.16 : Tableau récapitulatif des différents aspects cliniques et para cliniques retrouvés dans les ADS

Tableau.17 : Fréquence des différents déficits enzymatiques selon des séries étrangères

Tableau.18 : Clinique et biologie des principaux déficits enzymatiques responsables d'une HCS

Tableau.19 : Anomalies de différenciation sexuelle lors des troubles de l'hormonosynthèse surrénaliennes et testiculaires

Tableau.20 : Action respective de la testostérone et de la DHT au cours du développement embryonnaire et à la puberté.

Tableau.21 : Diagnostic retenu dans les anomalies 46,XY DSD selon des séries différentes.

Tableau.22 : Tableau récapitulatif des principales étiologies des ADS

Tableau.23 : Score de masculinisation

Tableau.24 : Score de Prader

Tableau.25 : Principaux examens à prescrire.

INTRODUCTION

Les anomalies de la différenciation sexuelle correspondent aux atypies congénitales chromosomiques, gonadiques ou anatomiques du développement sexuel. Elles constituent l'un des plus grands challenges de l'endocrinologue pédiatre, du généticien et du psychologue, et du chirurgien. Leurs causes sont très variées.

Ainsi le problème du diagnostic d'une anomalie de différenciation 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 1'hypospadias pénien postérieur à l' hypertrophie clitoridienne. Entre ces extrêmes, les organes génitaux sont franchement ambigus.

La naissance d'un enfant avec ce type d'anomalie peut constituer une urgence médicale (Hyperplasie congénitale des surrénales, à l'origine d'un syndrome de perte de sel) et sociale. L'impossibilité de donner un sexe à un enfant qui vient de naître est très éprouvante et le choix du sexe doit être le plus rapide possible. Celui-ci est dépendant de multiples facteurs qui sont déterminés par une enquête anatomique, fonctionnelle et psychologique minutieuse dans le but d'établir un diagnostic étiologique précis qui représente le pilier de la prise en charge multidisciplinaire de ces patients.

Les objectifs de ce travail sont :

- Rapporter l'expérience, toute débutante, du service de pédiatrie médicale au CHU Hassan II à Fès, en matière de prise en charge des anomalies de différenciation sexuelle entre 2009 et 2010.
- Décrire le profil clinique et paraclinique de nos patients.
- Souligner les difficultés diagnostiques et thérapeutiques rencontrées dans notre contexte.
- Faire la mise au point sur les différents aspects étiologiques.
- Recommander une conduite à tenir pratique.

MATERIEL ET METHODES

Patients et méthodes:

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive des cas d'anomalies de différenciation sexuelle, pris en charge par le service de pédiatrie médicale au CHU de Fès entre 2009 et 2010.

Le travail est fondé sur l'exploitation des dossiers cliniques des patients hospitalisés ou suivis en consultation, archivés dans le service. Durant cette période, sont colligés 16 cas d'anomalies de différenciation sexuelle.

Pour extraire les informations des dossiers, nous nous sommes aidés d'une fiche d'exploitation.(voir annexe)

Nous avons classés nos patients, selon la nouvelle classification des anomalies de différenciation sexuelle, comme suit:

V anomalies 46, XX DSD

V anomalies 46, XY DSD

TABLEAUX DES OBSERVATIONS

A- Patients avec anomalie 46,XX DSD

Identité –motif d’hospitalisation :

Observations	Prénom	Age au moment du diagnostic	Age de consultation	Sexe d'élevage	Origine	Niveau socio-économique	Motif d'hospitalisation
1	IMRANE	7 mois	7 mois	F	El Hoceima	Bas	DHA
2	SOUKAINA	J1 de vie	J1 de vie	F	Guercif	Bas	Suspicion d'infection materno -foétale
3	ZAKARIA	2 mois	2 mois	M	Taza	Bas	DHA
4	ABDERRAZAK	J9 de vie	J9 de vie	M	Fès	Bas	DHA
5	AHMED	J1 de vie	J1 de vie	M	Guercif	Bas	ADS
6	AICHA	J10 de vie	J10 de vie	F	Oujda	Bas	ADS
7	FATIMA ZAHRA	1mois	9 ans	F	Meknès	Bas	Encéphalopathie hypertensive
8	MERYEM	13 ans	13 ans	F	Sefrou	Bas	Vertige+HTA
9	SAID	2ans et demi	2ans et demi	M	Taounat	Bas	ADS

Abréviations : -DHA : déshydratation aigue

-ADS : anomalie de développement sexuel

-HTA: hypetension arterielle

-F : féminin

-M : masculin

Antécédents :

Observations	consanguinité des parents	Grossesse	Accouchement	ATCD de		Cas similaire dans la famille	Autres
				DHA	GEA		
1	1er degré	Suivie	Médicalisé/VB	Oui	Non	2 décès dans la fratrie (DHA+ADS)	-
2	1er degré	Suivie	Médicalisé/VH	Oui	Non	Non	L A méconial
3	N C	Suivie	Médicalisé/VB	Oui	Non	Stérilité de l'oncle	-
4	N C	Suivie	Médicalisé/VB	Oui	Non	Non	-
5	N C	Suivie	Médicalisé/VB	Non	Non	Non	-
6	1er degré	Suivie	Médicalisé/VB	Non	Non	1 décès dans la fratrie (ADS)	-
7	1er degré	Non suivie	Médicalisé/VB	Non	Non	Non	Mal suivi pour HCS depuis l'âge de 1 mois
8	N C	Suivie	Médicalisé/VB	Non	Non	Non	-
9	1er degré	Non suivie	Médicalisé/VB	Non	Non	Non	-

Abréviations : -VB : voie basse -VH : voie haute -SA : semaines d'aménorrhée -L A: liquide amniotique

-HCS : hyperplasie congénitale des surrénales -GEA : gastroentérite aigue -N C : Non consanguin

Examen clinique :

Observations	Examen clinique												
	Poids (kg)	DS	Taille (cm)	DS	T (°C)	TA mmHg	OGE						Mélanodermie
							Anomalie	Bourgeon génital	Bourrelets génitaux	Gonade palpable	Hypo spadias	PRADER	
1	4,7	-1	61	N	37,6	-	Oui	Hypertrophié (2cm)	Lisses	Non	Non	V	Non
2	3,4	N	50	N	36,5	-	Oui	Hypertrophié (2cm)	Striés	Non	Oui	IV	Oui
3	4	-2	54	-2	37	-	Oui	Petit bourgeon	Lisses	Non	Oui	IV	Non
4	09	-1	74	N	38	-	Oui	Hypertrophié (2cm)	Striés	Non	Oui	III	Non
5	2,6	-2	45	-2	37	-	Oui	Hypertrophié (2cm)	Striés	Non	Oui	IV	Oui
6	3,9	N	50	N	37	-	Oui	Hypertrophié (2cm)	Lisses	Non	Oui	IV	Oui
7	31	+1	140	+2	38	230/100	Oui	Hypertrophié (4cm)	Striés	Non	Oui	IV	Oui
8	45	N	153	-1	37	-	Oui	Hypertrophié (4cm)	Striés	Non	Oui	IV	Oui
9	12	-1	-	-	-	-	Oui	Hypertrophié (2cm)	Lisses	Non	Non	V	Non

Abréviations : -N : normal

-DS : déviation standard

-T : température

-OGE : organes génitaux externes

-TA : tension artérielle

Bilan biologique :

Observations	Dosage hormonal									Ionogramme sanguin et urinaire						caryo type
	17OHP ng/ml	Tne ng/ml	$\Delta 4$ androsténé -dione ng/dl	DOC Pg/ml	ACTH pg/ml	LH mUI/ ml	FSH mUI/ ml	Cortisol μ g/dl	S- DHEA μ g/dl	Gly g /l	Urée g/l	Créat mg/l	Natré mie meq/l	Kalié mie meq/l	Natriu rèse meq/l	
1	7,91(E)	-	-	-	-	-	-	-	-	0,86	0,31	4	132	5,6	-	46,XX
2	101(E)	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	0,58	15	130	4,1	-	46XX
3	40(E)	4,2	-	-	-	0,46	0,85	-	-	0,96	0,74	5	104	6,8	-	46XX
4	72(E)	-	-	-	-	-	-	-	-	0,65	1,37	5	117,5	5	-	-
5	-	>16,3	-	-	>1250	-	-	11,8	-	0,44	0,28	12	140	5,1	-	-
6	23,8(E)	13,15	-	-	>1250	-	-	18,46	>1500	1,09	0,38	6	117	6	-	46XX
7	-	1,47	2,77	3966	82,3	0,39	0,28	-	55,9	0,88	0,26	8	141	2,1	-	46,XX
8	-	5,49	>10	3400	-	0,29	0,08	4,81	214	0,82	0,21	9,1	-	-	-	46,XX
9	4,79(E)	<0,1	-	112,3		0,17	5,69	-	-	-	-	-	-	-	-	46,XX SRY-

Abréviations : -17OHP: 17 hydroxy progestérone -SDHEA: dihydroépiandrostenedione sulfate -DOC : Désoxycorticostérone
 -créat: créatininémie -ACTH : adrénocorticotrophine hormone -Tne : Testostérone -Gly : glycémie
 (voir annexe pour en savoir plus des valeurs normales des stéroïdes cortico-surrénaliennes de la naissance à l'âge adulte)

Bilan morphologique :

Observations	Bilan radiologique				
	Echographie abdomino-pelvienne	Génitographie	TDM pelvienne	IRM pelvienne	Echo -coeur
1	Présence en rétro vésical d'une structure tissulaire faisant rappeler un utérus	-	-	-Utérus légèrement hypoplasique -Structure latéro-utérine droite faisant évoquer un ovaire -Urèthre de type masculin	-
2	Augmentation du volume des deux surrénales, présence d'un utérus de taille normale	-	-	-	-
3	Présence d' un utérus, pas d'anomalie surrénalienne, ectopie testiculaire	-	-	-	-
4	Structure rétro vésicale en rapport avec un utérus, pas d'anomalie des surrénales	-	-	-	
5	Présence d'un utérus, les deux surrénales sont hypertrophiées	-	-	-	-
6	Présence d'un utérus, les surrénales sont de taille et d'échostructure normales	-	-	-	-
7	Présence d'un utérus de taille normale, pas d'anomalie surrénalienne.	-	Hypertrophie symétrique globale et homogène des 2 surrénales	-Utérus et cavité vaginale en place -formation latéro-utérine rappelant un ovaire. -Urèthre de type masculin	HVG en faveur d'une HTA chronique
8	Formation rétrovésicale rappelant une cavité vaginale et utérine,hypoplasiques par rapport à l'age	Visualisation d'une seule gonade		Utérus+cavité vaginale hypoplasiques	Normale
9	Structure rétro vésicale en rapport avec un utérus.Testicules non retrouvés	-	-	-	-

Diagnostic et traitement :

Observations	Diagnostic retenu	Traitement de la phase aigue					Traitement au long cours			
		Réhydratation	Correction des troubles Hydro électrolytiques	HS HC (IV)	ATB	Autres	Hydrocortisone per os	Fludro-cortisone	Supl NaCl	Chirurgie
1	HCS (déficit en 21 OH)	Oui	Oui	Oui	Josacine	-	Oui	-	Oui	-
2	HCS (déficit en 21OH)	Oui	Oui	oui	amoxiciline; genta	-	Oui	-	Oui	-
3	HCS (déficit en 21OH)	Oui	Oui	Oui	-	-	Oui	-	Oui	-
4	HCS (déficit en 21OH)	Oui	Oui	oui	Triaxon	maltofer	Oui	-	Oui	-
5	HCS (déficit en 21 OH)	Oui	Oui	Oui	-	-	Oui	-	Oui	-
6	HCS (déficit en 3bêta),à compléter avec un test au synacthène	Oui	Oui	Oui	-	-	Oui	-	Oui	-
7	HCS (déficit en 11bêta)	Oui	Oui	Oui	-	Loxen, Lasilix, diffuka	Oui	-	non	RDV pour chirurgie plastie(juillet 2012)
8	HCS (déficit en 11bêta)	Non	Non	Non	-	-	Oui	-	oui	Prévoir une chirurgie plastie
9	HCS (déficit en POR)	-	-	-	-	-	-	-	-	Prévoir une chirurgie de féminisation

Abréviations : - HSHC : hémisuccinate d'hydrocortisone - (IV) : intraveineuse - ATB : antibiothérapie

-supl : suppléments

Evolution

Observations	Evolution immédiate	Evolution au long cours			
		Consultations	Croissance staturo-pondérale	Accidents de décompensation	Effet secondaire du traitement
1	Favorable	Irrégulières	RSP (-1DS) pour la taille et (-2DS) pour le poids	(+) liés à un arrêt de traitement ou à la non adaptation des doses aux situations de stress	-
2	Favorable	Irrégulières	-	Décédée suite à une décompensation aigue	-
3	Favorable	Irrégulières	Pas de RSP	-	-
4	Favorable	perdu de vue	-	-	-
5	Favorable	Irrégulières	-	-	-
6	Favorable	Régulières	Pas de RSP	-	-
7	Favorable	Régulières	Croissance accélérée (+2DS) pour la taille et (+1DS) pour le poids	-	-
8	Favorable	Régulières	RSP (-1DS) pour la taille	-	-
9	Favorable	Irrégulières	-	-	-

Abréviations : -RSP : retard staturo-pondéral

B- Patients avec anomalie 46,XY DSD

Identité –motif de consultation :

Observations	Prénom	Age au moment du diagnostic	Age de consultation	Sexe d'élevage	Niveau socio-économique	Origine	Motif de consultation
1	Issa	18 mois	18 mois	M	Bas	Azrou	ADS
2	Ikhlas	4 mois	4 mois	F	Bas	Erfoud	ADS
3	Mohammed	J40 de vie	J40 de vie	M	Bas	Fès	ADS
4	Abdelaziz	4 ans	4 ans	M	Bas	Fès	ADS
5	Abdelhamid	15 ans	15 ans	M	Bas	Fès	Cryptorchidie + RSP
6	Nour	J10 de vie	J10 de vie	M	Moyen	Fès	Prématurité 34 SA
7	Anas	J7 de vie	7 mois	M	Moyen	Nador	adressé pour complément de prise en charge d'une HCS

Abréviations: -ADS: anomalie de développement sexuel -RSP: retard staturo-pondéral -SA : Semaine d'aménorrhée

-F: féminin -M: masculin -HCS : Hyperplasie congénitale des surrénales

Antécédents :

Observations	consanguinité des parents	Grossesse	Accouchement	ATCD de		Cas similaire dans la famille	Autres
				DHA	GEA		
1	1er degré	Suivie	Médicalisé/VB	non	Non	Non	-
2	N C	Suivie	Médicalisé/VB	Non	Non	Non	-
3	3ème degré	Suivie	Médicalisé/VB	Non	Non	Non	-
4	1er degré	Suivie	Médicalisé/VB	Non	Non	Non	-
5	N C	Suivie	Médicalisé/VB	non	Non	Non	-
6	2ième degré	Suivie	Médicalisé/VB	oui	Non	Non	-
7	1er degré	Suivie	Médicalisé/VB	Non	Non	2 décès dans la fratrie(DHA)	-

Abréviations :

-DHA : déshydratation aigue

-VB : voie basse

-GEA: gastroentérite aigue

-ATCD: antécédents

-N C : non consanguin

Examen clinique :

Observations	Examen clinique											
	Poids (kg)	DS	Taille (cm)	DS	T (°C)	OGE						Mélano-dermie
						Anomalie	Bourgeon génital	Bourrelets génitaux	Gonades Palpables	Hypospadias	Orifice vulvaire	
1	10	-1	78	N	37,6	Oui	Micropénis (3cm)	Scrotum bifide	-Cryptorchidie inguinale gauche	Oui	Non	Non
2	5,5	N	52	-2	37,3	Oui	Micropénis (2cm)	Partiellement plissés	Non	Oui	Oui	Oui (en bas)
3	3,5	-2	50	-2	36,5	Oui	Micropénis (1cm)	Lisses	Oui	Oui	Non	Non
4	15	-2	103	-3	37	Oui	Micropénis (2cm)	Lisses	-Oui à gauche -Cryptorchidie inguinale droite	Oui	non	Non
5	30	-2	138	-3	37	Oui	Micropénis (2cm)	Lisses	Non	Non	Non	Oui (bas ventre)
6	1,8	-1	42	-1	36,7	Oui	Micropénis (1,5 cm)	Lisses	-Oui à droite -Cryptorchidie inguinale gauche	Oui	Non	Non
7	3,5	N	51	N	37	Oui	Micropénis (2cm)	Striés	Oui	Oui	Non	Non

Abréviations :

-N : normal

-DS : déviation standard

-T : température

-OGE : organes génitaux externes

Bilan biologique :

Observations	Dosage hormonal									Ionogramme sanguin			Caryo Type
	17 -OHP plasmatique (ng/ml)	Tne (ng/ml)	Δ4 androsténédione (ng/dl)	ACTH (pg/ml)	LH (mUI/ml)	FSH (mUI/ml)	Après test à l'HCG		T/ DHT	Gly (g/l)	Urée (g/l)	Créat (mg/l)	
							T	DHT (ng/ml)					
1	-	0 (B)	<0,3	-	0,18	0,61	0	<0,18		0,95	0,36	5,21	46, XY
2	7,65(E)	0,34 (B)	0,51	-	1,34	7,16	1,03	0,26	3,96	0,89	0,13	3	46, XY
3	1,23(N)	1,53 (B)	0,5	-	1,4	<1	4,38	1,56	2,8	0,97	0,1	6,9	46, XY
4	-	0 (B)	<0,3	-	3,7	1,87	1,4	0,12	11,6 6	0,98	0,2	7	46, XY
5	0,3(N)	0,05 (B)	7,6	27,4	16,4	90,8	0,31	-	-	0,95	0,19	7	46, XY
6	14,47(E)	2,28 (E)	<0,3	-	-	-	8,73	1,42	6,14	0,91	0,34	8	46,XY
7	199,27(E)	31 (E)	7,6	-	-	-	-	-	-	0,83	0,47	7	46,XY

Abréviations : -17OHP: 17 hydroxy progestérone -HCG: hormone chorionique gonadotrope -créat: créatininémie
 -ACTH : adrénocorticotrophine hormone -DHT : Dihydrotestostérone -Tne : Testostérone -Gly : Glycémie
 -B : Bas -E : Elevé

(voir annexe pour en savoir plus des valeurs normales des stéroïdes cortico-surréaliennes de la naissance à l'âge adulte)

Bilan morphologique :

Observations	Bilan radiologique				
	Echographie abdomino-pelvienne	Génitographie	TDM pelvienne	IRM pelvienne	Coelioscopie
1	Testicules de taille normale, cryptorchidiques en position inguinale	-	-	-	-
2	Pas de structures rappelant un utérus	-	-	Présence de bourgeon utérin en rétro-vésical	-
3	Absence d'individualisation des ovaires et d'utérus	-	-	-	-
4	Testicule droit normal, testicule gauche cryptorchidique en position inguinale	-	-	-	-
5	Pas de visualisation de testicules	Pas d'opacification de structure utéro-vaginale	Absence de visualisation de structures testiculaires	-	Absence des 2 testicules, avec doute sur un vestige testiculaire
6	Deux testicules de taille normale en position inguinale, absence de structure utérine	Pas d'opacification d'OGI féminins	-	-	-
7	Pas d'hypertrophie surrénalienne, pas d'organes génitaux internes féminins	-	-	-	-

Diagnostic retenu, traitement et pronostic:

Observations	Diagnostic retenu	Traitement envisagé				Pronostic
		HSHC per os	Fludrocortisone	supl NaCl	Autres	
1	Dysgénésie gonadique ou anomalie du récepteur de LH	-	-	-	Coelioscopie, biopsie testiculaire et étude génétique du récepteur de LH	Dépend de l'orientation de la masse, du traitement de l'hypospadias et du traitement de la verge (à l'androtardyl)
2	Dysgénésie gonadique ou trouble de l'hormonosynthèse	-	-	-	-Coelioscopie, biopsie des gonades, génitographie. -Faire une AMH avec contrôle de la Tne et de la SDHEA	Dépend du résultat de la génitographie et de la biopsie des gonades
3	Déficit en 5 alpha réductase	-	-	-	Traitement de l'hypospadias et un traitement médical (androgénothérapie)	Dépend du traitement de l'hypospadias et de la réponse à l'androgénothérapie
4	Déficit en 5 alpha réductase	-	-	-	Etude génétique de la 5alpha réductase et une androgénothérapie	Dépend de l'étude génétique de la 5alpha réductase
5	anomalie du récepteur de LH	-	-	-	Etude génétique du récepteur de LH et une androgénothérapie	Dépend de l'étude génétique du récepteur de LH et de la réponse à l'androgénothérapie
6	HCS (déficit en 3 bêta)	+	-	+	- Compléter avec un test au synacthène - traitement de l'hypospadias	Dépend du traitement de l'hypospadias
7	HCS (déficit en 21OH)	-	Astonin Merck 0,1 mg	+	Candidat à une chirurgie plastie à l'étranger	Dépend du traitement médical et chirurgical

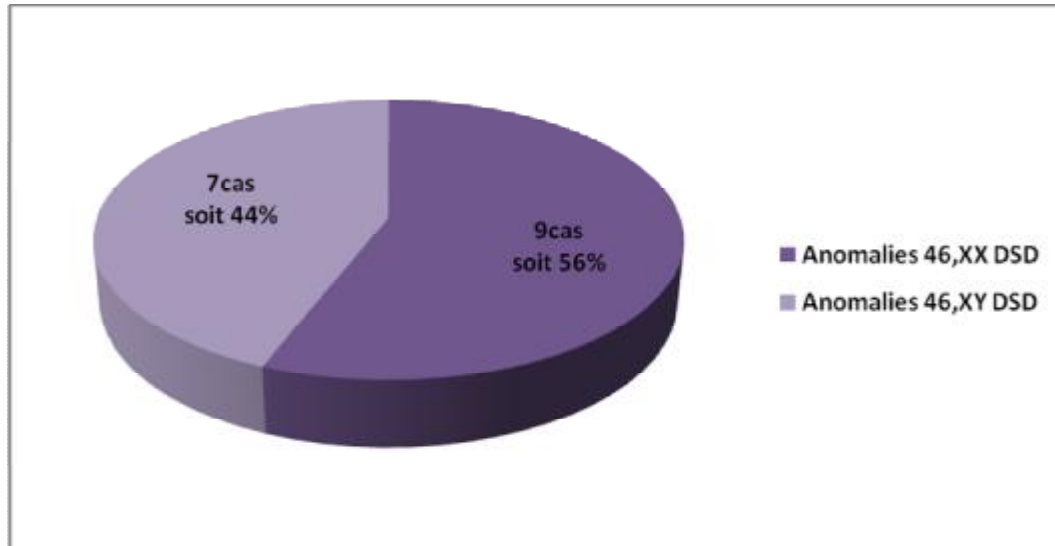
Abréviations : -HSHC : hémisuccinate d'hydrocortisone Tne : testostérone -supl : supplémentation

RESULTATS

A- Les anomalies 46,XX DSD

1 - La Fréquence:

- Les anomalies 46,XX DSD représentent 9 cas, soit 56% des patients.
- Les anomalies 46,XY DSD représentent 7 cas, soit 44% des patients.



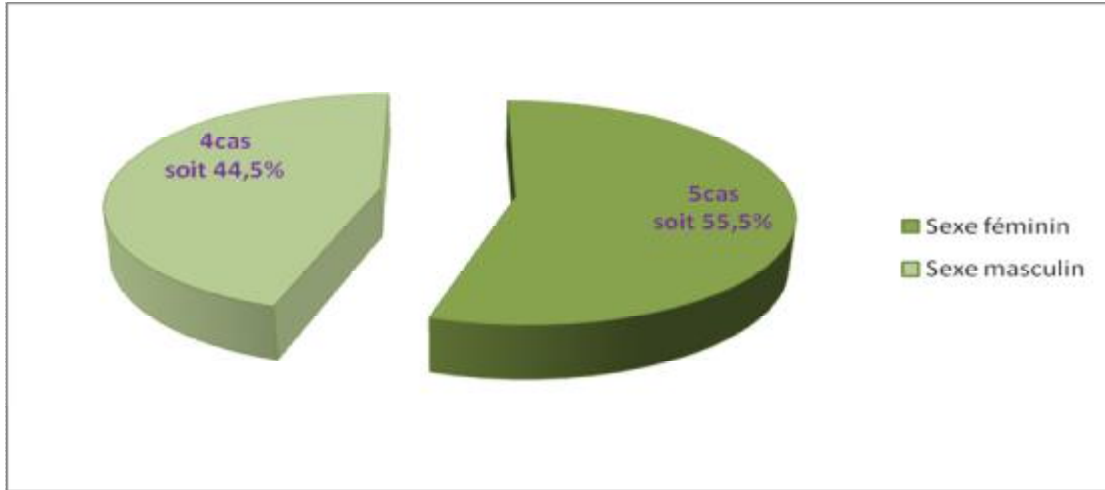
Fréquence des ADS dans notre série

2 - L'âge de diagnostic

L'âge de diagnostic est très variable, allant de la naissance à 13 ans, avec une moyenne de 6,5 ans. 7 patients sont diagnostiqués au cours de la première année, 1 patient à l'âge de 2ans et demi, et 1 patient à l'âge de 13 ans.

3 - Le sexe d'élevage

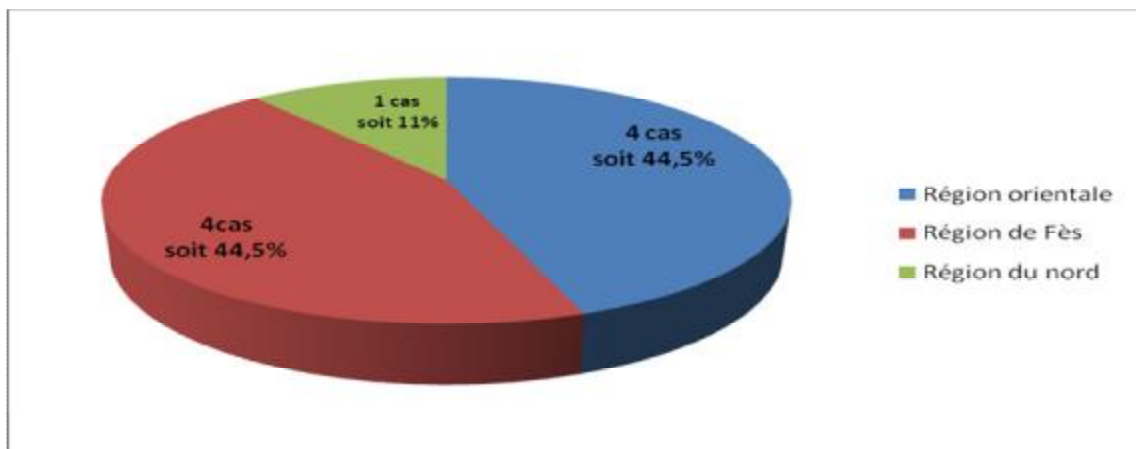
Le sexe déclaré à la naissance est féminin chez 5 patients, soit 55,5% et masculin chez 4 patients, soit 44,5%.



Le sexe d'élevage

4 - La répartition géographique

- 4 patients ont comme origine la région orientale, soit 44,5% des patients.
- 4 patients viennent de la région de Fès, soit 44,5%.
- 1 patient vient de la région du nord, soit 11%.

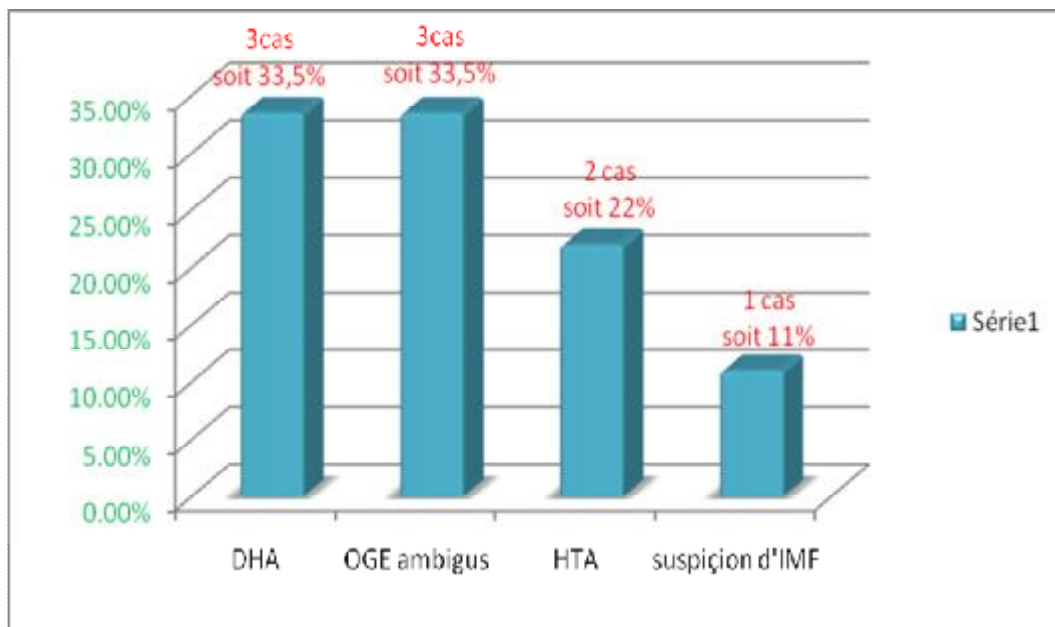


Origine des patients

5 - Le motif d'hospitalisation

Le motif d'hospitalisation était représenté par:

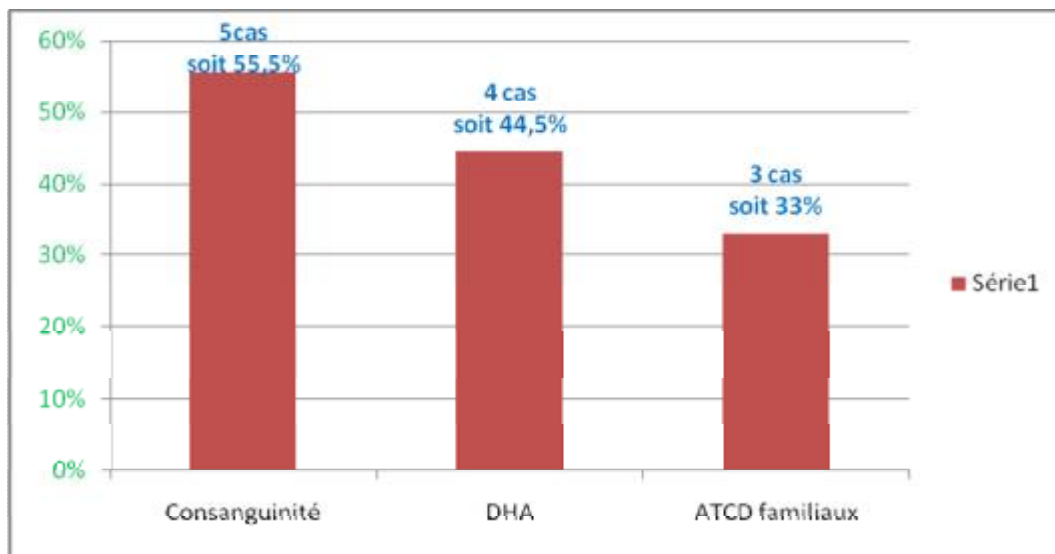
- DHA chez 3 patients, soit 33,5%
- Organes génitaux externes ambigus chez 3 patients, soit 33,5%
- HTA chez 2 patients, soit 22%
- Suspicion d'infection matérno-foetale chez 1 patient, soit 11%



Répartition de nos patients selon le motif de consultation

6 - Les antécédents

- La consanguinité a été retrouvée chez 5 patients, soit 55,5 %
- Antécédents pathologiques : antécédents de DHA chez 4 patients, soit 44,5%
- Antécédents familiaux : 2 patients avaient des frères qui présentaient une DHA et une ADS et qui sont décédés après, 1 patient avait un oncle qui présentait une stérilité.



Répartition des cas selon leurs ATCD

7 - L'examen clinique

Tableau.1 : Résultats de l'examen clinique chez nos patients 46,XX DSD

<u>Examen clinique</u>	<u>Résultats</u>
<u>Bourgeon génital</u>	Hypertrophié : 8 patients
	Petit bourgeon : 1 patient
<u>Bourrelets génitaux</u>	Striés (type masculin) : 5 patients
	Lisses (type féminin) : 4 patients
<u>Hypospadias</u>	7 patients
<u>Gonades palpables</u>	Aucun patient
<u>Hyperpigmentation</u>	5 patients



Hyperplasie congénitale des surrénales
par déficit en 11bêta OH (patiente 8)



Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 3 bêta HSD (patiente6)

8- Les examens para cliniques

Tableau.2 :Résultats des examens para cliniques chez nos patients 46,XX DSD

Examens para cliniques		Nombre de patients ayant bénéficié	Résultats
<u>a-Caryotype</u>		7	-XX chez les 7 patients. -2 patients n'ont pas bénéficié du caryotype, faute de moyens.
<u>b-Bilan hormonal</u>	17OHP	6	Elevée chez les 6 patients.
	Cortisol	3	Normale chez les 3 patients.
	DOC	3	Elevée chez les 3 patients.
	SDHEA	3	Elevée chez les 3 patients.
	Testostérone	6	Elevée chez 5 patients, basse chez un patient.
<u>c-Bilan radiologique</u>	Echographie Abdomino-pelvienne	9	-Formation rétro vésicale rappelant une cavité utérine et vaginale chez tous les patients. -Surrénales: .normales= 5patients .hypertrophiées=1 patient .hypoplasiques= 1 patient
	Génitographie	1	Visualisation d'une seule gonade.
	TDM pelvienne	1	Hypertrophie symétrique globale et homogène des 2 surrénales ; absence de visualisation de l'utérus.
	IRM pelvienne	3	<u>Chez 1 patient</u> : -Utérus légèrement hypoplasique. -Structure latéro-utérine droite évoquant un ovaire. -Urèthre de type masculin. <u>Chez 1 patient</u> : -Utérus et cavité vaginale en place. -Formation latéro-utérine rappelant un ovaire. -Urèthre de type masculin. <u>Chez 1 patient</u> : Utérus+cavité vaginale hypoplasiques.
	Echo-cœur	2	-Normale chez 1 patient. -HVG en faveur d'une HTA chronique chez 1patient.



Fig.1 : Coupe scannographique montrant une hypertrophie symétrique, globale et homogène des deux surrénales. (patient7)



Fig.2 : IRM pelvienne en coupe sagittale T2 montrant l'utérus et l'urètre qui est de type masculin. (patient7)

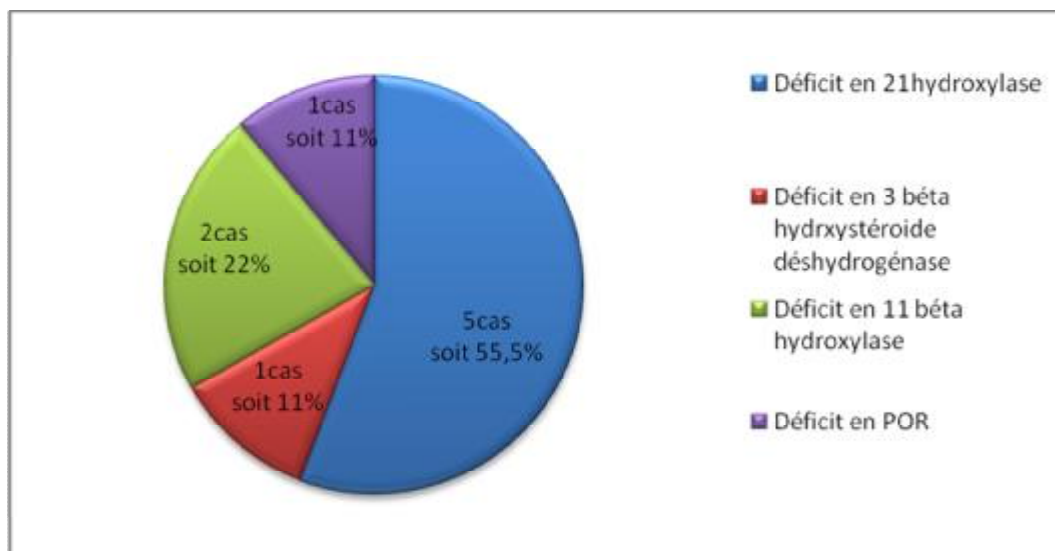


Fig.3 : IRM pelvienne en coupe coronale T2 montrant les deux ovaires. (patient 7)

9 - Le diagnostic retenu

Ø Le diagnostic d'hyperplasie congénitale des surrénales a été retenu chez tous les patients, dont :

- 5 patients par déficit en 21 OH, soit 55,5% (17 OHP très élevée).
- 1 patient par déficit en 3bêta hydroxystéroïde déshydrogénase, soit 11% (à compléter avec un test au synachtène).
- 2 patients par déficit en 11 bêta OH, soit 22% (DOC élevée).
- Le déficit en POR a été retenu chez un patient, soit 11%



Diagnostic retenu chez les patients avec anomalies 46,XX DSD

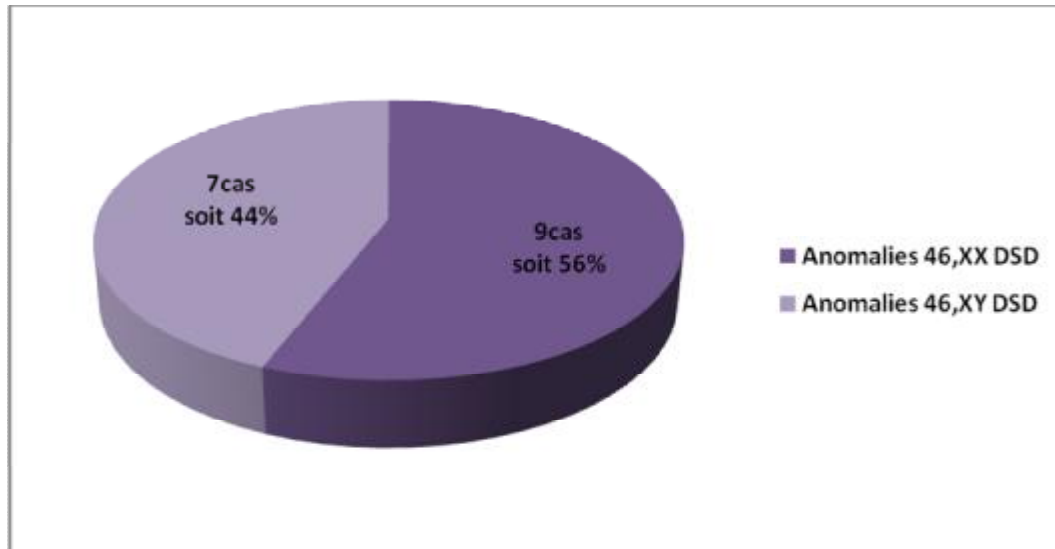
10 - Le traitement

- Le traitement par HSHC a été préconisé chez 8 patients.
- Une supplémentation en NACL a été préconisée chez 7 patients.
- 2 patients sont candidats à une chirurgie plastie, et un patient est candidat à une chirurgie de féminisation.

B- Les anomalies 46,XY DSD

1- La fréquence

Dans notre étude, les anomalies 46,XY DSD représentent 7 patients, soit 44% de tous les patients.

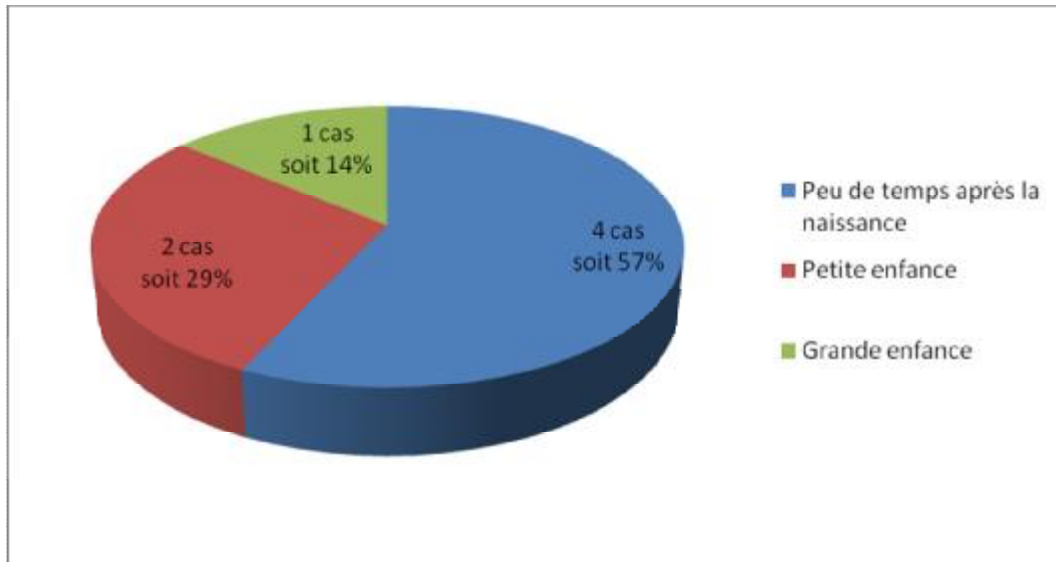


Fréquence des ADS dans notre série

2- L'âge de diagnostic

L'âge de diagnostic est très variable, allant de J7 à 15 ans, avec une moyenne de 7,5 ans.

- 4 patients sont diagnostiqués peu de temps après la naissance (j7, j10, j40 et 4 mois), soit 57%.
- 2 patients au cours de la petite enfance (1 an et demi et 4 ans), soit 29%.
- 1 patient au cours de la grande enfance (à l'âge de 15 ans), soit 14%.



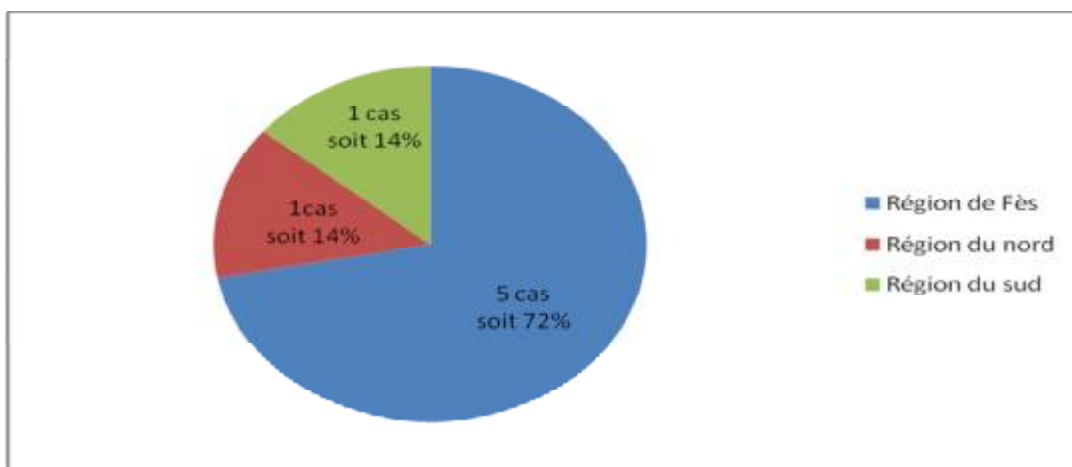
Age de diagnostic des patients

3 - Le sexe d'élevage

Le sexe déclaré à la naissance est masculin chez 6 patients, soit 86% et féminin chez un patient, soit 14%.

4 - La répartition géographique

- 5 patients viennent de Fès et de sa région, soit 72%.
- 1 patient vient de la région du nord, soit 14%.
- 1 patient vient de la région du sud, soit 14%.

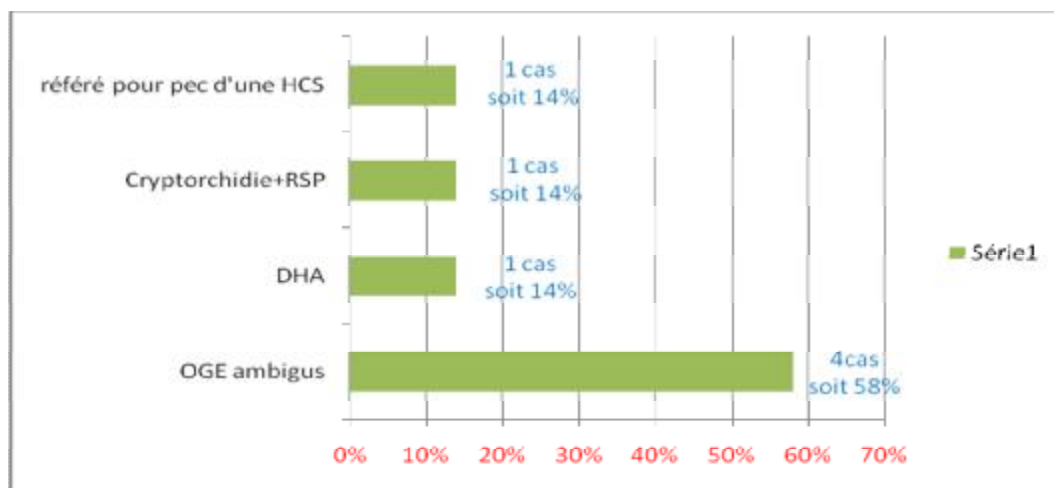


Origine des patients

5- Le motif de consultation

Le motif de consultation était représenté par:

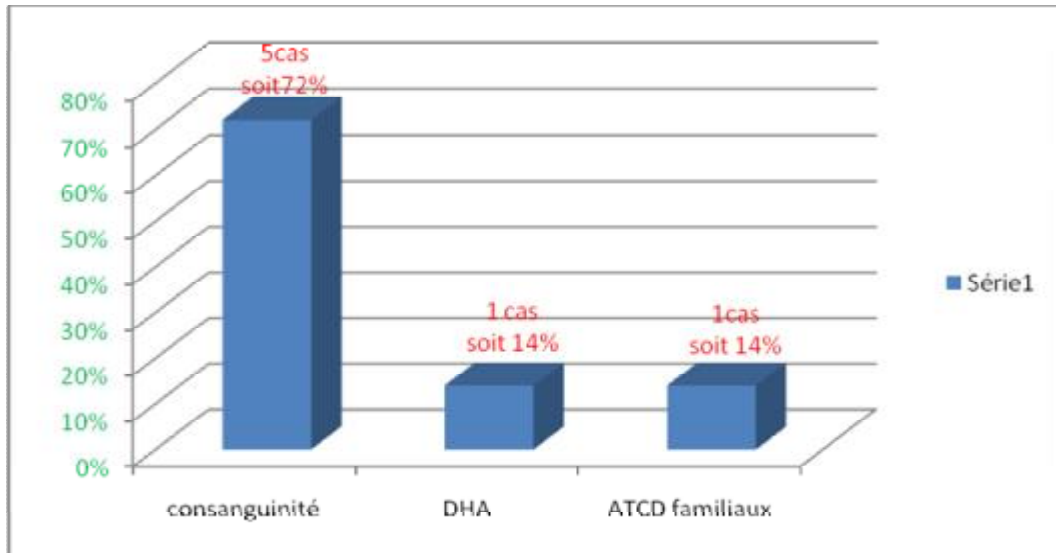
- Organes génitaux externes ambigus chez 4 patients, soit 58%
- DHA chez 1 patient, soit 14%
- Cryptorchidie + RSP chez 1 patient, soit 14%
- 1 patient nous a été référé pour complément de prise en charge d'une HCS, soit 14%



Motif de consultation des patients

6- Les antécédents

- La consanguinité a été retrouvée chez 5 patients, soit 72 %
- Antécédents pathologiques : antécédents de DHA chez 1 patient, soit 14%
- Antécédents familiaux : 1 patient avait deux décès dans la fratrie, soit 14%.



Répartition des patients selon leurs ATCD

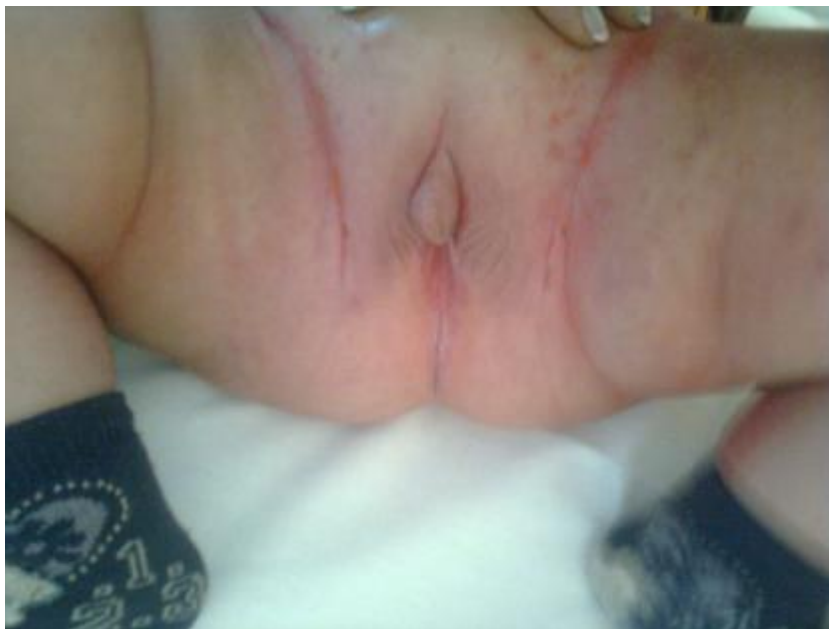
7 - L'examen clinique

Tableau.3 : Résultats de l'examen clinique chez nos patients 46,XY DSD

Examen clinique	Résultats
<u>Bourgeon génital</u>	Micropénis chez tous les patients (la taille variait entre 1 et 3 cm)
<u>Bourrelets génitaux</u>	Striés (type masculin) : 3 patients
	Lisses (type féminin) : 4 patients
<u>Hypospadias</u>	6 patients
<u>Gonades palpables</u>	4 patients
<u>Hyperpigmentation</u>	2 patients



Anomalie du récepteur de LH (patient 5)



Déficit en 5 α réductase (patient 3)

8 - Les examens para cliniques

Tableau.4 : Résultats des examens para cliniques chez nos patients 46,XY DSD

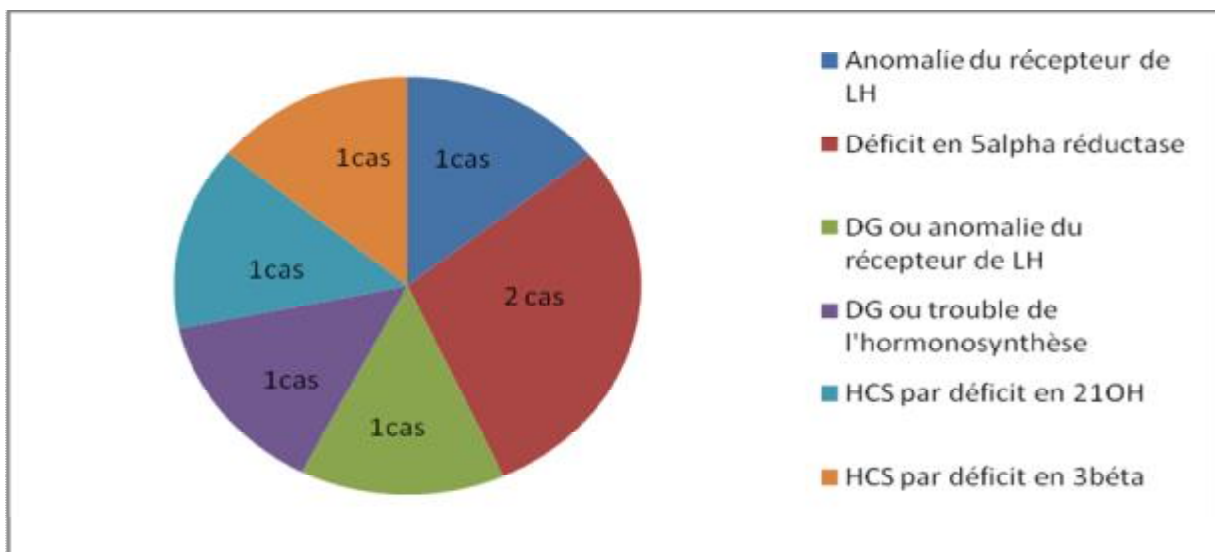
Examens para cliniques		Nombre de patients ayant bénéficié	Résultats
<u>a-Caryotype</u>		7	-XY chez les 7 patients.
<u>b-Bilan hormonal</u>	Testostérone	7	Basse chez 5 patients; élevée chez 2 patients.
	Delta 4	7	Basse chez 5 patients; élevée chez 2 patients.
	Gonado-Trophines	5	Normales chez 4 patients; élevées chez 1 patient.
	17OHP	5	Elevée chez 3 patients; normale chez 2 patients.
	Test à l'HCG	5	Réponse: -positive = 3 patients -négative = 1 patient -partielle = 1 patient
<u>c-Bilan radiologique</u>	Echographie Abdomino-pelvienne	7	-Visualisation des gonades: 3 patients; -Absence d'OGE féminins: 3 patients; -Absence de visualisation de testicules: 1 patient.
	Génitographie	2	Absence d'OGI féminins chez les 2 patients.
	TDM pelvienne	1	Absence de visualisation de structures testiculaires.
	IRM pelvienne	1	Présence de bourgeon génital en rétro-vésical.
	Coelioscopie	1	Absence des 2 testicules, avec doute sur un vestige testiculaire.

Pour le test à l'HCG, le protocole utilisé dans notre service est: 1500 UI/ml (soit 1/3 d'ampoule), un jour sur deux, avec un total de 6 injections.

Après la 6ième injection, on va doser la testostérone, la DHT et la delta 4 androsténédione. Désormais, les patients se procuraient le produit utilisé (Gonadotrophine chorionique 1500) de l'étranger.

9 - Le diagnostic retenu

- Le diagnostic d'anomalie du récepteur de LH a été retenu chez 1 patient.
- Le déficit en 5 α réductase chez 2 patients.
- Chez un patient, le diagnostic est soit une dysgénésie gonadique soit une anomalie du récepteur de LH, à confirmer par une coelioscopie, une biopsie testiculaire et une étude génétique du récepteur de LH.
- Chez un 1 patient, le diagnostic est soit une dysgénésie gonadique soit un trouble de l'hormonosynthèse, à confirmer par une coelioscopie, biopsie gonadique, et une génitographie. Il faut faire aussi une AMH avec contrôle de la testostérone et de la SDHEA.
- Le diagnostic d'HCS a été retenu chez 2 patients, dont un par déficit en 21OH, et l'autre par déficit en 3 bêta HSD, à compléter par un test au synacthène.



Diagnostic retenu chez les patients avec anomalies 46,XY DSD

10 - Le traitement:

- Une androgénothérapie a été préconisée chez 3 patients.
- Une chirurgie de l'hypospadias est prévue chez 2 patients.
- Un patient est candidat à une chirurgie plastie à l'étranger.

DISCUSSION

HISTORIQUE

Selon la légende, Hermaphrodite, 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'hermaphrodisme vrai (actuellement OVOTESTIS DSD) est défini comme la coexistence chez le même individu, de tissu testiculaire et de follicules ovariens [52].

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), Geffroy Saint Milaire(1833) et Klebs(1870) [55].

- DIEFFENBACH(1912): Un généticien américain a remarqué le caractère héréditaire des troubles.
- BARR(1949): définie 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.
- MAUVAIS et JARVAIS (1966) : ont réalisé d'importants travaux sur la pathogénie du testicule féminisant.

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[55].

- 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 [2].

RAPPEL ANATOMIQUE

A- 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- 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.

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 réfléchie 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.

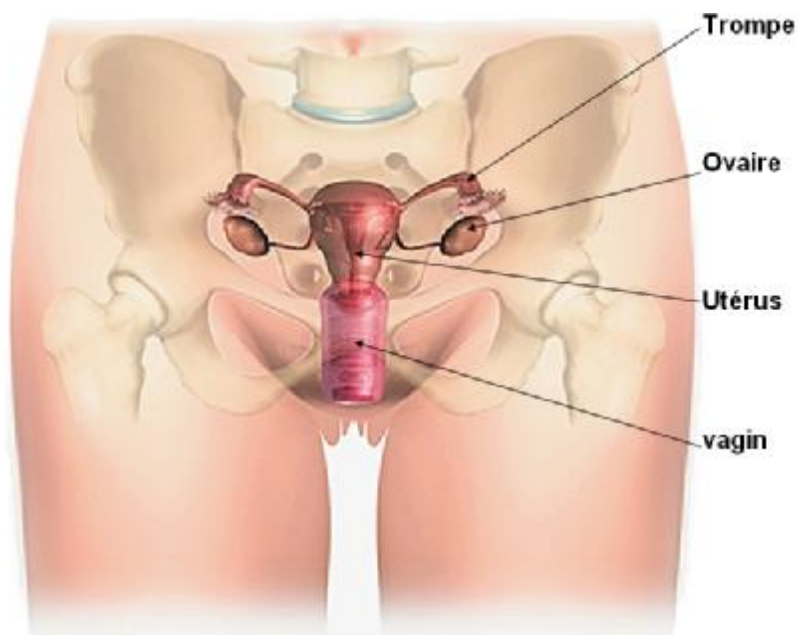


Fig.4 : Vue antérieure de l'appareil génital féminin

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 constitué 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.

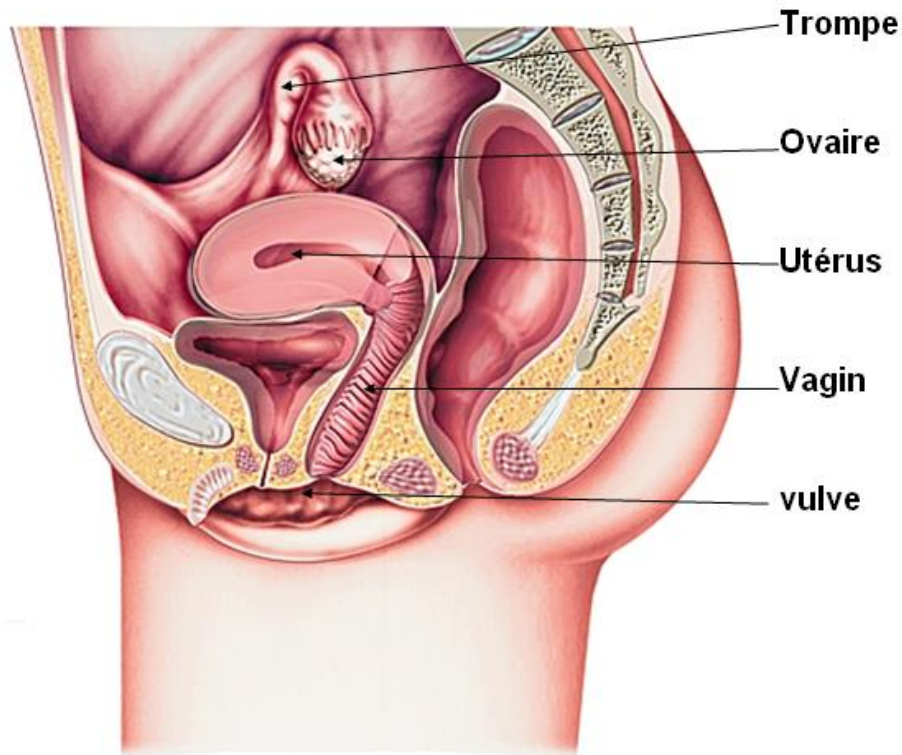


Fig.5 : Vue latérale d'une coupe sagittale de l'appareil génital féminin

B- Appareil génital masculin :

c'est l'ensemble des organes masculins permettant la reproduction. Il est étroitement lié à l'appareil urinaire (fig. 6 et 7).

1- Les testicules :

Le testicule est situé dans le scrotum, en dehors de la cavité abdominale. C'est un organe pair. Il naît dans la région lombaire de l'embryon, au cours de la grossesse, et migre pour arriver dans le scrotum autour du 9^{ème} 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- 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 épидидymo-déférentielle.

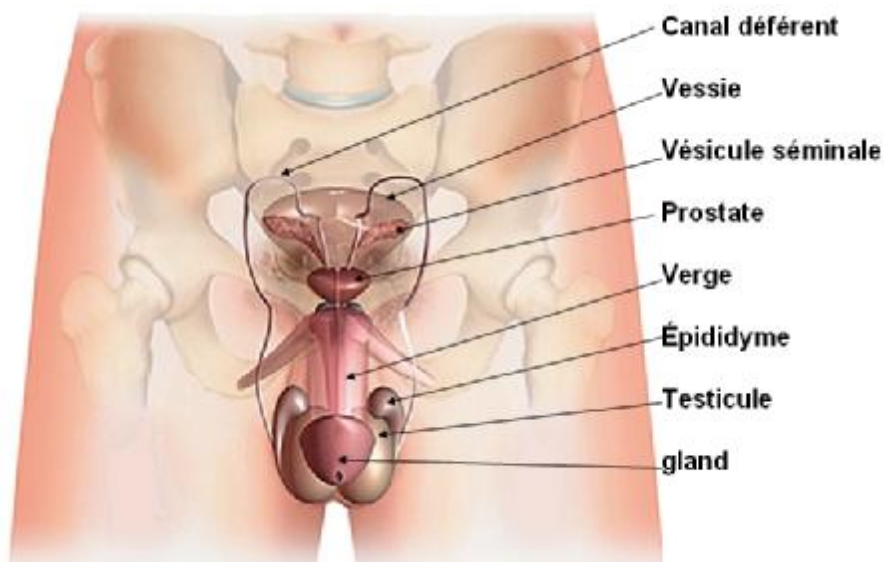


Fig.6 : Vue antérieure de l'appareil génital masculin

3- Le canal déférent :

Il fait environ 40 cm de long. Il fait suite à l'épididyme au niveau de la jonction épидидymo-déférentielle (anse épидидymo-déférentielle). 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.

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.

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.

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.

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. [8]

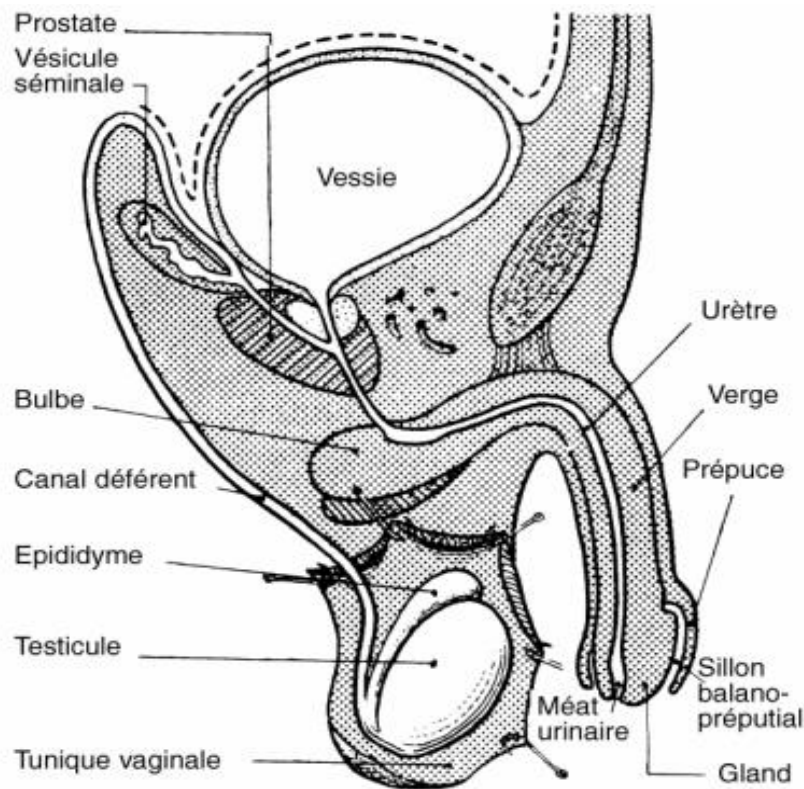


Fig.7 : Vue latérale d'une coupe sagittale de l'appareil génital masculin

RAPPEL EMBRYOLOGIQUE

Pour apprécier la complexité des malformations congénitales, le clinicien doit connaître les différents processus de développement embryonnaire et les facteurs qui règlent la différenciation sexuelle, ainsi il pourra comprendre les raisons pour lesquelles apparaissent ces anomalies de développement sexuel [17].

Chez les mammifères, le développement de l'appareil génital est caractérisé quel que soit le sexe, par un stade indifférencié, bipotentiel, qui, en fonction de certains critères (génétiques et hormonaux) évolue dans le sens masculin ou féminin pour fixer le phénotype de l'individu.

Au cours de cette organogenèse, l'appareil génital d'une part, et l'appareil urinaire d'autre part, contractent des rapports étroits, ce qui explique la fréquence des malformations associées[40].

Jusqu'à l'âge de six semaines, l'embryon humain possède deux gonades indifférenciées bipotentiels [21].

A- Les ébauches embryonnaires bipotentiels

1- Développement de la gonade

La gonade embryonnaire apparaît au cours de la 5^{ème} semaine de développement. Elle est constituée d'un élément somatique mésodermique, et d'un élément germinal, les gonocytes primordiaux d'origine entoblastique, nés à distance mais qui viennent coloniser l'ébauche gonadique .

A la fin du 1^{er} mois de la vie intra utérine apparaît sur la face antérointerne du mésonéphros (rein transitoire), un épaissement de l'épithélium cœlomique représentant les crêtes génitales.

Ces dernières font saillie dans la cavité péritonéale et prolifèrent pour constituer les cordons sexuels primitifs qui s'enfoncent dans le mésenchyme et

mettent en relation la gonade avec les tubes mésonéphrotiques .

Parallèlement, les cellules germinales initialement localisées dans l'épaisseur de la paroi vitelline proche de l'émanation allantoïdienne, tout en se divisant, migrent par mouvements amoéboïdes et sous la dépendance de substances chimiotactiques vers les crêtes génitales.

A la 6^{ème} semaine, la gonade est constituée, identique dans les deux sexes, d'un épithélium germinatif (cortex) d'où sont issus les cordons sexuels primitifs (médullaire)[40].

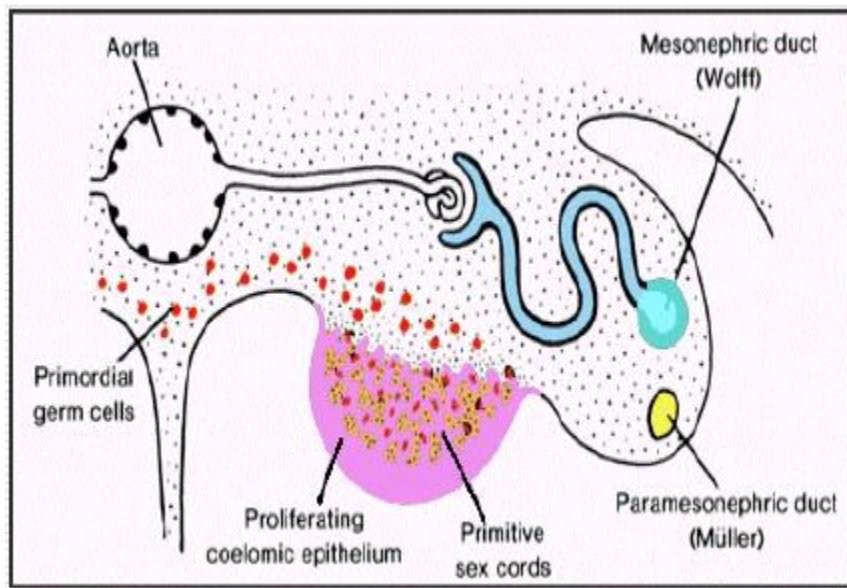


Fig.8 : Schéma représentant la région lombaire d'un embryon de 4 semaines [1]

2-Voies génitales internes indifférenciées :

Les voies génitales internes indifférenciées sont identiques quel que soit le sexe, et sont constituées d'un double système de canaux pairs et symétriques: d'une part les canaux de Wolff et d'autre part les canaux de Muller, de même direction et qui progressent dans le même sens cranio-caudal.

Les canaux de Wolff, canaux collecteurs du mésonéphros, s'abouchent au

niveau du cloaque à la 4^{ème} semaine. Au 30^{ème} jour, issus des canaux de Wolff, apparaissent les bourgeons urétéraux qui induiront la formation du rein définitif et seront à l'origine du système excréteur de l'urine. Ultérieurement, entre la 6^{ème} et la 8^{ème} semaine, la croissance de l'éperon périnéal divise le cloaque en sinus urogénital en avant où s'ouvrent les canaux de Wolff, et en intestin terminal en arrière .

Les canaux de Muller dérivent d'une invagination de l'épithélium cœlomique. Ils descendent le long des canaux de Wolff qu'ils croisent pour s'accoler sur la ligne médiane. Leur mise en place est terminée à la 8^{ème} semaine où les canaux de Muller sont au contact du sinus urogénital [40].

3- Voies génitales externes indifférenciées

Les organes génitaux externes sont identiques dans les deux sexes pendant près de trois mois.

De part et d'autre de la membrane uro-génitale, trois structures sont individualisées: en avant le tubercule génital médian, latéralement les bourrelets génitaux, au milieu la fente uro-génitale ou gouttière urétrale primitive lorsque la membrane uro-génitale disparaît à la 6^{ème} semaine.

B- L'étape génétique chromosomique

Le premier stade de la différenciation sexuelle est le sexe génétique, déterminé au moment de la fécondation. En effet, en fonction de l'équipement chromosomique du zygote, la différenciation gonadique sera orientée dans un sens ou dans un autre.

Chaque cellule de l'individu normal possède 46 chromosomes (44 autosomes et 2 chromosomes sexuelles; XX chez la femme et XY chez l'homme). L'ovogenèse et

la spermatogenèse normales, qui conduisent à la réalisation des gamètes (ovules et spermatozoïdes), se caractérisent par une réduction de moitié du nombre de chromosomes.

Dans ces conditions, tous les ovules contiennent 23 chromosomes (22 autosomes et 1 chromosome X), 50% des spermatozoïdes contiennent 22 autosomes et 1 chromosome X, l'autre moitié contenant 22 autosomes et 1 chromosome Y.

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 hétéro-gamétique masculin, conduit logiquement à admettre que le chromosome Y est un déterminant mâle puissant et que le sexe féminin est un sexe neutre spontané. En effet, l'étude des anomalies de disjonction des chromosomes sexuels montre que la seule présence d'un chromosome Y, même si le nombre de chromosomes X augmente, s'accompagne d'une différenciation gonadique en testicule et d'un phénotype masculin chez des sujets stériles. Par ailleurs, l'analyse des anomalies morphologiques du chromosome Y permet de localiser le déterminant mâle puissant au niveau de son bras court [40].

C- L'étape gonadique

La gonade embryonnaire est formée d'un cortex et d'une médullaire, la zone médullaire se développe principalement chez le mâle, tandis que dans le sexe féminin le cortex prédomine. La présence de gonocytes n'est pas indispensable au développement ni à la différenciation des gonades. De même, la garniture chromosomique des gonocytes est sans réelle influence. La différenciation en ovaire ou testicule serait en fait fonction du génome féminin ou masculin des cellules mésenchymateuses.

1 - La différenciation en testicule

Les cordons sexuels primaires continuent à proliférer, envahissant la médullaire, et s'anastomosent entre eux donnant ainsi les cordons testiculaires.

Ces cordons seront formés de cellules de Sertoli et de spermatogonies. Alors que les cellules de Leydig se développent aux dépens du mésenchyme entre les tubes séminifères [39].

Ces cellules de Sertoli secrètent l'hormone anti-Müllérienne (AMH) à partir de la septième semaine et pendant toute la durée de la vie intra utérine. Les cellules de Leydig secrètent la testostérone à partir de la huitième semaine.

Cette sécrétion atteint son maximum entre la 14^{ème} et la 16^{ème} semaine, puis diminue à partir de la 20^{ème} semaine. Il se trouve que pendant la période de sécrétion maximale de testostérone, la différenciation masculine des organes génitaux atteint sa phase critique.

La régulation de la sécrétion de testostérone s'effectue par l'HCG et la LH [39].

2 - La différenciation en ovaire

Les cordons sexuels primitifs sont segmentés, par envahissement mésenchymateux, en amas cellulaires irréguliers. Ces amas, contenant des îlots de gonocytes, sont situés au niveau de la région médullaire; ils seront ensuite remplacés par un stroma vasculaire qui constitue la zone médullaire de l'ovaire.

L'épithélium superficiel reste épais et continue à proliférer, il donne les cordons sexuels corticaux qui sont segmentés en amas cellulaires isolés contenant un ou plusieurs gonocytes.

Les gonocytes donneront les ovogonies, alors que les cellules épithéliales qui les entourent, originaires de l'épithélium superficiel, formeront les cellules folliculaires.

Du point de vue hormonal, la différenciation ovarienne apparaît plus précoce qu'il n'y semblerait sur les critères morphologiques. En effet, dès la huitième semaine, l'ébauche ovarienne est capable d'aromatiser les androgènes en œstrogènes et de synthétiser de petites quantités d'œstradiol [46] .

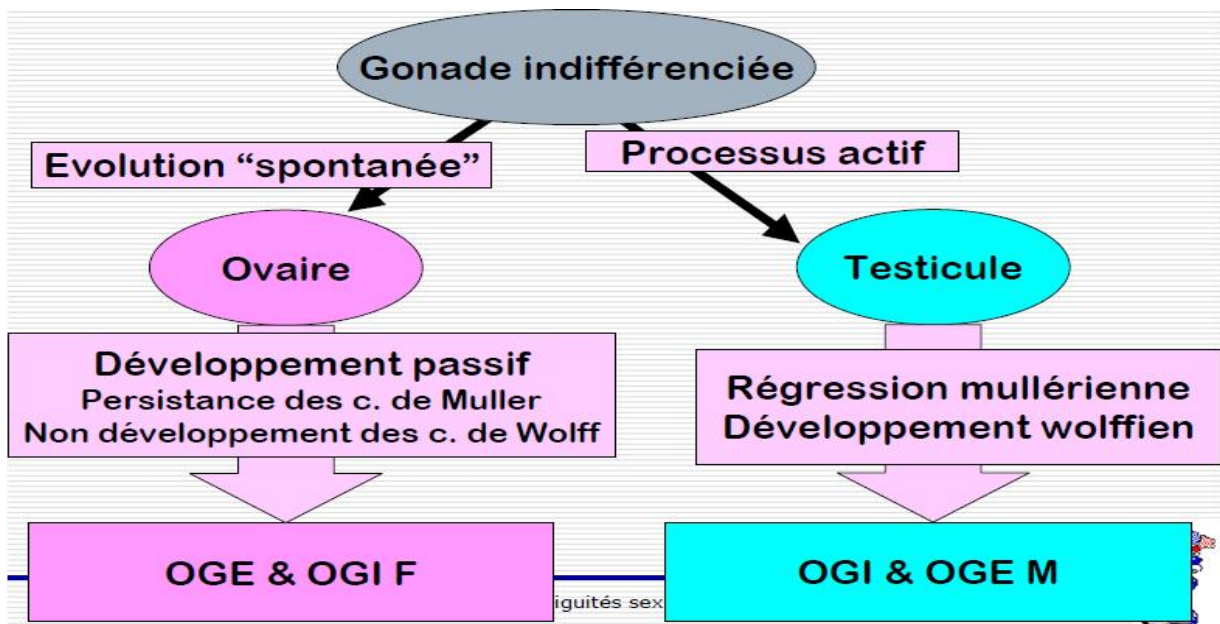


Fig.9: Principe de la différenciation sexuelle [1]

D- L'étape gonophorique

1- Voies génitales internes

La différenciation du tractus génital débute à la fin du premier mois de la vie intra-utérine.

La différenciation masculine se caractérise par la régression quasi totale des canaux de Muller. Seuls deux vestiges Mullériens persistent : l'hydatide sessile du testicule et le veru montanum. Les canaux de Wolff engendrent d'une part les voies excrétrices du testicule (épididyme, déférent et canal éjaculateur), Les vésicules séminales d'autre part.

Dans le sexe féminin, les canaux de Wolff s'atrophient pour ne laisser subsister que deux reliquats embryonnaires : les tubes de Gartner et l'organe de Rosenmüller. Les canaux de Muller persistent et sont à l'origine du système tubaire, de l'utérus et du vagin supérieur (Fig.10).

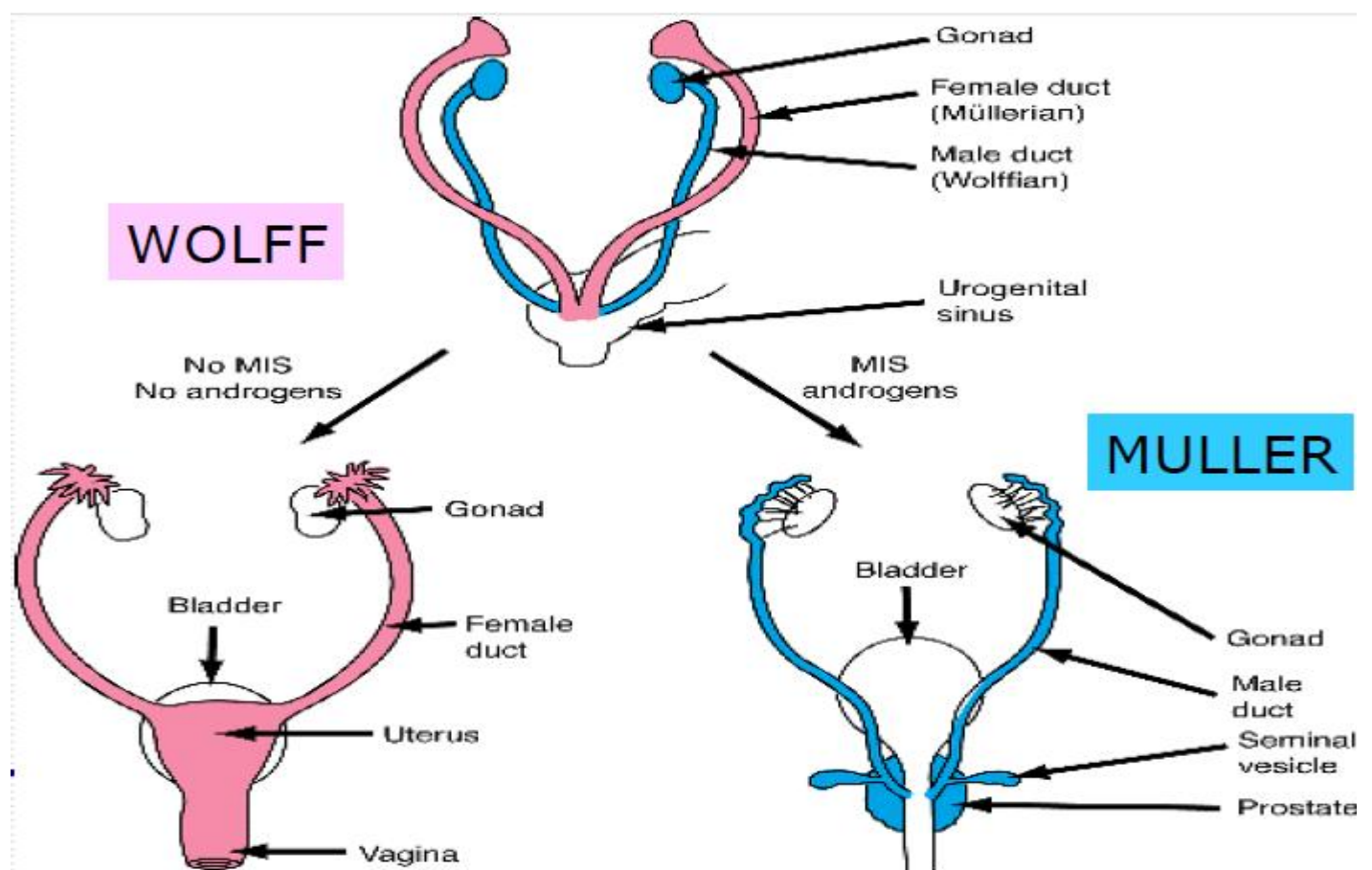


Fig.10 : Différenciation du tractus génital interne [1]

2- Voies génitales externes

La différenciation des voies génitales externes débute au 3^{ème} mois.

Chez l'homme, le tubercule génital s'allonge pour constituer le pénis. Parallèlement, les replis génitaux limitant la fente urogénitale fusionnent pour donner l'urètre pénien (ce dernier sera prolongé par une lame épithéliale invaginée représentant l'urètre balanique). Le raphé pénien témoigne à la face inférieure du pénis, d'une fusion normale des replis génitaux. Les bourrelets génitaux sont à l'origine du scrotum où les testicules, venus de la région lombaire mésonéphrotique sont en place à la 32^{ème} semaine.

Chez la femme, l'allongement du tubercule génital est modéré et constitue le clitoris. Les petites lèvres dérivent des replis génitaux non fusionnés, les bourrelets génitaux engendrent les grandes lèvres (Fig.11).

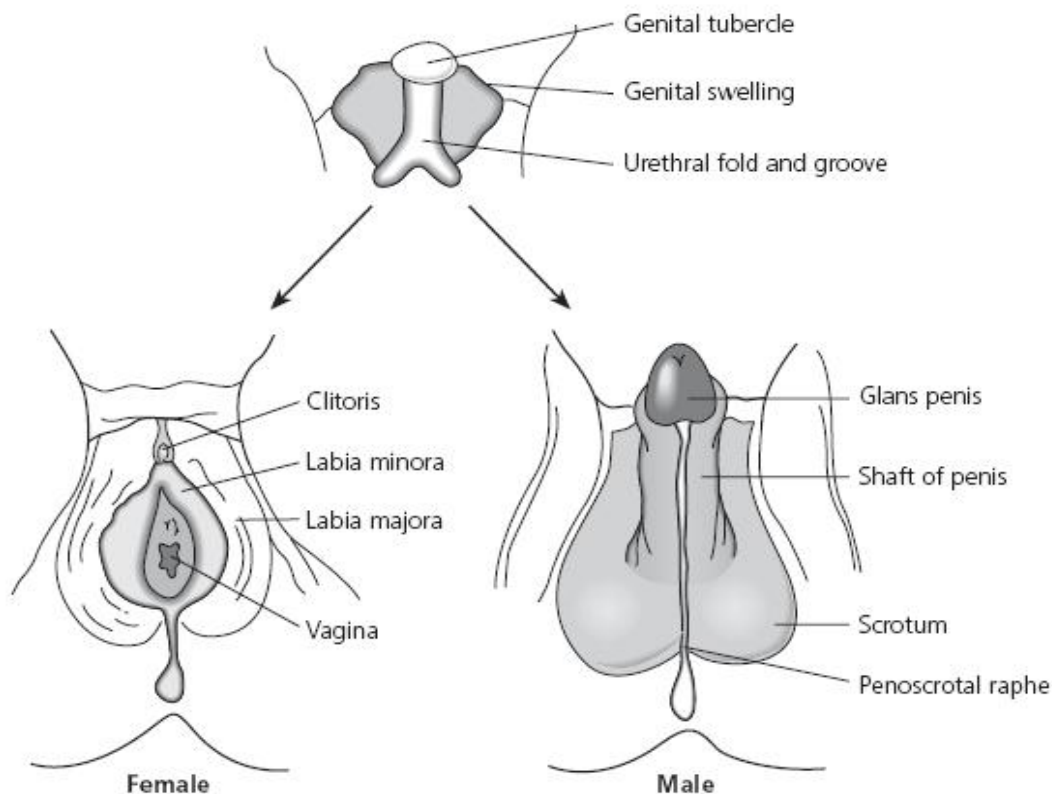


Fig.11: Développement des organes génitaux externes [36]

DIFFERENCIATION SEXUELLE

FACTEURS CONTRÔLANT

LA DIFFERENCIATION SEXUELLE

A- Déterminisme du sexe:

La détermination du sexe se définit comme étant l'ensemble de mécanismes qui vont dicter la différenciation de la gonade primitive soit en testicule ou en ovaire.

La quête de ces mécanismes a connu de nombreuses étapes et a beaucoup bénéficié du développement des techniques de biologie moléculaire.

Le gène SRY a été découvert, son intervention dans la différenciation masculine des gonades est prouvée.

Ensuite l'existence d'autres gènes qui interviendraient dans ces phénomènes a été suspectée [19].

1- 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 [21].

2 - Données génétiques

Le chromosome Y exprime un gène dominant nécessaire à la détermination testiculaire, le facteur de détermination testiculaire ou TDF (Testis Determining Factor).

Aucun autre gène localisé sur ce chromosome et impliqué dans cette voie de détermination ou de différenciation n'est nécessaire [21].

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 [25].

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 femelles.

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.

3- Différents candidats pour TDF

Plusieurs hypothèses ont été retenues comme plausibles, chronologiquement les trois derniers candidats furent: l'antigène H-Y, le gène ZFY et enfin le gène SRY.

a- 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 [60].

b- 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 [21].

c- 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.12 et 13).

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 [19,17].
- Les ARN messagers de SRY murins sont détectés 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 [19,54,29].
- 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 du transgénèse SRY murin a induit une réversion du sexe et un développement dans le sens mâle de ces souris [19].

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

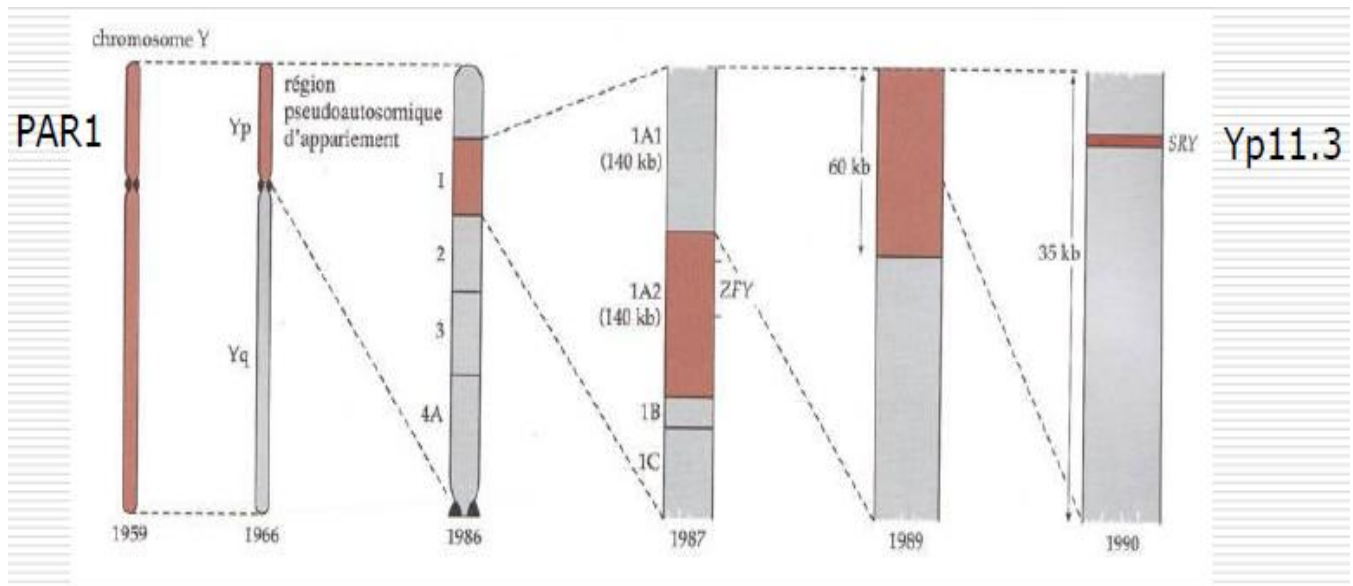


Fig.12 : Découverte du gène SRY à travers les années [1]

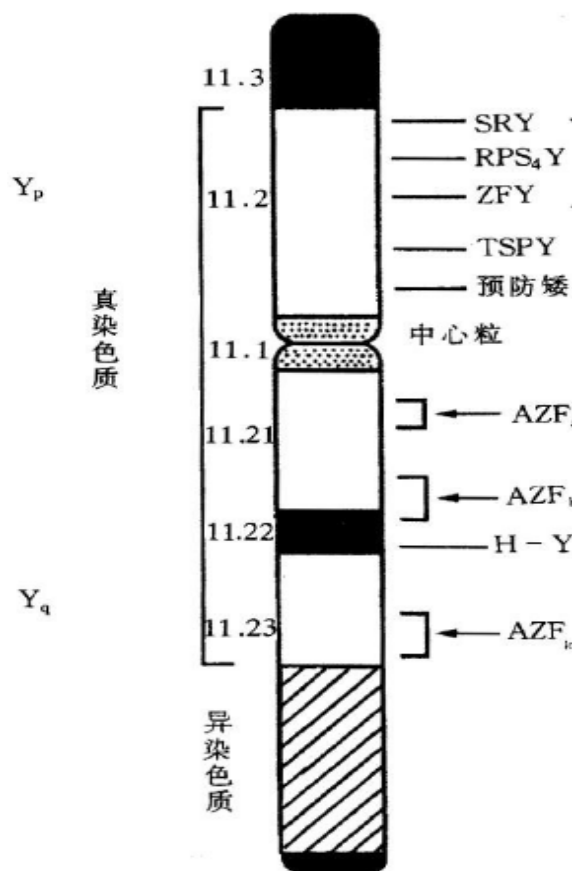


Fig. 13 : Cartographie de la région déterminant le sexe mâle à l'extrémité du bras court du chromosome Y. [1]

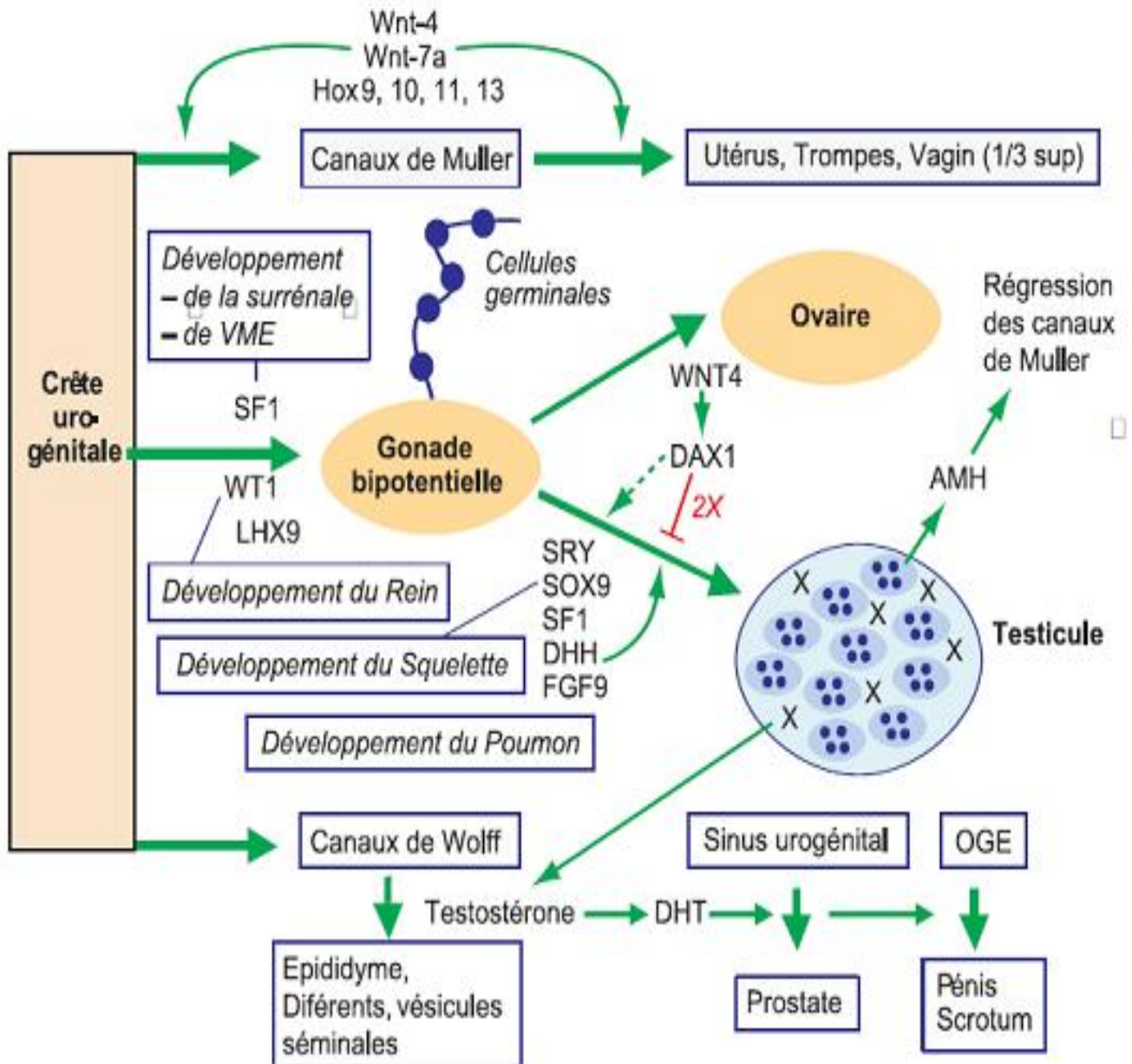


Fig.14: Facteurs génétiques contrôlant la différenciation sexuelle [18]

B- La différenciation sexuelle: (facteurs hormonaux)

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 anti-Müllérienne 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 .[5](fig.15)

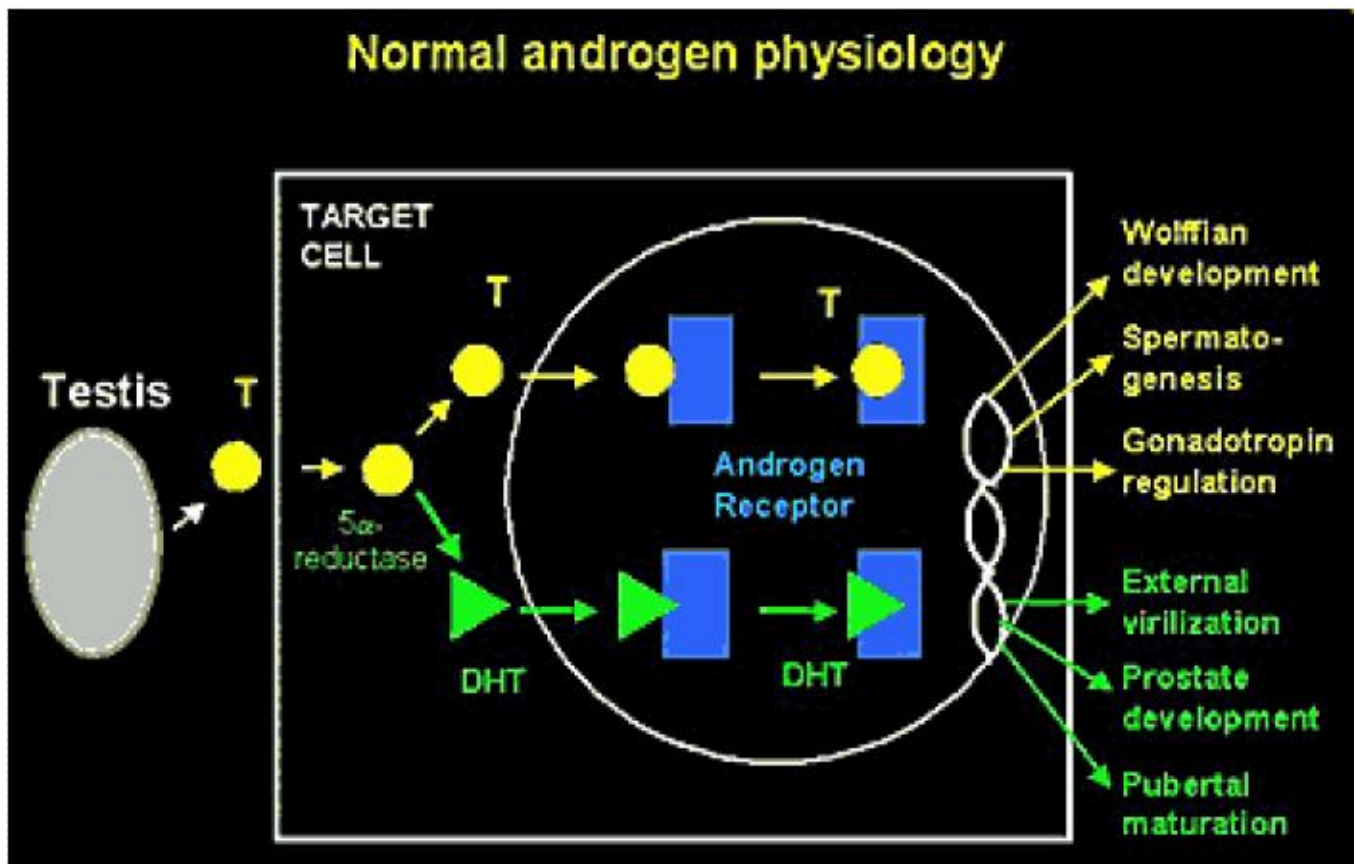


Fig.15: Action de la testostérone sur les tissus cibles [1]

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 5 α réductase au moment de cette différenciation qui sera donc induite par la testostérone elle-même.[25-10].

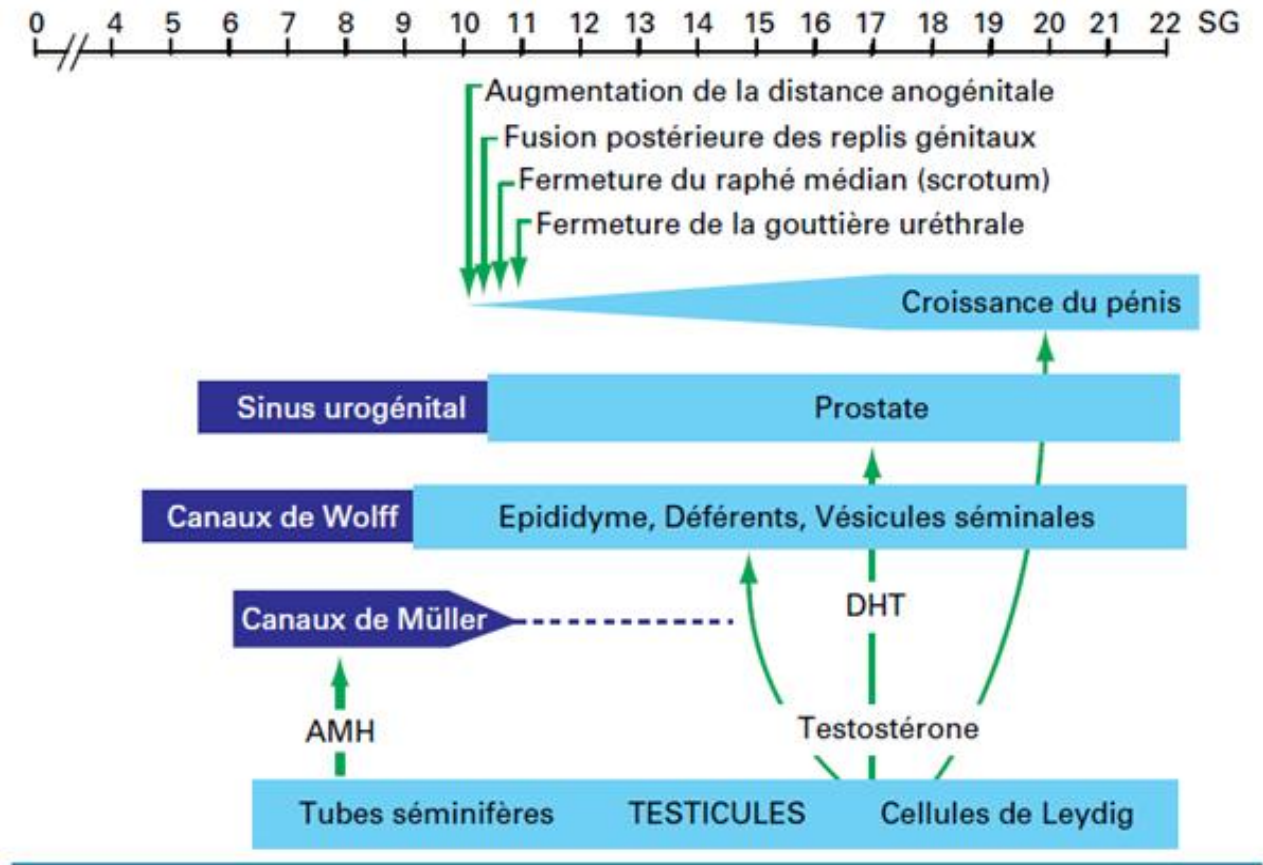


Fig.16 : Différenciation masculine en fonction de l'âge gestationnel [18]

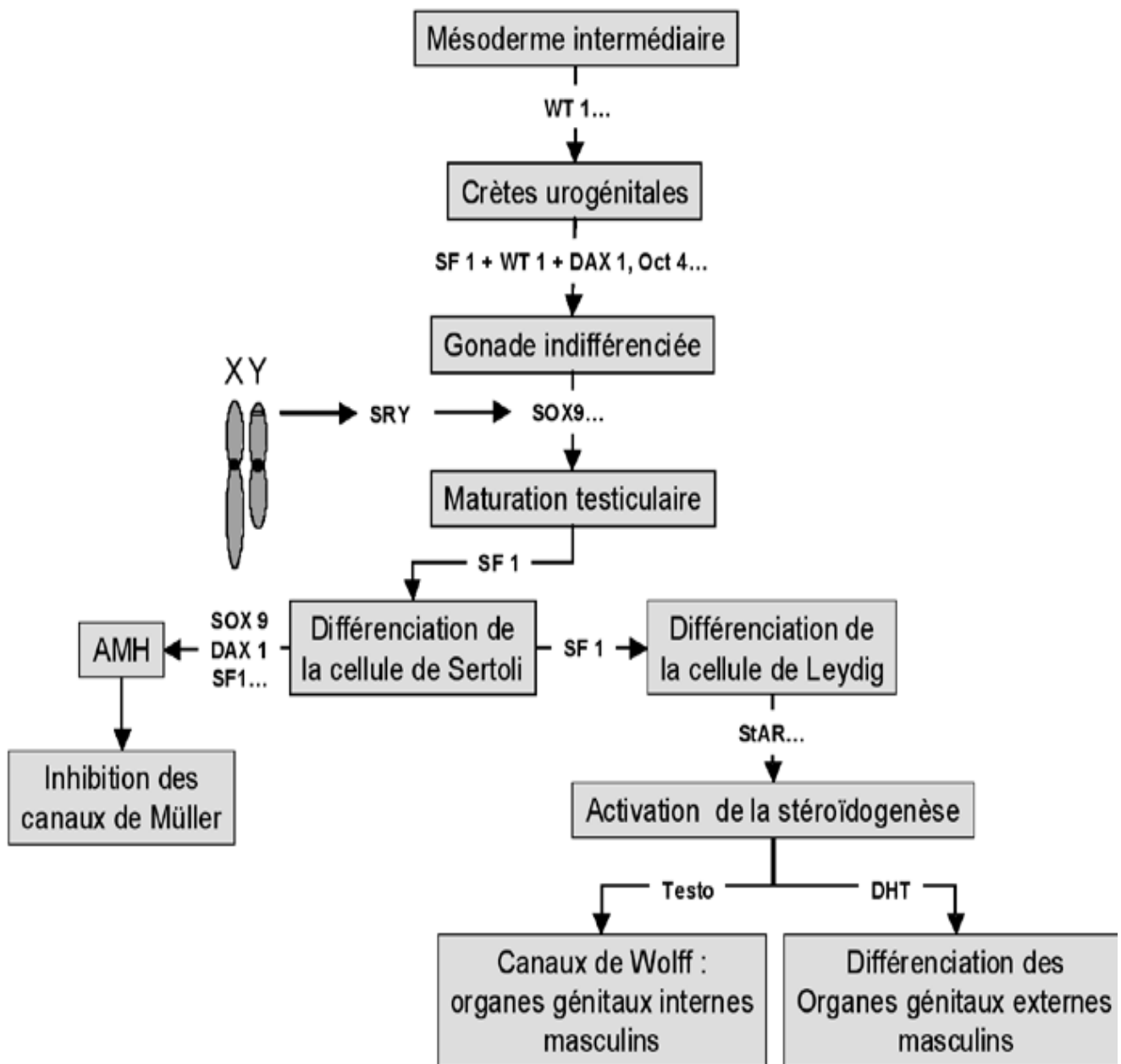


Fig.17: Régulation génétique et hormonale de la différenciation masculine. [45, 28, 50]

Glossaire : (voir annexe)

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 8^{ème} 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 [2].

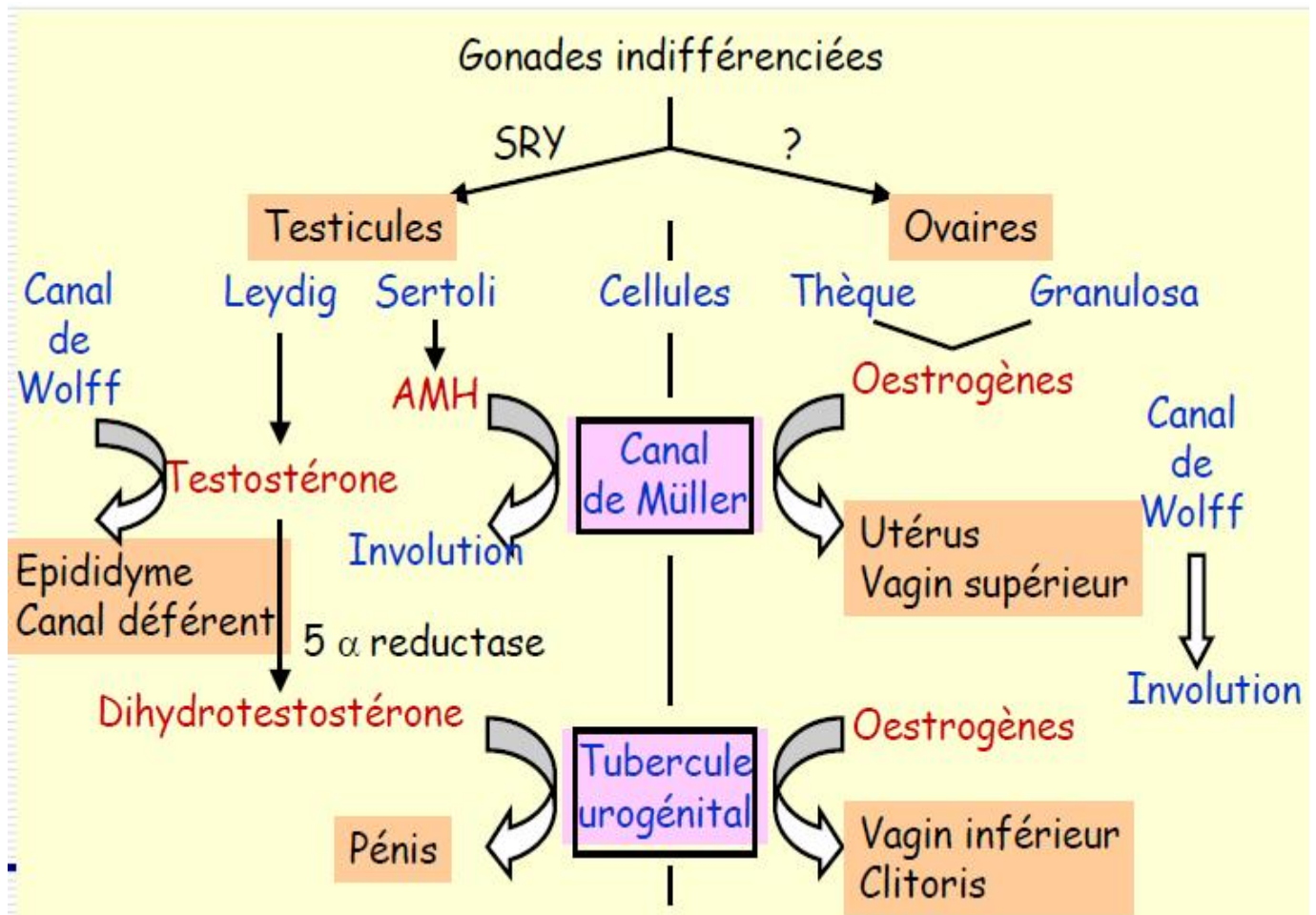


Fig.18 : Facteurs hormonaux contrôlant la différenciation sexuelle [1]

CLASSIFICATION DES ANOMALIES DE DEVELOPPEMENT SEXUEL

Après la réunion du consensus de Chicago en Novembre 2005, qui a regroupé 50 experts en matière de troubles de la différenciation sexuelle, une nouvelle classification a vu le jour. Intitulée « anomalies de développement sexuel » ou « Disorder of sex development » elle a pour but d'éliminer des termes comme pseudohermaphrodisme, inter-sexe, ambigu, « sex-reversal ».

Elle nécessite une bonne connaissance de la différenciation sexuelle.

Tableau. 5 : Nouvelle nomenclature des anomalies de différenciation sexuelle [18]

Nomenclature ancienne	Nomenclature proposée
Intersex	DSD
Male pseudohermaphrodisme	46 XY DSD
Female Pseudo Hermaphrodite	46 XX DSD
Hermaphrodisme Vrai	Ovotestis DSD
XX male ou XX réversion sexuelle	46 XX testicular DSD
XY réversion sexuelle	46 XY dysgénésie complète

A- Patients 46,XX (46,XX DSD) :

1- Anomalies du développement gonadique :

- Ovotestis (ex -hermaphrodisme vrai) :
- Différenciation testiculaire incomplète :
 - ² Patient 46,XX SRY positif
 - ² Autres (duplication de SOX 9, mutations des gènes répresseurs.....)
- Dysgénésies gonadiques

2 - Hyperproduction d'androgènes :

- D'origine fœtale :
 - ² Déficit en 21-hydroxylase
 - ² Déficit en 11-hydroxylase
- D'origine placentaire :
 - ² Déficit en aromatase
 - ² Déficit en P450 oxydoréductase associé ou non au syndrome d'Antley-Bixler.
- D'origine maternelle :
 - ² Production anormale d'androgènes :
 - Lutéome de la grossesse
 - Tumeurs de l'ovaire ou de la surrénale
 - Syndrome de cushing
 - ² Cause iatrogène : prise d'androgènes, de progestatifs (19 nortestostérone) ou d'anti-androgènes.

B- Patients 46,XY (46,XY DSD) :

1 - Anomalies du développement gonadique : dysgénésies gonadiques

- Complète :
 - ² Mutation de SRY (15%)
 - ² Duplication de Dax-1 (région chromosomique Xp21)
 - ² Duplication de Wnt4 (région chromosomique 1p35)
 - ² Mutation du gène DMRT1 et 2 (région chromosomique 9p24.3)
 - ² Autres gènes (Desert Hedgehog, ...)

- Partielles :
 - ² Mutation du gène SF1 (isolée ou associée à une insuffisance surrénale
 - ² Mutation du gène WT1 (anomalies rénales morphologiques et fonctionnelles)
 - ² Mutation du gène SOX9 (malformations osseuses, RCIU)
 - ² Autres (???)
- Régression testiculaire

2 - Anomalies de la biosynthèse et de l'action des androgènes :

- Anomalies de la régulation de la biosynthèse de la testostérone :(très rare)
 - ² Mutation du récepteur de LH (aplasie des cellules de Leydig)
 - ² Mutation de LH (seulement micro pénis)
- Anomalies de la biosynthèse du cholestérol :
 - ² Déficit en 7-déhydrocholestérol réductase (syndrome SLO)
- Anomalies de la biosynthèse de la testostérone : (testostérone basse)
 - ² Hyperplasie lipoïde des surrénales (mutation des gènes StAR et CYP11A)
 - ² Déficit en 3 β -HSD de type 2
 - ² Déficit en 17 α -hydroxylase/17-20 desmolase (mutation de CYP17)
 - ² Déficit en 17 β -HSD de type 3
 - ² Déficit en POR (Cytochrome P450 oxydoréductase)
- Anomalies du métabolisme de la testostérone :
 - ² Déficit en 5 α réductase de type 2
- Anomalies de l'action des androgènes :
 - ² Avec mutation du récepteur aux androgènes :
 - Insensibilité totale aux androgènes (CAIS) : phénotype féminin

- Insensibilité partielle aux androgènes (PAIS)
- ² Sans mutation du récepteur aux androgènes :
 - Isolées
 - Associées à des malformations
 - Associées à un RCIU

3-Autres :

- Hypospades sans insensibilité aux androgènes
- Extrophie vésicale

C- Patients avec anomalies des gonosomes (Sex chromosome DSD):

1. 45, X : syndrome de Turner et les variantes
2. 47, XXY : syndrome de Klinefelter et les variantes
3. 45, X0/46, XY : Dysgénésie gonadique mixte
4. 46, XX/46, XY :
 - Ovotestis
 - Chimère [63,57]

EPIDEMIOLOGIE

A- Les anomalies 46,XX DSD

1 - La fréquence

Les anomalies 46,XX DSD dans notre série représentent 9 cas, soit 56%, cette dernière est supérieure à celle retrouvée dans la série de Sallahi[27], qui avait 5 cas d'anomalies 46,XX DSD, parmi 18 cas d'ADS diagnostiqués entre 1990 et 2000, soit 28%.

2 - Le motif de consultation

Dans notre série, le motif de consultation était une DHA chez 3 patients, une ADS chez 3 patients, une HTA chez 2 patients, et une suspicion d'IMF chez 1patient. Selon Amri [20], sur 36 cas d'anomalies 46,XX DSD, le motif de consultation est une ADS chez 10 patients, allant du stade I au stade V de Prader; une DHA ayant entraîné un état de choc chez 6 patients et un dépistage néonatal chez 2 autres enfants. Selon Sallahi [27], le motif de consultation est une ADS chez 4 patients, et une DHA chez 1patient.

Tableau.6 : Motif de consultation selon différentes séries

Auteurs	Motif de consultation	
	ADS	DHA
Amri [20]	28%	17%
Sallahi [27]	80%	20%
Notre série	33,5%	33,5%

La DHA et l'ADS sont les motifs de consultation les plus fréquents dans les anomalies 46,XX DSD.

Le taux de DHA dans notre série reste élevé par rapport aux autres séries, ceci est expliqué par le retard de consultation de nos patients.

3- L'âge de diagnostic

Dans notre série, l'âge moyen du diagnostic est de 78 mois pour les filles et 1 mois pour les garçons. Selon Sallahi [27], l'âge moyen de diagnostic est de 7 mois pour les filles et 18,5 mois pour les garçons. Selon Amri [20], l'âge moyen de diagnostic est de 20 mois pour les filles et 18 mois pour les garçons.

Tableau.7 : Age moyen de diagnostic selon différentes séries

Auteurs	Age moyen de diagnostic (mois)	
	Fille	Garçon
Amri [20]	20	18
Sallahi [27]	7	18,5
Notre série	78	1

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

4- Le sexe d'élevage

Le sexe d'élevage dans notre série est féminin chez 5 patients, soit 55,5%, et masculin chez 4 patients, soit 45,5%. Ceci est proche de la série de Sallahi [27], selon laquelle le sexe d'élevage est féminin chez 60% des patients, et masculin chez 40%.

5- la consanguinité

Dans notre série, le taux de consanguinité est de 55,5%. Ce taux est inférieur à celui de Sallahi [27] :80%, et celui de Amri [20] :78%.

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

Tableau.8 : Tableau récapitulatif des aspects épidémiologiques des anomalies 46,XX DSD, selon différentes séries

Auteurs	Fréquence	Motif de consultation		Age moyen de diagnostic (mois)		Sexe d'élevage		Consanguinité
		ADS	DHA	F	G	F	M	
Amri [20]	-	28%	17%	20	18	-	-	78%
Sallahi [27]	28%	80%	20%	7	18,5	60%	40%	80%
Notre série	56%	33,5%	33,5%	78	1	55,5%	45,5%	55,5%

B- Les anomalies 46,XY DSD

1 -La fréquence

Tableau. 9 : Fréquence des anomalies 46,XY DSD selon différentes séries

Auteurs	Nombre de cas	Nombre de cas avec anomalies 46,XY DSD	Fréquence
Job (1971-1977) [34]	113	52	46%
Aguilar-Martinez (1979-1990) [4]	18	9	50%
Borer et Coll (1985-1995) [36]	10	5	50%
Ftouhi (1984-1997) [23]	59	29	49%
Sallahi (1990-2000) [27]	18	6	33%
Notre série	16	7	44%

La fréquence des anomalies 46,XY DSD dans notre série rejoint celle des différentes séries présentées.

2- Le motif de consultation

Les OGE ambigus constituent dans notre série la circonstance de découverte la plus importante (58%), dans une autre série, Ftouhi [23] rapporte également que l'ambiguïté des OGE constitue le motif de consultation le plus fréquent (59%). Aussi dans la série de Sallahi [27], l'ambiguïté des OGE constitue la circonstance de découverte la plus importante (83%).

L'ambiguïté des OGE reste le motif de consultation le plus fréquent dans les anomalies 46,XY DSD

3- L'âge de diagnostic

L'âge moyen de diagnostic dans notre série était de 7,5 ans avec des extrêmes allant de 17 de vie à 15 ans. Dans 4 cas, le diagnostic est porté à la première année, soit 56%. Alors que dans la série de Sallahi [27], l'âge moyen de diagnostic est de 4 ans avec des extrêmes allant de 4 mois à 9 ans, et le diagnostic est porté à la première année dans 50% des cas. Dans la série de Borer [37], le diagnostic des ADS est fait à la naissance dans 50%, et dans la série de Aguilar Martinez [4], le diagnostic à la naissance est fait dans 100% des cas.

Dans notre série, le diagnostic est porté tardivement par rapport aux autres séries, (ceci peut être expliqué par le fait que les ADS sont un sujet tabou dans notre contexte), mais plus précocement que la série de Ftouhi [23] où l'âge moyen de diagnostic est de 14,7 ans.

Tableau.10: Age de diagnostic selon des séries différentes

Auteurs	Age moyen de diagnostic (année)	Diagnostic au cours de la première année
Aguilar - Martinez [4]	-	100%
Borer et Coll [36]	-	50%
Ftouhi [23]	14,7	-
Sallahi [27]	4	50%
Notre série	7,5	57%

Enfin nous remarquons que l'âge de diagnostic est extrêmement variable d'une étude à une autre et dans une même série les tranches d'âge sont très variables.

4 - Le sexe d'élevage

Le sexe d'élevage dans notre série est masculin chez 6 patients, soit 86%, et féminin chez 1 patient, soit 14% des cas.

Selon Sallahi [27], parmi les 6 cas d'anomalies 46,XY DSD étudiés, 3 ont été élevés comme garçon (50%), et 3 comme fille (50%). Selon Ftouhi [23], parmi les 29 cas d'anomalies 46,XY DSD étudiés, 18 ont été élevés comme fille (62%) et 11 comme garçon (38%).

Le sexe d'élevage est très différent d'une série à une autre.

5 - Les ATCD

Chez nos patients, la consanguinité est retrouvée chez 5 patients (72%), aucun cas similaire dans la famille n'a été rapporté. Pour Ftouhi [23], la consanguinité est retrouvée dans 62% des cas, il y avait 48% de cas similaire dans la famille. Pour Sallahi [27], la consanguinité est retrouvée dans 50% des cas, avec 16% de cas familiaux.

Selon ABBADI [3] sur 27 cas d'anomalies 46,XY DSD étudiés, la consanguinité représente 31 %, avec 30% de cas similaire dans la famille.

Forest et Coll [22], décrivent un déficit en 17 cétoréductase chez une patiente et sa nièce. Guilar Diosdado [26] a rapporté également 2 cas familiaux d'anomalies 46,XY DSD par déficit en 5 α réductase.

La consanguinité est beaucoup retrouvée dans les anomalies 46,XY DSD

Tableau. 11: Tableau récapitulatif des aspects épidémiologiques des anomalies 46,XY DSD, selon des séries différentes

Auteurs	Fréquence	M.C (Ambiguïté des OGE)	Diagnostic au cours de la 1 ^{ère} année	Sexe d'élevage		Consanguinité	Cas familiaux
				M	F		
Sallahi [27]	33%	83%	50%	50%	50%	50%	16%
Job [34]	46%	-	-				
Ftouhi [23]	49%	59%	-	38%	62%	62%	48%
Borer [36]	50%	-	50%			-	-
Aguilar - Martinez [4]	50%	-	100%			-	-
Forest [22]	-	-	-			-	1 cas
Guilar Diosdado[26]	-	-	-			-	2 cas
Abbadi [3]	-	-	-			31%	30%
Notre série	44%	58%	56%	86%	14%	72%	Aucun cas

ETUDE CLINIQUE ET PARA CLINIQUE

A- Circonstances de découverte :

Une anomalie de la différenciation sexuelle doit être évoquée chez un nouveau-né devant :

- 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.
- un orifice vaginal non visible ou fusion postérieure des bourrelets génitaux (grandes lèvres).
- une hypertrophie isolée du clitoris.
- 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.

B- Examen clinique:

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.

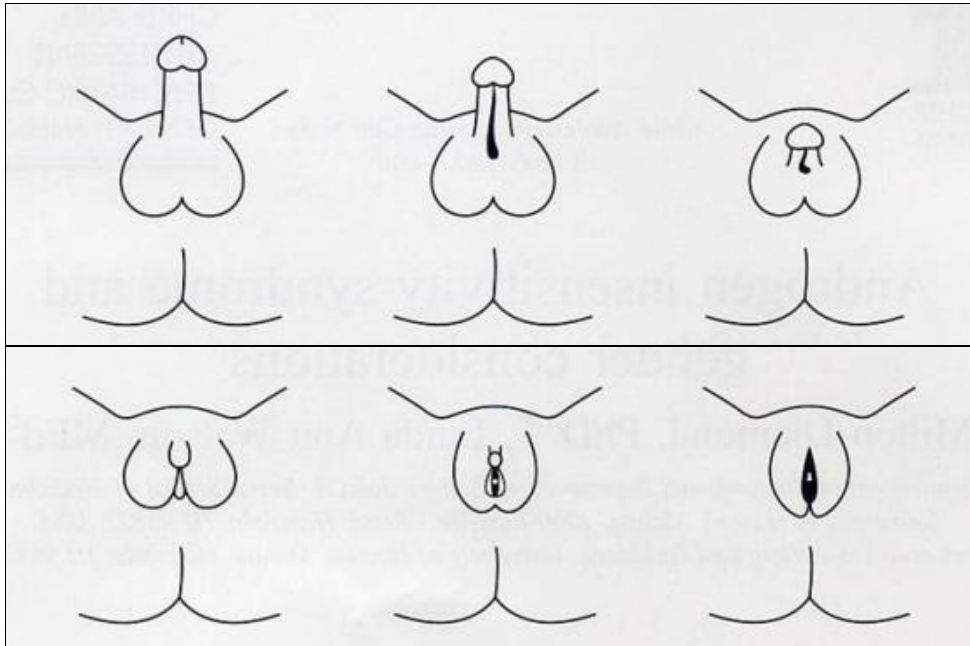


Fig.20 : Schéma représentant les différents aspects possibles de l'axe génital externe pouvant aller d'un axe féminin complet à un axe masculin complet.

a- Bourgeon génital :

Dans toute anomalie du différenciation sexuelle, le bourgeon génital présente une coudure qui siège sur les corps caverneux et un capuchon ou tablier préputial, dorsal, plus ou moins hypertrophique par rapport à la taille du bourgeon lui-même.



1 - Aspect coudé et enfoui du bourgeon génital [10]



2 - Hypertrophie clitoridienne [18]



3 - Hypospadias pénno-scrotal [18]

Fig.21 : Différents aspects de bourgeons génitaux.

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

La taille normale du bourgeon génitale est de 3,5cm +/- 0,5 à la naissance, et de 4 à 6 cm entre 1 et 10 ans.

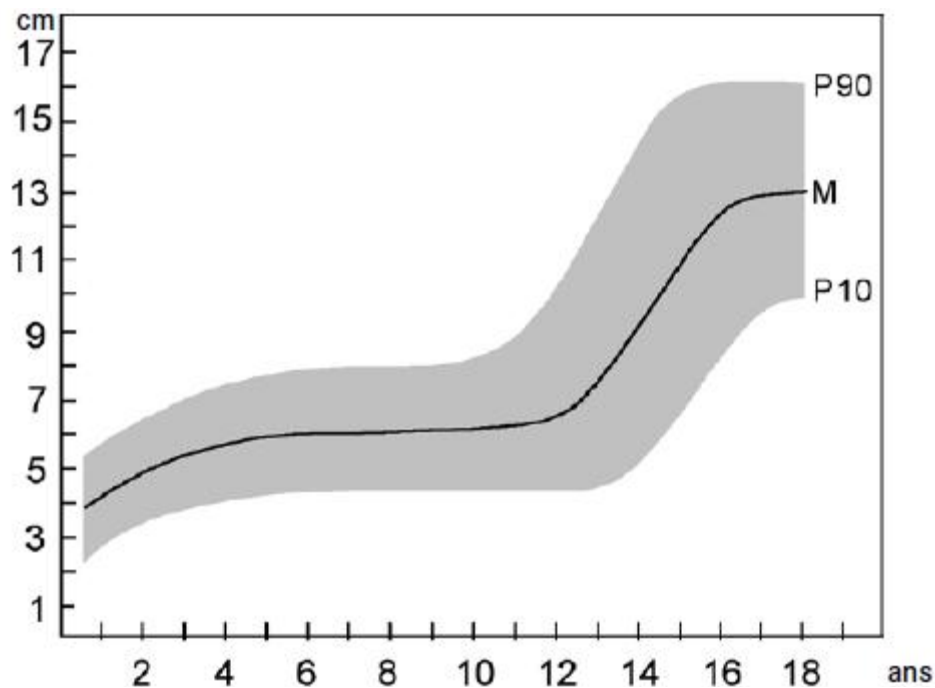


Fig. 22 : Croissance du pénis, selon SCHONFELD W.A [41]

b- Bourrelets génitaux :

Les bourrelets génitaux peuvent prendre des aspects différents:

- 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.



Fig.23 : Différents aspects de bourrelets génitaux [10]

A.Aspect strié transversalement de type scrotal.

B.Aspect lisse évoquant des grandes lèvres.

C.Aspect asymétrique, la gonade est palpable d'un seul coté.

D.La gonade est palpable des deux cotés.

c- Sinus uro-génital :

Le sinus uro-génital peut lui aussi prendre des aspects différents. L'aspect le plus fréquent reste la présence d'un orifice unique uro-génital 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.



Fig.24 : Le sinus uro-génital sépare les bourrelets et se termine en arrière par un orifice unique (flèche) [10]

Cet examen clinique initial permet de reconnaître l'ambiguïté des OGE selon la classification de Prader qui se compose de cinq stades (fig.25) :

- Stade I : appareil féminin avec hypertrophie clitoridienne.
- Stade II : fusion postérieure des grandes lèvres, orifices urétral et vaginal distincts.
- Stade III : la fusion des grandes lèvres se complète et entoure un orifice unique débouchant sur un sinus urogénital.
- Stade IV : organe péno-clitoridien recouvert d'un capuchon préputial incomplet, fusion complète des formations labio-scrotales, orifice uro-

génital unique situé à la base de la verge en hypospadias scrotal ou pénien postérieur.

- Stade V : verge bien développée avec un orifice uro-génital situé à l'extrémité du gland recouvert par prépuce circonférentiel complet.

Ainsi tous les intermédiaires se rencontrent-ils entre les conformations féminines et masculines presque parfaites.

L'exploration des organes génitaux internes est, à cet âge, plus délicate. Grâce à un spéculum fin on peut apercevoir, si la morphologie est féminine, le vagin et le col utérin.

La présence de gonade doit être soigneusement recherchée dans le scrotum et le canal inguinal. Bien individualisée en position extra abdominal, la gonade est presque sûrement un testicule.

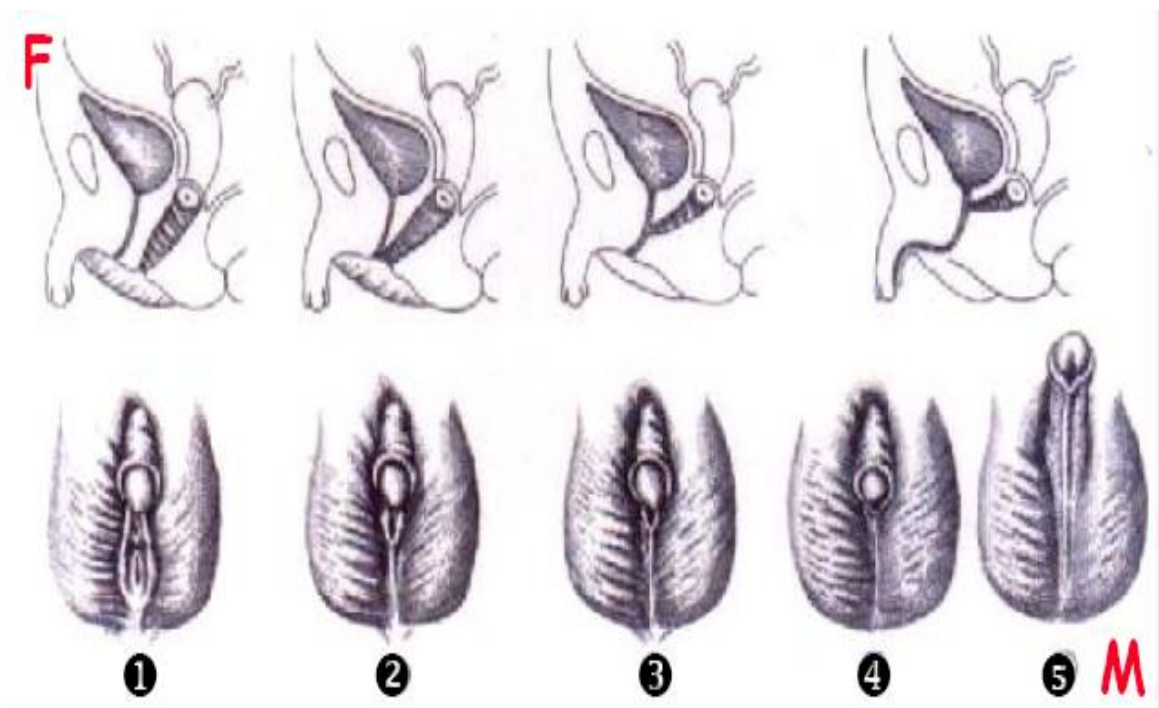


Fig.25 : Classification de Prader [18]

2- Durant l'adolescence :

Les manifestations successives du développement pubertaire sont soigneusement recherchées. Schématiquement plusieurs éventualités peuvent se rencontrer :

a- Chez les sujets de phénotype féminin :

- Infantilisme et aménorrhée primaire = syndrome de Turner; dysgénésies gonadiques pures; dysgénésies ovariennes; déficit en testostérone.
- Infantilisme et hypertrophie clitoridienne = dysgénésies gonadiques pures; gonocytomes.
- Pseudo puberté hétérosexuelle = patients 46,XX DSD.
- Puberté retardée et incomplète = certaines dysgénésies ovariennes.
- Apparition d'une gynécomastie = patients 46,XY DSD avec anomalies de la biosynthèse ou de l'action des androgènes.

b- Chez les sujets de phénotype masculin :

- Infantilisme = certains dysgénésies testiculaires; certains syndrome de Klinefelter.
- Puberté retardée et incomplète = certains dysgénésies testiculaires; certains syndrome de Klinefelter; patients 46,XY DSD avec des organes génitaux internes de type féminin.
- Apparition d'une gynécomastie = syndrome de klinefelter; syndrome dit de Reifenstein.
- Puberté dissociée : développement pubertaire des caractères sexuels secondaires (dépendant de la testostérone) à l'exception de la pilosité faciale (dépendant de la DHT) = déficit en 5 α -réductase. [40]

Tableau.12 : Données de l'examen clinique dans les anomalies 46,XX DSD en comparaison avec la série de Sallahi

Auteurs	Stades de Prader				
	I	II	III	IV	V
Sallahi [27]	60%	40%	-	-	-
Notre série	-	-	11%	67%	22%

Tableau.13: Données de l'examen clinique dans les anomalies 46,XY DSD selon des séries différentes

Auteurs	Bourrelets		Gonades palpées	Taille du bourgeon (cm)
	M	F		
Ftouhi [14]	-	-	28%	-
Abbadi [3]	67%	26%	7%	<2,8
Sallahi [27]	17%	83%	83%	1,9 - 3
Notre série	43%	57%	57%	1 - 3

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

La taille du bourgeon génital ne dépasse pas 3 cm dans les différentes séries, ce qui est inférieur à la normale.

C- Bilan biologique : [40-14-22-32]

v Ionogramme sanguin et urinaire:

Il objective dans le cas d'un déficit en 21 hydroxylase : une hyponatrémie avec hypernatrurie. Cliniquement le syndrome de perte de sel apparaît du moment

où la natrémie est inférieure à 125meq/l. Une hyperkaliémie en général associée, elle peut être masquée par les vomissements. Les autres stigmates biologiques peuvent comporter l'hypoglycémie et les désordres hydro électrolytiques secondaires à la déshydratation comme l'hyperazotémie et l'acidose métabolique.

Dans le déficit en 11 bêta OH, en raison de l'excès de synthèse des métabolites minéralocorticoïdes, la rénine est basse. Elle peut parfois être associée à une hypokaliémie.

Dans notre série, dans les anomalies 46,XX DSD, le dosage du sodium et du potassium dans le sang, a objectivé une hyponatrémie chez 5 patients, et une hyperkaliémie chez 4 patients. Le dosage de la glycémie a objectivé une hypoglycémie chez 2 patients.

v Explorations hormonales :

Les ressources de l'hormonologie moderne pourraient conduire à une débauche d'examens dans l'exploration des anomalies de différenciation sexuelle. Nous n'en citerons que l'essentiel:

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

S'agissant des blocs les plus fréquents, ceux de la 21 hydroxylase et de la 11 hydroxylase, les dosages des éliminations urinaires hormonales donnent des résultats aléatoires et d'interprétation délicate chez le très jeune enfant . Il est plus sûr de doser dans le plasma les concentrations de 17 OH progestérone ou de désoxycortisol (DOC) pour dépister réciproquement le bloc de la 21 hydroxylase et

celui de la 11 hydroxylase. La réduction des concentrations plasmatiques de l'un ou l'autre précurseur hormonal sert également de test d'efficacité au freinage de l'hyperplasie cortico-surrénale par la dexaméthasone.

Dans notre série, dans les anomalies 46,XX DSD, la 17OHP a été dosée chez 6 patients (2/3 des patients), elle était élevée chez tous ces patients, la DOC a été dosée chez 3 patients, elle était élevée chez les 3.

- Le diagnostic des anomalies 46,XY DSD est plus délicat mais ne requiert pas la même urgence. La conduite des examens biologiques ne peut être codifiée du fait de la grande diversité des troubles, mais le dosage de la testostérone reste la base de ces examens.

1 - Dosage de la testostérone:

Deux cas de figures se présentent:

a- Testostérone plasmatique est trouvée à des concentrations basses, il s'agit d'une anomalie 46,XY DSD par déficit de la synthèse de testostérone secondaire à:

- L'agénésie des cellules de Leydig.
- L'insensibilité des cellules de Leydig à la LH.

- Un bloc d'une ou des hormones dans la voie de synthèse de la testostérone à partir du cholestérol citant le cas de déficit en 17 céto-réductase permettant la transformation de la Δ^4 androsténone (A) en testostérone (T) dans l'évolution normale. En cas de déficit de la 17 céto-réductase, l'A est augmenté, alors que la T est basse, avec augmentation du rapport A/T, ce rapport augmente d'avantage par la stimulation par HCG signant le blocage de la synthèse [22].

b- la testostérone plasmatique est normale où élevée. On conclue alors qu'il n'y a pas de troubles dans la synthèse de la testostérone.

Dans notre série, dans les anomalies 46,XY DSD, la testostérone a été dosée chez tous les patients, elle était basse chez 5 patients et élevée chez 2 patients.

2 - Dosage de la dihydrotestostérone (DHT)

Si le taux plasmatique est à la limite inférieure de la normale, et si le rapport T/DHT s'élève anormalement après stimulation par HCG, il s'agit d'un déficit en 5 α réductase.

Si la DHT est normale, d'autres étiologies sont évoquées: insensibilité tissulaire aux androgènes mise en évidence par culture sur fibroblaste.

3 - Test à l'HCG [22 - 32]

Parmi les nombreux types d'épreuves qui ont été proposées, on retient schématiquement:

- ü L'épreuve longue (1500 unités tous les 2 jours pendant deux semaines).
- ü L'épreuve courte (1000 unités tous les jours pendant trois jours).

L'épreuve longue a l'intérêt de permettre la différenciation des cellules de Leydig dans un testicule infantile immature. Elle paraît donner des résultats plus constants, mais peut susciter des signes cliniques de virilisation.

Il est préférable de ne pas administrer 1'HCG quotidiennement dont la mesure où l'on sait que l'HCG a pour effet de diminuer la réponse de la cellule de Leydig à une nouvelle stimulation trop rapprochée.

La réponse testiculaire à la stimulation par l'HCG est habituellement appréciée

par le dosage des androgènes plasmatiques prélevées le lendemain de la troisième et de la dernière injection, et le rapport de testostérone /dihydrotestostérone.

En raison de la grande dispersion des résultats chez des sujets normaux, l'épreuve de stimulation par HCG ne permet pas de mettre en évidence avec sécurité un déficit fonctionnel testiculaire discret, mais elle permet d'affirmer ou d'infirmer la présence de tissu testiculaire et éventuellement un déficit enzymatique portant sur la biosynthèse de la testostérone. Signalons qu'au cours des trois premiers mois de vie, la stimulation par HCG n'est pas indispensable, car l'activité testiculaire spontanée est déjà importante.

Le protocole utilisé dans notre service est : 1500 UI/ml (soit 1/3 d'ampoule), un jour sur deux, avec un total de 6 injections.

Après la 6^{ième} injection, on va doser la testostérone, la DHT et la delta 4 androsténédione.

On dit qu'un test à l'HCG est négative s'il y a une absence de sécrétion de testostérone, alors qu'une réponse positive témoigne d'une bonne sécrétion de testostérone.

Dans notre série, dans les anomalies 46,XY DSD le test à l'HCG a été réalisé chez 5 patients, la réponse était positive chez 3 patients, partielle chez 1 patient et négative chez 1 patient.

4- Dosage des gonadotrophines plasmatiques: [40-14]

Dans les dysgénésies gonadiques, les explorations hormonales sont souvent entreprises tardivement, dans la deuxième enfance ou dans l'adolescence, à l'occasion d'un infantilisme ou d'un retard pubertaire. Alors le déficit gonadique doit être évalué par les dosages habituels (testostérone, androsténédione, estradiol,

estrone) dans le sang et pour leurs métabolites, dans les urines.

Le dosage des gonadotrophines plasmatiques, LH et FSH est un temps capital du diagnostic, les gonadotrophines dans les dysgénésies gonadiques sont régulièrement supérieures à la normale avant 6 ans et après 10 ans, dans l'intervalle, les taux sont variables mais nettement majorés par LH-RH. L'hypergonadotrophisme permet de séparer, sans ambiguïté, les dysgénésies gonadiques de certains hypogonadismes hypothalamo-hypophysaires dont les aspects cliniques sont assez voisins [40].

Dans notre série, dans les anomalies 46,XY DSD, les gonadotrophines ont été dosées chez 5 patients, elles étaient normales chez 4 patients, et élevées chez 1 patient.

5- Dosage de l'hormone anti müllerienne:

Son déficit est responsable de la persistance des canaux de muller, il existe deux types:

- persistance des canaux de Muller type 1, due à une mutation au niveau de l'AMH.
- persistance des canaux de Muller type 2, due à une mutation au niveau du récepteur de l'AMH.

D- Explorations morphologiques : [1]

1- L'échographie pelvienne :

Examen simple et anodin dont l'intérêt est limité car opérateur dépendant. A haute résolution, l'échographie permet de repérer le siège exact d'une ou des

gonades non palpables avec une sensibilité de 76% et une spécificité de 100%, mais ne renseigne pas sur sa fonctionnalité. Il permet aussi de visualiser un éventuel utérus.



Fig. 26 : Echographie en période néonatale montrant (1.vessie, 2.utérus, 3.ligne de vacuité) [10]

2 - La génitographie ou urétrogénitographie (fig.27 A et B)

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 jusqu'à 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.



A. Axe génital féminin implanté sur la face postérieure de l'urètre.



B. Axe génital masculin avec un urètre segmenté de façon masculine.

Fig. 27: Aspect de l'axe génital interne lors de la génitographie [10]

E- Autres éléments du bilan :

Les résultats de la génitographie sont confrontés à ceux de l'endoscopie réalisée sous anesthésie générale par le chirurgien. [48]

Dans les anomalies 46,XX DSD, l'endoscopie en urgence est en règle inutile, elle sera faite juste avant l'intervention dans le même temps opératoire.

Une exploration chirurgicale (coelio-chirurgie) peut être nécessaire dans les premiers jours de vie afin de mieux définir l'anatomie interne, d'apprécier la nature et le volume des gonades et de les biopsier afin d'en préciser le type anatomopathologique exact.

Ainsi, on peut trouver dans l'exploration anatomique de la cavité pelvienne :

- Un utérus avec ses annexes dont la découverte est aussi significative chez le sujet à phénotype féminin que chez le sujet à phénotype masculin.
- Deux ovaires qui sont soit normaux, soit malformés.
- Deux testicules qui sont soit normaux, soit malformés, reconnaissables à leurs épидidymes.
- Une gonade tumorale : gonocytome.
- Une glande de structure mixte ou bien deux glandes de sexes opposés.
- Soit des gonades réduites à l'état de bandelettes, voire encore plus rarement absentes.

Sous coelioscopie, la biopsie de la glande est possible. De l'examen histologique du prélèvement, on attend la confirmation de la nature de la gonade et de ses éléments constitutifs ou bien l'affirmation que le fragment remis à l'examen ne renferme aucun élément gonadique identifiable.

Tableau.14 : Données du bilan radiologique et de la coelioscopie, dans les anomalies 46,XY DSD et 46,XX DSD en comparaison avec la série de Ftouhi

	Anomalies 46,XY DSD			Anomalies 46,XX DSD	
	Echographie	Génitographie	Coelioscopie	Echographie	Génito-graphie
Ftouhi [14]	- Absence d'OGI féminins(26 cas) (90%) - Discordants(3 cas)(10%)		⇒ Absence de dérivés Mullériens	- OGI féminins chez tous les cas	
Notre série	- Visualisation des testicules (3cas)(43%) - Absence d'OGI féminins(3 cas)(43%) - Absence visualisation testicule (1 cas)(14%)	⇒ Non opacification de structure utéro-vaginale	⇒ Absence des 2 testicules avec un doute sur un vestige testiculaire	- OGI féminins chez tous les cas	

On remarque que la coelioscopie est d'un grand intérêt, quand le couple échographie et génitographie, n'est pas concluant.

la coelioscopie permet de faire des biopsies, et de poser le diagnostic, cependant, elle n'est pas faite de façon courante chez nous.

F- Explorations cytogénétiques [40]

- La recherche de la chromatine sexuelle, réalisée le plus souvent sur des frottis endo-buccaux, renseigne rapidement sur le sexe génétique.

En effet, dans les cellules interphasiques, existe une formation nucléaire hétérochromatique, caractéristique des cellules somatiques femelles: le corpuscule de Barr (C-B). Barr et Carr ont montré l'existence d'une correspondance entre le nombre de corpuscule de Barr (C-B) et le nombre de chromosome X suivant la formule :

$$\text{nbr. De C-B} = \text{nbr.chr.X} - 1.$$

Par ailleurs, la taille du C-B renseigne sur d'éventuels anomalies structurales du chromosome X. Ainsi, un C-B de petite taille est souvent en rapport avec une délétion de ce chromosome, tandis qu'un C-B de grande taille traduit l'existence d'un isochromosome X pour le bras long.

Depuis 1970, des progrès techniques réalisés en cytogénétique (en particulier les techniques de fluorescence), permettent d'identifier le chromosome Y dans les cellules interphasiques. Il apparaît sous forme d'un «corpuscule fluorescent» dont le nombre est égal au nombre de chromosomes Y.

La recherche de la chromatine sexuelle X et Y est simple et règle parfois le problème du choix d'un sexe dans le cas d'anomalies de développement sexuel complexe.

L'établissement du caryotype complète les investigations cytogénétiques, réalisé à partir d'une culture de lymphocytes, de fibroblastes, ou à partir d'une biopsie gonadique. Actuellement, les nouvelles techniques de «Banding » permettent l'identification précise de chaque chromosome, ce qui permet d'établir une formule chromosomique très précise.

L'examen des dermatoglyphes renseigne sur les anomalies des crêtes digitales et palmaires, rencontrées ou associées à une anomalie de développement sexuel. Par exemple, dans le syndrome de Turner, la fréquence des figures complexes hypothénariennes est augmentée tandis que celle des images thénariennes est diminuée, le nombre totale des crêtes digitales est augmenté. Dans le syndrome de Klinefelter existe une diminution du nombre de crêtes digitales avec une augmentation de la fréquence des arches. Les dermatoglyphes des hommes à caryotype 46 XX sont sans particularité. L'intérêt de l'examen des dermatoglyphes réside en fait dans l'existence de particularités dans certains états, mais il n'est pas d'un grand secours pour l'orientation étiologique du diagnostic.

- Caractères liés à l'X et à l'Y

De nombreux caractères sont transmis selon un mode lié au sexe et leurs loci sont localisés sur le chromosome X. l'albinisme oculaire, l'hémophilie A sont transmis par l'X. Les gènes contrôlant la synthèse de glucose-6-phosphate déshydrogénase sont localisés au niveau du bras long de 1'X.

Le groupe sanguin Xg, dont les gènes sont situés sur le bras court de l'X, représente un marqueur génétique de choix. En effet, la recherche de ce groupe permet dans certains cas de préciser l'origine maternelle ou paternelle des chromosomes X. Ainsi, dans la dysgénésie 45 XO, le chromosome X est d'origine maternelle dans 74% des cas.

Le chromosome Y se caractérise par un polymorphisme de taille, suivant les races et suivant les individus. Ce polymorphisme porte sur la longueur du segment distal du bras long, un segment qui permet l'individualisation, par fluorescence, du chromosome Y dans les cellules interphasiques. Le rôle de cette portion chromosomique est inconnu, mais elle représente un marqueur familial transmis de père en fils, et remarquablement stable au cours des générations, mais elle n'est pas

reconnue comme témoin de paternité.

- Enquête familiale

L'enquête familiale est fondamentale et doit rechercher la notion d'anomalies de développement sexuel dans les antécédents familiaux, les anomalies éventuelles dans la fratrie. Les études familiales ont en effet montré un mode de transmission récessive autosomique des anomalies 46,XY DSD par déficit enzymatique, déficit en 5 α réductase. De même, les cas familiaux de testicule féminisant sont en faveur d'une transmission récessive liée à l'X.

Dans notre série, dans les anomalies 46,XX DSD, le caryotype a été fait chez 7 cas et était de type féminin 46 XX dans tous ces cas. Alors que dans la série de Sallahi [27], le caryotype était 46 XX chez tous les cas, sauf un, qui présentait une anomalie : 46XX,-11,-19.

Dans notre série, dans les anomalies 46,XY DSD, tous les patients ont bénéficiés d'un caryotype. Ce dernier était masculin 46 XY dans tous ces cas.

Ceci rejoint la série de Sallahi [27], dans laquelle le caryotype était masculin dans tous les cas.

Tableau. 15 : Résultats du caryotype en comparaison avec la série de Sallahi

Auteurs	Anomalies 46,XY DSD		Anomalies 46,XX DSD	
	XY	Anomalie	XX	Anomalie
Sallahi [27]	100%	-	80%	20% 46XX,-11,-19
Notre série	100%	-	75%	-

G- Diagnostic étiologique :

Au terme de ces examens conduits en quelques jours, on peut arriver à un diagnostic étiologique précis de l'anomalie de différenciation sexuelle.

1- Sujet XX, gonades non palpables :

La masculinisation est rarement complète.

Si la 17OHP est très élevée ($>100\text{ng/ml}$), il s'agit d'une hyperplasie congénitale des surrénales, par bloc en 21 hydroxylase, 9 fois sur 10.

Si la 17OHP est normale :

- hyperandrogénie maternelle (exceptionnelle) ;
- déficit en aromatase ;
- patient 46,XX DSD associé à des malformations ou non.

Il peut s'agir d'un ovotestis : coexistence de tissu testiculaire et de tissu ovarien. C'est la réponse de la testostérone plasmatique sous HCG qui évoquera le diagnostic.

2- Sujet XY, gonades palpables :

Si la testostérone s'élève normalement après le test à l'HCG : Anomalie de la sensibilité aux androgènes (à confirmer par une étude biochimique du récepteur et moléculaire du gène du récepteur) ou déficit en 5 α réductase, beaucoup plus rare.

Si la testostérone ne s'élève pas après le test :

- Anomalie de la détermination testiculaire : dysgénésie testiculaire,
- Trouble de l'hormonosynthèse testiculaire.

La génitographie permet de différencier ces deux éventualités :

- Présence d'un vagin et d'une cavité utérine : dysgénésie testiculaire,
- Vagin borgne sans cavité utérine : troubles de l'hormonosynthèse testiculaire.

3. Sujet XX/XY, une gonade palpable (dysgénésie gonadique mixte) :

Cette situation non exceptionnelle correspond à la coexistence d'un testis d'un côté et d'un streak (gonade indifférenciée) de l'autre. [40,9,15]

H- Diagnostic anténatal [51]

Le diagnostic peut être fortuit ou survenir dans le cadre d'un conseil génétique. La pratique aujourd'hui fréquente des échographies et de l'examen du caryotype fœtal conduit parfois à la découverte fortuite d'une anomalie des chromosomes sexuels, ou de malformations des organes génitaux externes. A l'opposé, la survenue d'un cas d'anomalie de différenciation sexuelle pose le problème du diagnostic anténatal lors d'une grossesse ultérieure.

La transmission du risque génétique n'est bien documentée que dans un nombre limité d'affections: anomalies chromosomiques, anomalies génétiques à transmission autosomique récessive ou anomalies géniques à transmission liée au sexe.

1- Anomalies chromosomiques

Leur diagnostic anténatal ne peut être que fortuit. En effet, le plus souvent ces anomalies ne sont pas héréditaires, et le diagnostic d'une anomalie dont on sait qu'elle peut être la cause d'une anomalie de développement sexuel est fait lors de la réalisation d'un caryotype fœtal. Celui-ci n'est jamais fait à titre systématique, mais

sur indications bien précises, dont la plus fréquente est l'âge maternel (dépistage du syndrome de Down ou trisomie 21 chez des mères de plus de 38 ans). Exceptionnellement, une anomalie chromosomique peut être mise en évidence lors de la détermination du sexe fœtal pour le diagnostic anténatal d'une autre affection liée au sexe (hémophilie par exemple). Ces anomalies chromosomiques sont en règle causes de dysgénésie gonadique. Elles portent sur le nombre ou la structure des gonosomes présents au cours du syndrome de Turner, du syndrome de Klinefelter, de la dysgénésie gonadique mixte. Il s'agit bien plus rarement d'une anomalie des autosomes (syndrome de Drash par exemple).

2 - Anomalies géniques à transmission autosomique récessive

Celles-ci concernent les déficits enzymatiques de la biosynthèse du cortisol et/ou de la testostérone . Leur diagnostic anténatal est possible. Il est toujours orienté, donc pratiqué dans une famille à risque qui a eu un premier enfant atteint.

- Déficit en 21 hydroxylase

Du fait de la fréquence de ce déficit, la demande de diagnostic anténatal a été rapidement très forte. Les moyens diagnostiques ont suivi les étapes de notre connaissance. Le diagnostic a tout d'abord reposé sur la détermination des hormones stéroïdes dans le liquide amniotique à mi-gestation. La mesure des taux de 17 hydroxyprogestérone dans le liquide amniotique a permis l'établissement d'un diagnostic anténatal relativement aisé (à condition d'avoir une méthodologie et des références strictes), fiable et sans danger pour le fœtus. Le diagnostic peut être fait à titre individuel en dehors de toute étude familiale. Cependant, seules les formes classiques (congénitales) sont dépistées.

Après la mise en évidence que l'affection était en étroite liaison avec les gènes

des groupes majeurs d'histocompatibilité (HLA), le typage HLA des cellules fœtales a constitué une seconde approche dans ce diagnostic prénatal. A partir du cas index, on peut ainsi identifier quel haplotype parental est porteur du gène déficient et déterminer si le fœtus en a hérité ou non. Cette approche a permis un diagnostic beaucoup plus précoce quand les techniques de ponction des villosités chorales se sont développées. Cependant elle est d'interprétation parfois difficile, coûteuse, longue car nécessitant une culture cellulaire (amniocytes, ou villosités chorales) et peut être non informative. Elle nécessite l'étude préalable du cas index et de la famille. Plus récemment, la fiabilité du typage HLA a été améliorée par l'emploi de sondes moléculaires et de l'étude du polymorphisme de restriction des gènes HLA.

Cette méthode est en passe d'être supplantée par l'étude directe des gènes 21 OH. L'utilisation de la méthode de Southern permet dans environ 1/4 des familles de mettre en évidence une délétion ou une conversion génétique. Tout récemment, 8 mutations responsables de déficit en 21 OH ont été décrites. Il devient possible de les rechercher directement par la méthode de PCR (Polymorphism chain reaction). L'étude préalable de la famille est indispensable, mais une fois les anomalies géniques reconnues chez les parents, le diagnostic anténatal se fait précocement sur l'ADN extrait de villosités chorales. Le diagnostic est rapide, informatif dans plus de 90 % des familles et totalement fiable.

- déficit en 20-22 desmolase (p450scc)

Le fœtus normal synthétise de grandes quantités de 16-hydroxydéhydroépiandrosterone que le placenta et la mère métabolisent en estriol. Les taux maternels d'estriol reflètent donc l'activité globale de la surrénale fœtale. La mesure des taux d'estriol maternels (plasmatiques ou urinaires) permet de faire le diagnostic dans une famille à risque, sans geste agressif pour le fœtus. L'affection étant rare, ce diagnostic anténatal reste exceptionnel.

- Déficit en 3 bêta hydroxystéroïde déshydrogénase, delta5 / delta4 isomérase

Le diagnostic est théoriquement possible sur l'analyse des hormones stéroïdes dans le liquide amniotique à mi-gestation: augmentation des stéroïdes de la voie $\Delta 5$ et surtout du rapport $\Delta 5/\Delta 4$. Un seul essai rapporté dans la littérature a permis d'affirmer que l'enfant n'était pas atteint.

La faisabilité du diagnostic anténatal des autres déficits enzymatiques a été démontrée: elle repose sur la détermination des marqueurs de chaque bloc enzymatique dans le liquide amniotique à mi-gestation: taux élevés de 11-désoxycortisol dans le déficit en 11β hydroxylase, taux élevés de $\Delta 4$ -androstènedione et taux bas de testostérone avec élévation du rapport $\Delta 4/Tne$ dans le déficit en 17-cétostéroïde réductase. Le dépistage du déficit en 17α hydroxylase n'a pas été réalisé.

3-Anomalie génique à transmission liée au sexe

Il s'agit essentiellement du syndrome d'insensibilité aux androgènes. Quelques essais de diagnostic anténatal ont été rapportés. La détermination du récepteur des androgènes sur amniocytes en culture est longue et d'interprétation difficile (nombre faible de sites de liaison chez le fœtus normal). Elle nécessite l'étude préalable du cas index. Enfin elle n'est pas informative en cas de syndrome de résistance au récepteur positif. La biologie moléculaire n'a pas encore permis de reconnaître avec précision toutes les lésions géniques en cause de ce syndrome. Par contre, il vient d'être montré que l'étude du polymorphisme de restriction de l'exon 1 du gène du récepteur androgène permet de reconnaître l'haplotype maternel atteint à partir du cas index et donc un diagnostic anténatal fiable [49].

En Résumé :

Tableau.16: Tableau récapitulatif des différents aspects cliniques et paracliniques des ADS

Circonstance de découverte	- Anomalie des OGE à la naissance. - Gros clitoris, des masses inguinales. - Fusion postérieure des grandes lèvres. - Micropénis, un hypospade postérieur. - Hypospadias et/ou cryptorchidie. - Aspect masculin, mais deux testicules non palpables.	
Examen clinique	<u>Bourgeon génital</u> : -Coudure -Capuchon +/- hypertrophique	
	<u>Bourrelets génitaux</u> : -Striés transversalement (d'aspect scrotal) -Lisses (évoquant des grandes lèvres)	
	<u>Sinus uro-génital</u> : Orifice unique uro-génital ouvert dans un sillon muqueux	
Examens para clinique	<u>Ionogramme sanguin et urinaire</u>	
	<u>Bilan hormonal</u>	XX : 17OHP, T, DOC, SDHEA, FSH, LH
		XY: Testostérone, 17OHP, DHT, $\Delta 4$ androsténone, AMH, test à l'HCG, FSH, LH
	<u>Bilan radiologique</u>	Echographie: Repérer le siège exact des gonades non palpables Génitographie: -Etudier la cavité vaginale. -Rechercher l'empreinte du col utérin. -Analyser la morphologie et la longueur de l'urètre.
	<u>Coelioscopie</u>	-Apprécier la nature et le volume des gonades. -Faire des biopsies, pour avoir le type anatomopathologique exact .
Etude cyto-Génétique	<u>Caryotype</u> : XX ou XY ou présence d'une anomalie	

ETIOLOGIES

A-Les anomalies 46,XX DSD

Ont en commun :

- ü Le caryotype est constamment 46XX.
- ü Les gonades sont indiscutablement des ovaires.
- ü Le phénotype est globalement féminin.

Mais il s'y ajoute un degré variable de masculinisation des organes génitaux: celle-ci est secondaire à l'intervention anormale d'androgènes qui virilisent les organes génitaux externes d'autant plus intensément que ces hormones sont intervenues plus tôt dans la vie du fœtus, par contre, les structures internes sont de type mullérien et féminin, leur virilisation nécessite en effet la présence d'un testicule agissant à la fois par son principe antimüllérien et par sa testostérone [40].

Les causes de l'apport inhabituel d'androgènes sont variables.

L'hyperplasie congénitale des surrénales est la cause majeure de ces anomalies. Les autres causes rares sont l'absorption maternelle d'androgènes durant la grossesse ou les exceptionnelles tumeurs virilisantes de l'ovaire maternel (lutéome).

1-Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS)

L'hyperplasie congénitale des surrénales rend compte de 95% des cas des anomalies 46,XX DSD [34].

Le point de départ de ce syndrome consiste en une déficience de trois enzymes de la corticosurrénale [24] : la 21 hydroxylase, la 11 β hydroxylase et la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 β HSD). Le déficit de chacun de ces enzymes amène à une production insuffisante de cortisol, d'où une élévation de la sécrétion antéhypophysaire d'ACTH (corticotropine). Cette élévation du taux circulant d'ACTH

entraîne une hyperplasie de la corticosurrénale et une accumulation des stéroïdes en amont du blocage enzymatique.

Ces précurseurs stéroïdiens sont alors dérivés, par des chaînes métaboliques pathologiques, vers l'hyperproduction d'androgènes.

a- Déficit en 21 hydroxylase

La virilisation sera d'autant plus marquée que le trouble biochimique sera sévère. En outre, dans les formes graves, un déficit de sécrétion en aldostérone conduit à un syndrome de perte de sel menaçant le pronostic vital. La 17 hydroxyprogestérone est sécrétée en excès(>50ng/ml), d'où les taux élevés de prégnanétriol dans les urines, et cet excès, par une compétition avec l'aldostérone, aggrave probablement la défaillance minéralotrope.

La delta 4 androsténédione est élevée, le cortisol est normal ou bas, et l'ACTH est élevée.

Cette maladie génétique héréditaire, autosomique récessive, est intimement liée au locus HLA sur le chromosome 6 [6-7].

Elle ne provoque pas de trouble de la différenciation chez le mâle puisqu'elle n'interfère pas avec la synthèse de la testostérone.

b- Déficit en 11 β hydroxylase

Dans ce syndrome, on peut observer la triade: OGE ambigu, rétention de sel et hypertension artérielle. C'est l'accumulation de désoxycorticostérone (DOC) qui détermine l'hypertension artérielle et la rétention de sel. La virilisation du sinus uro-génital résulte de la production excessive d'androgènes surrénaliens en cours de vie fœtale.

La delta 4 androsténédione et le sulfate de déhydroandrosténédione (SDHEA) sont élevés, le cortisol est normal ou bas, et l'ACTH est élevée.

c- Déficit en 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase

L'anomalie est ici moins marquée et l'on constate essentiellement une hypertrophie clitoridienne. Il peut également exister un syndrome de perte de sel.

L'anomalie biochimique s'exerce à un stade précoce de la stéroïdogénèse surrénalienne puisqu'elle empêche aussi bien la formation de glucocorticoïdes que de minéralocorticoïdes et d'androgènes. Il y a accumulation plasmatique de prégnénolone, de DHA et de SDHA. La 17OHP est un peu élevée.

d- déficit en cytochrome P450 oxydo-réductase

La découverte de mutations du gène POR qui est localisé sur le chromosome 7q11.23 et qui code le cytochrome P450 oxydo-réductase explique presque la totalité de la symptomatologie.(Fig.28)

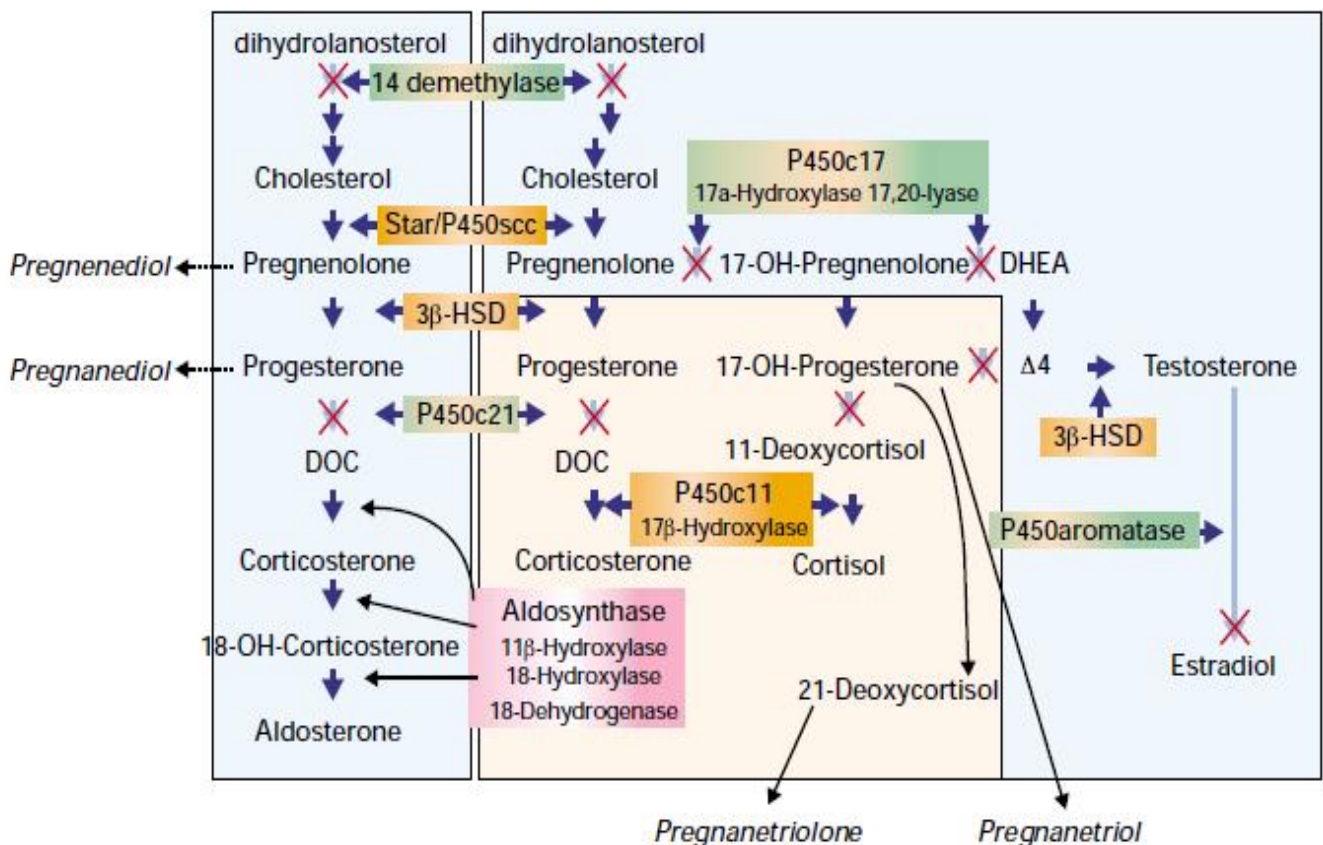


Fig.28: Biosynthèse du cholestérol et des stéroïdes dans le déficit en POR [64]

Ø Le diagnostic sera évoqué :

² A la naissance devant un tableau suggérant :

- Un Déficit en 21 hydroxylase atypique chez un nourrisson 46, XX:

Il s'agit d'un nouveau-né 46,XX qui présente une virilisation des OGE, mais qui ne s'aggrave pas après la naissance. Néanmoins les taux de 17 hydroxyprogestérone sous ACTH correspondent plus à une forme non classique de déficit en 21 hydroxylase. Cette discordance entre l'importance de l'ambiguïté et la biologie en faveur d'une forme non classique doit faire rechercher d'autres symptômes (virilisation de la mère lors de la grossesse, malformations surtout osseuses du syndrome d'Antley-Bixler), et évoquer ce déficit en POR.

- Une anomalie 46, XX DSD avec virilisation de la mère lors de la grossesse.
- Une anomalie 46, XY DSD:

Il s'agit le plus souvent d'une hypomasculinisation d'un nouveau né 46,XY pouvant aller du micropénis à un hypospade sévère périnéal. Mais une hétérogénéité clinique existe comme l'atteste l'existence de garçons avec des organes génitaux externes normaux. Le profil biologique évoque un déficit isolé en 17-20 lyase appelé aussi déficit en 17-20 desmolase. Lorsque le séquençage du gène CYP17 s'avère négatif, il faut rechercher une mutation du gène POR.

² A la puberté :

Il existe un retard pubertaire avec un faible développement des seins. Les ovaires sont polykystiques. Certains kystes peuvent se rompre comme il est classique dans le déficit en 17 α hydroxylase et entraîner parfois une ovariectomie.

² Devant un syndrome d'Antley-Bixler :

Ce syndrome congénital est caractérisé par des malformations de la région crânio-faciale et des anomalies du squelette. La forme classique associe une craniosynostose (soudure prématurée des os du crâne) et une hypoplasie de l'étage moyen de la face avec un nez aplati et proéminent, un hypertélorisme orbital et des

oreilles très développées et écartées. Les autres anomalies squelettiques sont une synostose radio-humérale ou radio-cubitale (soudure des os adjacents), arachnodactylie et une courbure du fémur.

Devant ce tableau, il faut rechercher une anomalie des OGE et faire une étude des stéroïdes lors d'un test à l'ACTH.



Enfant atteint d'un syndrome d'antley-bixler [64]

Ø Le diagnostic biologique :

Pour un diagnostic correct, les dosages de la progestérone, la 17 OHP, la corticostérone, le 21 désoxycortisol et le cortisol devraient être demandés.

Lors d'un test à l'ACTH, l'augmentation de la 17 OHP et du 21 désoxycortisol sont en faveur d'une forme non classique. La valeur maximale de la 17OHP est supérieure à 12 ng/ml. La progestérone et la corticostérone sont toujours élevées.

Ø Le diagnostic moléculaire :

Se fait par le séquençage du gène POR.

2- Autres causes:

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

L'hyperandrogénie 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) [40].

Dans notre série, dans les anomalies 46,XX DSD, le diagnostic d' HCS a été retenu chez 9 patients, dont:

- o 5 patients par déficit en 21OH (55%),
- o 2 patients par déficit en 11 bêta hydroxylase (22%),
- o 1 patient par déficit en 3 bêta HSD (11%),
- o 1 patient par déficit en POR (cytochrome P450 oxydoréductase) .(11%)

Tableau. 17 : La fréquence des différents déficits enzymatiques selon les séries étrangères [20].

Auteurs	Nombre De cas	Déficit en 21 - OHase en%	Déficit en 11 - β -OHase en%	Déficit en 3- β - hydroxystéroïde déshydrogénase en%	Déficit en 17- α - OHase en%	Déficit non classé en%
JOB	150	80	10	5	3	2
Thillen	150	98,6	0,7	0	0,7	0
Bois	542	91,5	5,2	1,8	0,2	1,1
Boussetta	19	52,7	26,3	0	0	21
Oueslati	12	100	0	0	0	0
Jerbi	13	61,5	30,7	7,8	0	0
Maalej	16	93,75	6,25	0	0	0
Amri	36	55,5	22,25	0	0	22,25
Notre série	9	55	22	11	0	11

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

Tableau. 18 : Clinique et biologie des principaux déficits enzymatiques responsables d'une HCS

HCS	Clinique	Biologie
Déficit en 21OH	-OGE ambigus -Syndrome de perte de sel (inconstant)	-17OHP très élevée >50ng/ml -Hyponatrémie (inconstante) -Delta4 androstéedione élevée -Cortisol normal ou bas -ACTH élevée
Déficit en 11 β OH	-OGE ambigus, -Rétention de sel -HTA	-DOC élevée -Hyponatrémie (inconstante) -Delta4 androstéedione élevée -Cortisol normal ou bas -ACTH élevée
Déficit en 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase	-Hypertrophie clitoridienne -Syndrome de perte de sel	-DHA élevée -SDHA élevée -17OHP un peu élevée
Déficit en POR	-A la naissance : virilisation des OGE chez la fille, et hypomasculinisation chez le garçon. -A la puberté : retard pubertaire, faible développement des seins, ovaires polykystiques. -Syndrome d'Antley Bixler.	-17OHP élevée. -Progestérone élevée. -Corticostérone élevée.

B- Les anomalies 46,XY DSD

Ils sont caractérisés par la présence de testicules et d'un caryotype 46,XY chez des sujets porteurs d'OGE et/ou internes ambigus. Ils constituent une entité clinique hétérogène dont le diagnostic étiologique, souvent difficile, repose sur les examens para cliniques essentiellement biologiques de réalisation et d'interprétation délicate, mais également radiologique voire même des explorations coelioscopiques et chirurgicales.

L'explication physiopathologique est complexe et les mécanismes invoqués sont nombreux [3].

1- Les déficits des fonctions testiculaires:

On sait que le testicule intervient doublement dans le développement embryonnaire, d'une part grâce à un facteur antimüllérien (Mullerian inhibitor factor) d'autre part grâce à la libération de testostérone.

a- Déficit en MIF:

En découle la persistance des voies mullériennes (homme à utérus) comme seule anomalie. Les organes génitaux externes étant normalement virilisés: l'anomalie est donc purement interne [40].

Les sujets ayant une anomalie 46,XY DSD ont un caryotype XY normal, des testicules qui ont sécrété une testostérone qui a permis une virilisation normale du sinus uro-génital et des dérivés Wolffiens, mais chez qui l'AMH a été inefficace puisque les canaux de Müller se sont normalement développés [33]. Le diagnostic est fait à l'occasion d'une intervention chirurgicale pour hernie inguinale et/ou cryptorchidie.

L'histologie des testicules est normale, les sécrétions de testostérone, FSH et LH sont normales.

Cette anomalie est héréditaire, récessive, autosomique ou lié au sexe [40].

b- Déficit en testostérone [40]

L'absence ou l'insuffisance de biosynthèse de la testostérone entraîne une anomalie purement externe. Elle résulte soit de l'agénésie des cellules de Leydig, soit de leur défaut de stimulation, soit de blocs de synthèse enzymatiques intervenant dans la synthèse des androgènes.

Les enzymopathies en causes de ces anomalies siègent sur les chaînes de biosynthèse qui vont du cholestérol à la testostérone (Figure. 19), certaines sont en même temps testiculaires et surrénaliennes, et bloquent la synthèse des androgènes et des estrogènes, mais aussi du cortisol, déterminant une hyperplasie corticosurrénale: déficit en 20α hydroxylase, en 3β HSD et surtout en 17α hydroxylase. D'autres enzymopathies testiculaires bloquent uniquement la synthèse des androgènes et des estrogènes : il s'agit du déficit exceptionnel en 17-20 desmolase et plus fréquent en 17 cétoréductase ou 17 HSD.

Tableau. 19 : Anomalies de la différenciation sexuelle lors des troubles de l'hormonosynthèse surrénalienne et testiculaire.

Déficit enzymatique surrénalien (S), et testiculaire(T)	Sexe génétique XY
20-22 Desmolase (S+ T)	+
3 β OH déshydrogénase (S+ T)	+
21Hydroxylase (S)	Non
11 β Hydroxylase (S)	Non
17 α Hydroxylase(S,T)	+ (absence de puberté, gynécomastie chez le garçon)
17-20 Desmolase (S,T)	+ Virilisation pubertaire satisfaisante
17 Cétoréductase(S,T)	+ Virilisation pubertaire satisfaisante

2- Les perturbations de la sensibilité tissulaire aux androgènes

a- Rôle des androgènes [33,14,16]

La testostérone, principale androgène, sécrétée par le testicule et pénètre dans les cellules par diffusion passive.

Dans la plupart des tissus cibles (peau et surtout la peau des OGE), la première étape de son activité est la transformation, par la 5 α réductase, en son métabolite DHT (dihydrotestostérone), qui a pour le récepteur des androgènes une affinité légèrement supérieure à celle de la testostérone, et la dissociation du complexe est plus lente.

La DHT est responsable de la masculinisation des OGE au cours du développement embryonnaire et à la puberté, elle permet l'augmentation du volume de la prostate et l'apparition de la pilosité pubienne et axillaire (Tableau. 20).

La testostérone permet le développement des canaux de Wolff au cours du développement des OGE et à la puberté, et le développement musculaire

Tableau. 20 : Action respective de la testostérone et de la DHT au cours du développement embryonnaire et à la puberté.

	Testostérone	DHT
Fœtus	Canaux de Wolff	OGE
Puberté	Voix Muscle OGE	Prostate Pilosité (follicules Pilosébacés)

L'association d'un défaut de virilisation des OGE, avec une production de testostérone normale a fait suspecter un trouble d'utilisation et d'action périphérique des androgènes.

b- Deux grands types d'insensibilité tissulaire aux androgènes ont été isolés:

- Déficit en 5 α réductase et par voie de conséquence, déficit en DHT, la testostérone étant synthétisée normalement. Bien qu'exceptionnelle et pratiquement limitée à la République Dominicaine, cette variété des anomalies 46,XY DSD soulève un double intérêt;

Le premier est de démontrer, que la DHT est indispensable à la différenciation masculine du sinus et du tubercule uro-génital (la testostérone assurant le développement des dérivés Wolffiens). Le deuxième est génétique: le déficit en 5 α réductase est familial et transmis sur le mode autosomique récessif. [40]

- Déficit du récepteur cytosolique intéressant aussi bien la testostérone que la DHT et, dès lors, ils sont sources d'une non virilisation homogène. La testostérone plasmatique est élevée, la LH supérieure à la normale (à cause de l'insensibilité hypothalamique à la testostérone), les oestrogènes plasmatiques élevés (d'où la fréquence de la gynécomastie). Les déficits du récepteur cytosolique sont des maladies héréditaires récessives liées au chromosome X et par conséquent transmises par les femmes à une partie de leur descendance mâle.

Le syndrome de féminisation testiculaire ou syndrome de Morris représente la forme la plus complète de cette non virilisation où le déficit en récepteur cytosolique a été démontré par Keenan et coll et par Wilson et coll. L'insensibilité aux androgènes est liée à l'action d'un gène Mm fixe au chromosome X.

La forme incomplète de féminisation testiculaire comporte une virilisation plus ou moins prononcée des organes génitaux externes avec ou sans gynécomastie. On parle de syndrome de Reifenstein. Il convient cependant de remarquer qu'on ne connaît aucune famille où coexistent les formes complètes et incomplètes d'insuffisance du récepteur cytosolique [40].

C- Les dysgénésies gonadiques : [58]

1- Les dysgénésies gonadiques 46 XY :

Les dysgénésies gonadiques 46, XY (DG) constituent une variété clinique où le développement de la gonade fœtale est anormal, et comprennent les DG complètes et partielles. C'est le résultat de délétions ou mutations ponctuelles du gène SRY, de duplication du locus DSS sur le chromosome X, ou de certaines mutations autosomiques.

a- Les dysgénésies gonadiques complètes, décrites pour la première fois par Swyer et Al, se caractérisent par une absence totale de tissu testiculaire fonctionnel (gonades réduites à des bandelettes) avec l'incapacité de production de testostérone et d'hormone antimüllérienne. Il en résulte des organes génitaux externes et internes de type féminin et une absence de développement des caractères sexuels secondaires. Ces individus présentent dans la majorité des cas, un aspect eunuchoïde. Une petite clitoromégalie peut être observée.

b- Les formes partielles, se caractérisent par un développement testiculaire faible responsable d'une masculinisation partielle des organes génitaux externes avec un degré variable de persistance des canaux de Müller et de développement des canaux de Wolff.

2- Les dysgénésies gonadiques 46 XX :

Ce type de dysgénésie gonadique ovarienne est dû à une mutation du gène codant pour le récepteur de la FSH. Ce syndrome se transmet sur le mode autosomique récessif. Elle peut parfois être associée à des cas de trisomie 13 ou 18. Elles se caractérisent par un phénotype féminin, une stature normale, un infantilisme

sexuel, des bandelettes fibreuses bilatérales, une aménorrhée et une élévation des FSH-LH.

3-Les dysgénésies gonadiques mixtes :

La dysgénésie gonadique mixte se définit par le développement asymétrique des gonades comportant d'un côté, une régression gonadique complète et de l'autre, la présence d'un testicule en position intra-abdominale ou extériorisé. Elle comporte généralement une ambiguïté des organes génitaux externes et la persistance de la voie génitale interne féminine.

Dans notre série:

- Le déficit en 5 α réductase est diagnostiqué dans 2 cas (29%),
- L'anomalie du récepteur de LH dans un cas (14%),
- L'HCS par déficit en 21OH dans un cas (14%),
- L'HCS par déficit en 3b β HSD dans un cas (14%),
- Soit une DG ou anomalie de récepteur de LH dans un cas (14%),
- Soit une DG ou un trouble de l'hormonosynthèse dans un cas (14%),

D'après la série de Sallahi [27], le déficit en testostérone est diagnostiqué dans 3 cas (50%), et insensibilité aux androgènes dans 1 cas(16,6%).

ABBADI [3] a trouvé 8 cas d'insensibilités aux androgènes soit 29,6%.

Tableau.21: diagnostic retenu dans les anomalies 46,XY DSD, selon des séries différentes

	Anomalie du récepteur de LH	HCS		DG/anomalie du récepteur de LH	DG/trouble de l'hormono-synthèse	Insensibilité aux androgènes	Déficit en testostérone
		Déficit en 21OH	Déficit en 3 β HSD				
Abbadi [3]	-	-	-	-	-	8 cas	-
Sallahi [27]	-	-	-	-	-	1 cas	3 cas
Notre série	1 cas	1 cas	1 cas	1 cas	1 cas	2 cas(déficit en 5 α réductase)	-

Cette insensibilité aux androgènes peut être due:

- Soit à une anomalie quantitative ou qualitative des récepteurs des androgènes dans les tissus cibles.
- Soit à un défaut de transformation dans les cellules cibles de testostérone en dihydrotestostérone, androgène actif, par déficit en 5 α réductase.

Le rapport T/DHT élevé de base et après stimulation par HCG constitue un bon élément diagnostique, mais c'est l'élimination du glucuronide de 3 α androsténédione urinaire très diminué dans ce cas qui constitue le plus fidèle des critères biologiques d'après Mowszowicz et Coll [43].

Le diagnostic de certitude est porté par la mesure de la 5 α réductase dans les fibroblastes de peau génitale qu'on retrouvera effondrée ou par l'analyse génétique moléculaire du gène du récepteur aux androgènes [49,11]. Mais ces méthodes coûteuses ne sont pas à la portée de nos patients.

En résumé :

Tableau.22 : Tableau récapitulatif des principales étiologies des ADS

Anomalies 46,XX DSD	<u>1 - Hyperplasie congénitale des surrénales:</u> a-Déficit en 21OH. b-Déficit en 11 β OH. c-Déficit en 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase. d-Déficit en POR
	<u>2 - Autres</u> : Hyper-androgénie maternelle , liée à : -Tumeur ovarienne. -Hyperplasie virilisante surrénale. -Prise de médicaments virilisants.
Anomalies 46,XY DSD	<u>1 -Déficits des fonctions testiculaires :</u> -Déficit en AMH. -Déficit en testostérone.
	<u>2 -Perturbation de la sensibilité tissulaire aux androgènes:</u> -Déficit en 5 α réductase. -Déficit du récepteur cytosolique de la testostérone et la DHT.
Dysgénésies gonadiques	Dysgénésies gonadiques 46 XY : complètes; partielles.
	Dysgénésies gonadiques 46 XX.
	Dysgénésies gonadiques mixtes.

CHOIX DU SEXE ET LEGISLATION

A- Choix du sexe :

1- Choix du sexe théorique :

a- Virilisation d'un enfant de sexe féminin ⇒ féminin

b- Virilisation incomplète d'un enfant de sexe masculin :

- Défauts de biosynthèse de la testostérone ⇒ masculin

- Insensibilité partielle aux androgènes ⇒ masculin

(seulement si bonne réponse aux androgènes)

- Insensibilité complète aux androgènes ⇒ féminin

- Déficit en 5 α réductase ⇒ masculin

c- Dysgénésie gonadique ⇒ féminin? masculin?

d- Syndrome de persistance des canaux de Muller ⇒ masculin

e- OVOTESTIS

- Utérus présent ⇒ féminin

- Pas d'utérus ⇒ féminin ou masculin (dépend des OGE)

2- Arguments majeurs pour l'orientation du sexe :

a- Génitoplastie de masculinisation :

- Taille de la verge.

- Sensibilité aux androgènes.

- Puberté spontanée possible.
- Fertilité.

b- Génitoplastie de féminisation :

- Impossibilité de reconstruction de la verge.
- Puberté spontanée.
- Possibilités de grossesse (utérus).

3- Autres arguments pour l'orientation du sexe :

a- Masculin :

- Parents refusant le sexe féminin.
- Caryotype XY.
- Absence d'utérus.

b- Féminin :

- Tissu ovarien meilleur que le tissu testiculaire en cas d'ovotestis.
- Caryotype XX.

B- Législation:[2]

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.

Dans notre série, le changement du sexe a été décidé chez 3 de nos patients, après toute une procédure (certificat médical délivré par le médecin et présenté au procureur de roi), malheureusement les parents de 2 de ces 3 patients ont refusé l'idée du changement de sexe.

TRAITEMENT

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.

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

Pour le traitement chirurgical, la génitoplastie sera masculinisante ou féminisante avec ou sans ablation des gonades.

A- Traitement hormonal [55-10]

1- Traitement des blocs surrénaliens

La supplémentation en glucocorticoïdes permet de freiner l'ACTH et la sécrétion d'androgènes. L'hydrocortisone est administrée à la dose de 18 à 25 mg/m² par jour en 2 ou 3 prises. L'adjonction de minéralocorticoïdes à la dose de 25 à 100µg de fludrocortisone et de sel (2 à 3 g/jours) est nécessaire s'il existe un syndrome de perte de sel.

La prévention des accidents d'insuffisance surrénale nécessite une éducation des parents. On double les doses d'hydrocortisone en cas de stress, de fièvre ou d'intervention chirurgicale. On administre de l'hydrocortisone par voie parentérale en cas de vomissements.

Ces doses sont consignées sur une carte d'insuffisance surrénale.(voir annexe)

La surveillance du traitement 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-Traitement androgénique

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.

3-Déclenchement de la puberté féminine

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.

B- Conduite vis à vis des gonades: [10]

Dans les anomalies 46,XX DSD, les ovaires sont normaux. La fertilité est normale si la freination d'un éventuel bloc surrénalien est satisfaisante. Les ovaires sont donc laissés en place.

En revanche, parmi les anomalies 46,XY DSD, un certain nombre de causes prédisposent à une néoplasie gonadique comme les dysgénésies gonadiques ou les troubles de la réceptivité aux androgènes; de plus, dans les troubles de la sensibilité aux androgènes, la masculinisation pubertaire est insuffisante. De même, les ovotestis DSD (ex,hermaphrodisme vrai) sont associés à un risque accru de néoplasie gonadique.

Les enfants subissent soit une gonadectomie précoce lorsque le déroulement spontané de la puberté risque d'entraîner un développement opposé au sexe choisi, soit après la puberté, si les sécrétions hormonales des gonades laissées en place permettent un certain développement pubertaire en accord avec le sexe choisi [10].

C- La chirurgie de féminisation :

La réparation chirurgicale pour ces enfants qui doivent être élevés comme femelles inclue :

- L'enlèvement du corps pénien en laissant le gland et son innervation pour préserver la sensibilité clitoridienne ;
- La création d'un introitus d'aspect normal ainsi que la petite et la grande lèvre ;
- La réalisation d'une vaginoplastie pour fournir une ouverture perméable et satisfaisante du vagin. [53]

1 - 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.

Jusqu'aux années 1960, le procédé chirurgical principal pour l'hypertrophie clitoridienne était la clitoridectomie. L'amputation du clitoris donne une apparence normale au périnée mais enlève un organe qui joue un rôle important dans l'excitation sexuelle. C'est la raison pour laquelle cette démarche a été abandonnée [35].

Actuellement, le procédé standard de reconstruction d'un nouveau clitoris utilise généralement un lambeau vasculo-nerveux pédiculé qui remplit la plupart du temps les conditions cosmétiques et fonctionnelles requises. Ce lambeau a été décrit au début par Hinderer [31] et plus tard par Brown [12]. Bien que le pédicule du lambeau soit prélevé de plusieurs manières la méthode de Hinderer-Brown reste la base de la reconstruction clitoridienne. Une des techniques qui illustre ce procédé est la « Coronal Glans Clitoroplasty » [61].

Cette technique offre la possibilité d'élever un lambeau coronal approprié, sûr et bifide du gland pour la construction du nouveau clitoris. Ce lambeau possède une innervation plus complète et plus directe. Il assure une bonne vascularisation du lambeau préputial semi-circulaire pour réaliser une vestibuloplastie épithéliale. Cette technique est appelée "coronal glans clitoroplasty" pour la différencier de la technique habituelle dite "dorsal glans clitoroplasty".

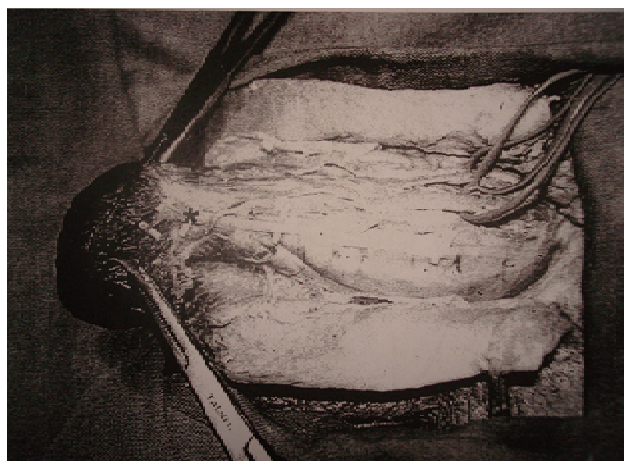


Fig.29 : Technique Coronal glans clitoroplasty ; vue peropératoire [18]

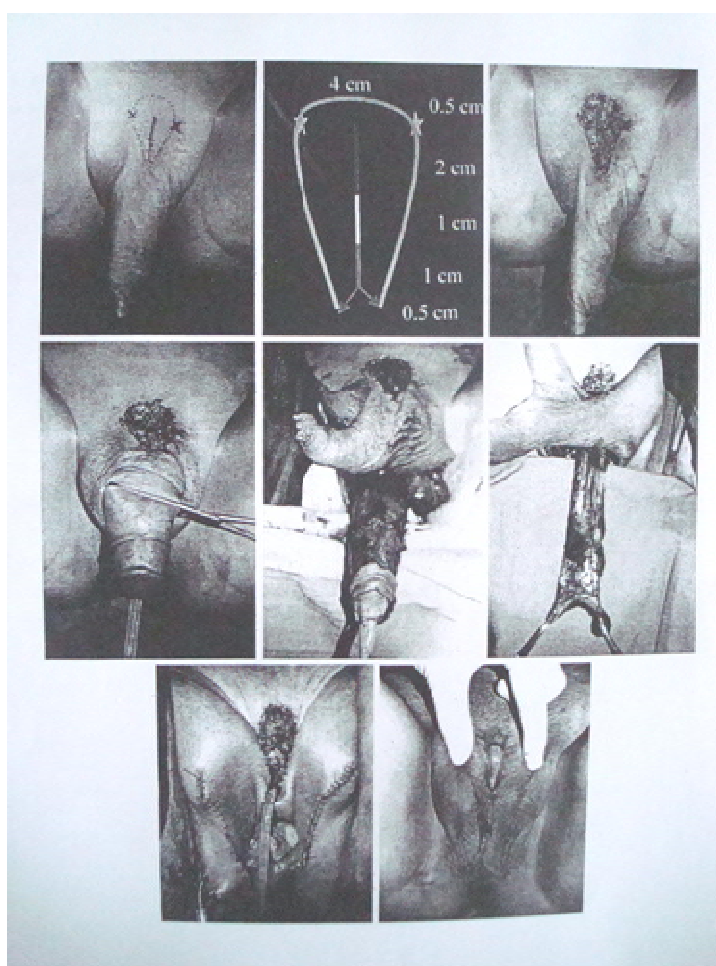


Fig.30: Technique Coronal glans clitoroplasty [18]

2 - La 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 [38] 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.

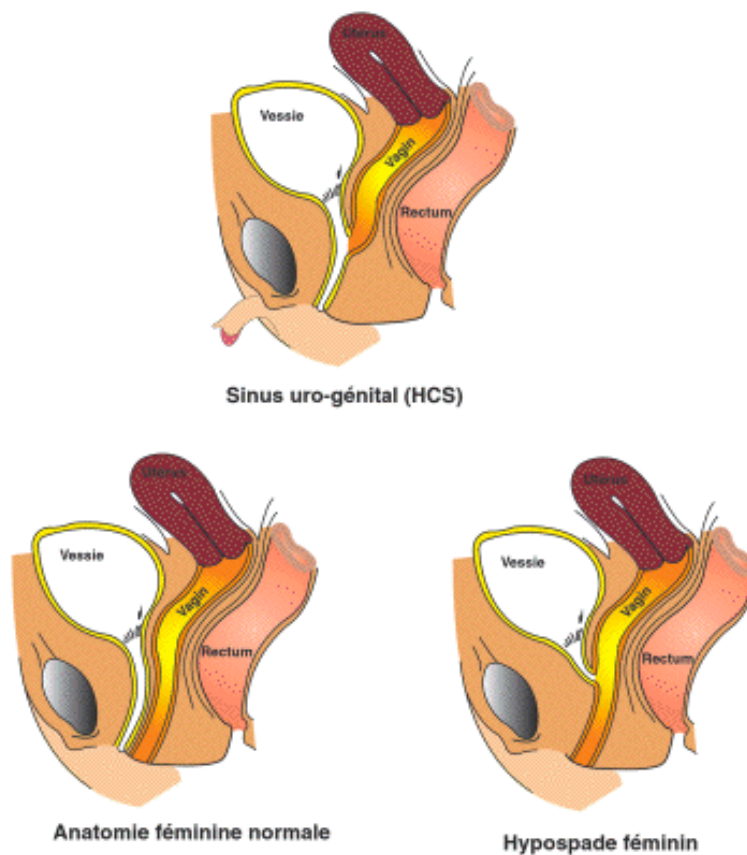


Fig.31 : Anatomie des sinus uro-génitaux comparée à l'anatomie féminine normale et à l'anatomie de l'hypospade féminin [18]

a. La vaginoplastie pour un abouchement vaginal bas : technique de Fortunoff [44,42]

Elle emploie un lambeau créé à partir de la peau périnéale, et suturé au vagin à 6 heures. Ceci permet de former la paroi postérieure et inférieure du vagin.



Fig.32:Vaginoplastie de Fortunoff [18]

b. La vaginoplastie pour un abouchement vaginal moyen et haut : technique de Hendren et Crawford : [59]

Hendren et Crawford ont reconnu que l'anatomie très diversifiée des anomalies du sinus uro-génital rend nécessaire l'utilisation de procédés différents. Leur description classique en 1969 de la technique périnéale appelée "pull-trough" pour un vagin s'insérant dans l'urètre proximal jusqu'au sphincter externe était une avancée importante. Elle reste la base de la reconstruction vaginale actuellement. Malgré de nombreuses modifications le principe de cette technique reste le même : séparation des tractus urinaires et génitaux; reconstruction de la continuité de l'urètre; abouchement vaginal au niveau périnéal.

Dilater l'introitus (orifice vaginal) après deux semaines. Les parents doivent poursuivre les dilatations à domicile. Il est nécessaire que les dilatations se poursuivent jusqu'au début de l'activité sexuelle.

Parfois, un tel procédé peut être complexe. Il peut également laisser un vagin isolé au niveau du périnée. Les lambeaux cutanés peuvent entraîner des sténoses et ne pas produire un vagin fonctionnel.

La séparation entre vagin et sinus urogénital constitue le vrai challenge de l'opération, qui peut devenir plus difficile lorsque le contact visuel avec le sinus est limité. Une séparation faite avec moins de précision peut endommager l'urètre ou le vagin. [40]

3- La reconstruction vaginale : [30,56,62]

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 intestinal 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.

Ø Reconstruction vaginale utilisant l'iléon :

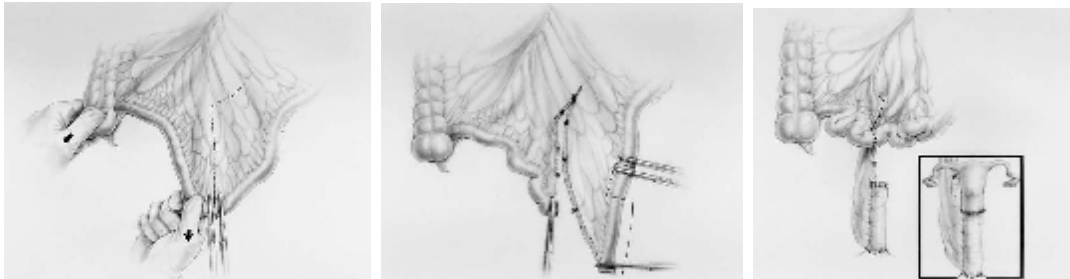


Fig.33 : Vaginoplastie utilisant un segment de l'iléon [18]

Ø Reconstruction vaginale utilisant le recto sigmoïde

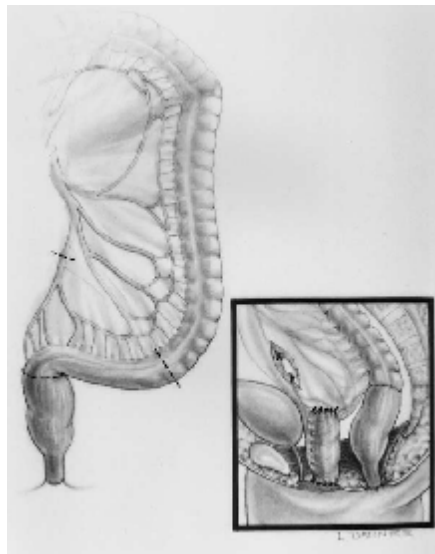


Fig.34 : Vaginoplastie utilisant le recto-sigmoïde [18]

D- La chirurgie de masculinisation :

La chirurgie de masculinisation nécessite, une orchidopexie, la réparation d'un hypospadias et l'enlèvement des structures mülleriennes persistantes.

1- Réparation de l'hypospadias :

L'hypospade se définit comme une hypoplasie de la face ventrale de la verge. Trois anomalies sont associées à des degrés variables : un abouchement ectopique de l'orifice urétral; une courbure ventrale de la verge; une anomalie du prépuce avec excès de peau à la face dorsale et un manque cutanée à la face ventrale. Le segment manquant d'urètre est remplacé par une plaque urétrale allant de l'orifice ectopique jusqu'au sommet du gland entre les deux corps caverneux.

a- Objectifs :

- Corriger la brièveté de l'urètre en amenant un canal de calibre normal au bout du gland.
- Assurer à la verge sa rectitude à l'érection.
- Assurer au gland un aspect le plus proche de la norme et au méat une forme normale.
- Assurer une fonction normale en assurant une miction franche vers l'avant sans dispersion, ni bavure.

b- Les règles techniques :

b-1- Le redressement pénien :

C'est le traitement de la courbure. Il comporte les étapes suivantes :

- libération du tissu fibreux de l'albuginée des corps caverneux ;
- Section de la plaque urétrale et plicature dorsale ;
- Redressement des corps caverneux par greffe de vaginale ou de peau.

b-2- Le choix de l'uréthroplastie :

Le choix dépend de plusieurs facteurs. L'élément déterminant étant à coup sûr l'absence ou l'existence d'une incurvation pénienne à corriger.

Plusieurs techniques sont décrites :

- Tubularisation de la plaque urétrale : Duplay-Snoodgrass.
- Lambeaux préputiaux vascularisés en « Onlay » et leurs variantes.
- Tubes préputiaux selon Asoppa- Duckett.

b-3- Le décollement des lambeaux :

Le décollement des lambeaux destinés à l'uréthroplastie se fait en s'aidant par des loupes binoculaires qui permettent de laisser du tissu celluleux doubler la peau.

b-4- Les sutures :

Les sutures seront réalisées sous couvert d'une hémostase temporaire par garrot à la racine de la verge. Ne pas dépasser des tranches d'ischémie temporaire de 20 minutes séparées par des intervalles de revascularisation de 5 minutes.

b-5- Le pansement :

Le pansement sera réalisé par l'opérateur lui-même très discrètement compressif pour éviter l'œdème sans entraîner d'ischémie.

b-6- Le drainage des urines :

Le drainage des urines ne sera pas confié à une sonde urétrale, mais à un cathéter sus pubien. La prescription de para sympathicolytiques évitera les mictions incontrôlées. [47]

c- Technique opératoire : Intervention de Duplay-Snoodgrass

Le principe de l'intervention de DUPLAY va consister à tubuliser la plaque urétrale sur elle-même depuis l'orifice ectopique jusqu'au sommet du gland.

Des travaux récents ont montré que la plaque urétrale a toutes les qualités pour reconstruire ce néo-urètre. Certaines procédures y sont éventuellement associées : spongioplastie; recouvrement du tube par un lambeau sous-cutané; incision de la plaque selon Snodgrass, reconstruction du prépuce ou circoncision. Cette intervention très ancienne reste une des interventions de base de la chirurgie des hypospadias distaux qui en constituent la meilleure indication. Elle est également utilisée pour la prise en charge de certains hypospadias proximaux et dans certaines ré interventions. [47]

Ø Les hypospadias distaux : (fig.35)

- Intervention de DUPLAY :
 - o Préparation : Mise en place de fils tracteurs sur le gland et au sommet des ailerons préputiaux et d'une sonde charrière 8 dans l'orifice urétral.
 - o L'incision cutanée : démarre sous l'orifice urétral au dessous de la zone pellucide et remonte jusqu'au sommet des ailerons préputiaux. L'incision remonte sur la plaque urétrale verticalement de chaque côté gardant une plaque pouvant être tubularisée sur la sonde.

Le premier temps de l'intervention consiste à libérer totalement le fourreau cutané de l'urètre, des corps spongieux divisés et des corps caverneux. L'urètre est ensuite reconstruit. Ce néo-urètre doit être reconstitué jusqu'à la partie moyenne du gland, une tubularisation trop poussée vers l'aval exposant au risque de sténose. Il est souvent possible de réaliser un deuxième plan de recouvrement, d'autant plus qu'une incision médiane de la plaque selon Snodgrass a été pratiquée.

Le nouveau méat est suturé par la suite au gland et le gland est reconstruit au-devant du nouvel urètre en deux plans, le premier plan prenant le tissu spongieux alors que le deuxième plan est muqueux. Dans la majorité des cas le prépuce est

reconstruit en 4 plans. Dans ces hypospadias distaux, il n'est pas nécessaire de réaliser de lambeaux cutanés selon Byars. [47]

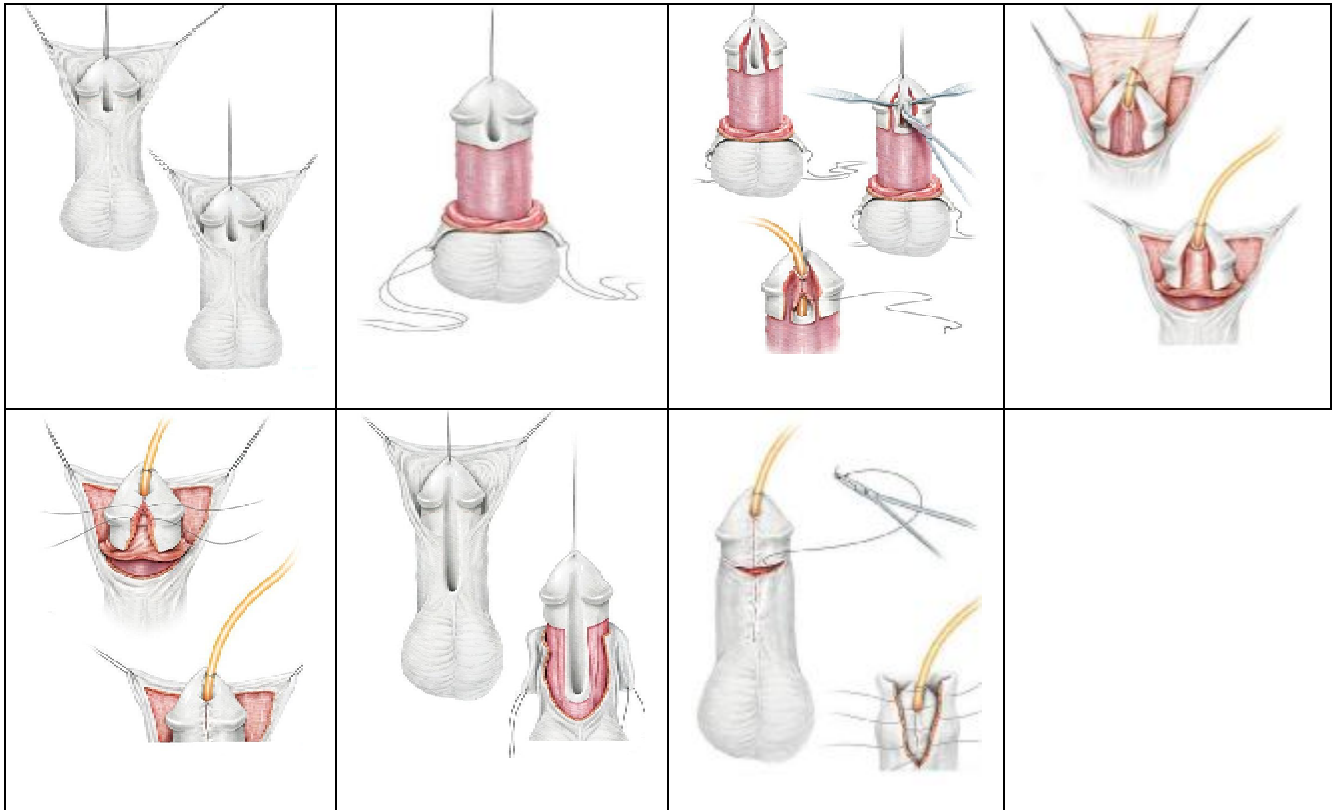


Fig.35 : Technique de Duplay-Snodgrass : hypospadias distal [18]

- L'incision médiane de la plaque uréthrale selon SNODGRASS :

SNODGRASS a proposé en 1994, d'associer au DUPLAY une incision médiane de la plaque uréthrale. Cette incision profonde, démarrante au niveau de l'orifice urétral hypospade et se prolongeant jusqu'à la partie moyenne du gland, autorise une fermeture plus facile de la plaque uréthrale et donne un meilleur aspect esthétique du méat qui est sagittal. Cette incision ne constitue qu'une variante de l'intervention de Duplay. Elle n'est réalisée, par certains, que lorsque la plaque uréthrale est trop étroite alors que d'autres la pratiquent de façon systématique.

En fin d'intervention se pose les questions du pansement et du maintien de la sonde vésicale. Le pansement n'apparaît pas toujours indispensable. Le maintien de la sonde est conseillé pour une période entre 1 et 7 jours.

Ø Les hypospadias proximaux : (fig.36)

Les indications de l'intervention de Snodgrass sont maintenant étendues à certains hypospadias avec division proximale des corps spongieux et courbure de la circoncision qui ici indispensable pour assurer le recouvrement de la face ventrale.

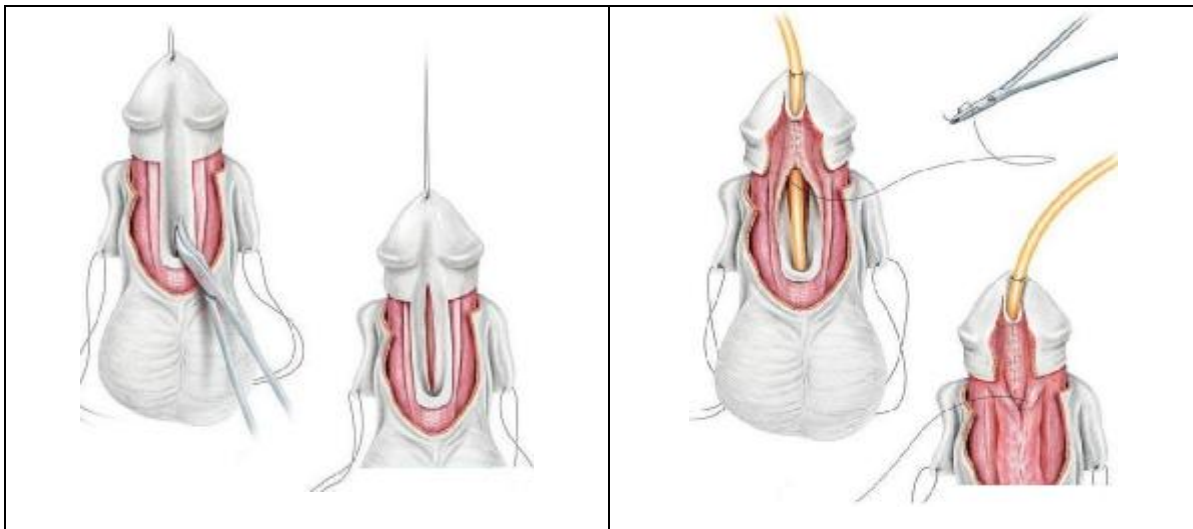


Fig.36 : Technique de Duplay-Snodgrass : hypospadias proximal [18]

La technique de Duplay-Snodgrass suppose que la plaque urétrale ne soit pas libérée des corps caverneux et impose de pratiquer, dans la majorité des cas, une plicature dorsale des corps caverneux. Cette technique n'est pas utilisable lorsqu'il est nécessaire de couper la plaque urétrale pour obtenir un redressement de la verge. Elle apparaît donc limitée aux hypospades avec courbure modérée et avec une plaque urétrale suffisamment souple pour être tubularisée après une incision médiane. [47]

2 - Enlèvement des structures mülleriennes persistantes :

La persistance des canaux de Müller chez des individus de sexe masculin peut avoir comme conséquences : la présence d'utricule prostatique élargi (kystes de l'utricule et utricule), des kystes des canaux de Müller ou l'association des deux, ceci étant un évènement fréquent chez les sujets souffrant de troubles de différenciation sexuelle.

L'utricule prostatique est un diverticule élargi au niveau de l'urètre postérieur. Il est la plupart du temps asymptomatique. Il se manifeste parfois par des infections à répétitions du tractus urinaire. Il présente le risque de formation de calculs, des troubles urinaires, des épididymites récurrentes, l'infertilité et finalement le risque de dégénérescence néoplasique.

L'excision chirurgicale est le traitement de choix.

a- Les techniques chirurgicales classiques :

a-1- La voie périnéale :

L'intervention est effectuée seulement si l'utricule prostatique est identifié cystoscopiquement ou avec un cathéter à ballonnet de Fogarty introduit jusqu'à l'utricule prostatique.

Après qu'une incision périnéale est faite, la lumière du cystoscope dans l'utricule permet l'identification et la réparation facile de l'utricule.

Cette chirurgie est extrêmement risquée sans cette orientation.

a-2- Voie trans-vésicale (trans-trigonale) :

Le mur antérieur de la vessie est ouvert longitudinalement, exposant le trigone. Après avoir clamped les uretères, une incision longitudinale est faite au niveau du trigone sur la ligne médiane, révélant ainsi la masse localisée derrière la vessie.

La masse est alors mobilisée, de l'intérieur et de l'extérieur de la vessie, en bas vers l'urètre proximal derrière le col vésical.

Le cou de la masse est ligaturé au niveau de son point d'insertion dans l'urètre et enlevé après division des canaux déférents.

La base de la vessie ainsi que son col sont rapprochés et ceci de l'intérieur de la vessie. Un drain sus-pubien et un cathéter de Foley sont laissés en place pour le drainage des urines.

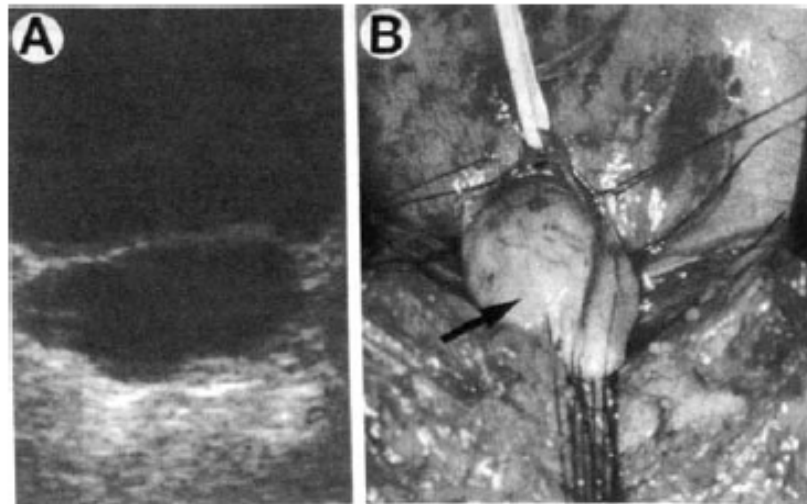


Fig.37 : Ablation des vestiges müllériens par voie trans-vésicale [18]

Cette intervention donne généralement de bons résultats sans problèmes ultérieurs de vidange vésicale ni d'infections urinaires.

a-3- La voie postérieure trans-anorectale sagittale :

L'approche sagittale postérieure est une technique admise pour la réparation des malformations ano-rectales.

Une incision sagittale postérieure médiane est faite allant de la portion centrale du sacrum et se prolongeant sur le périnée à travers les bords postérieurs et antérieurs de l'anus, passant longitudinalement par le sphincter anal externe et le rectum, en restant avec précision sur la ligne médiane.

L'incision est approfondie, divisant les muscles para sagittaux et le muscle élévateur de l'anus. Un stimulateur électrique de muscle est fréquemment employé pour s'assurer des contractions musculaires des deux côtés de l'incision médiane.

Le kyste utriculaire s'étend dans l'espace rétro-urétral, antérieur au rectum et postérieur à l'urètre. Une dissection méticuleuse est employée pour traverser le mur antérieur du rectum vers la lésion.

Le canal déférent gauche est maintenu et est attaché avec du fil en soie.

Le col du kyste est visualisé au niveau de son abouchement dans l'urètre et il est excisé. L'ouverture urétrale est suturée sous vision directe.

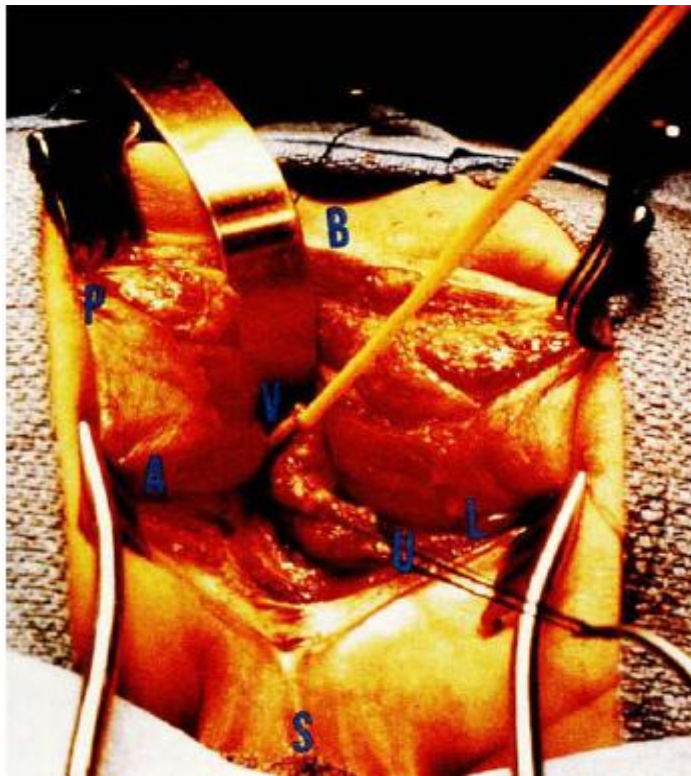


Fig.38 : Ablation des vestiges müllériens; la voie postérieure trans-anorectale sagittale [18]

Le rectum et la musculature sphinctérienne sont rapprochés en utilisant le stimulateur de muscle pour s'assurer du réalignement symétrique des structures.

L'anatomie ano-rectale normale en préopératoire doit demeurer fonctionnellement et anatomiquement normale. [47]

b- Technique laparoscopique :

Sous anesthésie générale et avec le patient en position de lithotomie utilisant un support jambe, une cysto-uréthroscopie est entreprise et l'utricule prostatique est canulé.

Le cystoscope est laissé in situ à l'intérieur de l'utricule prostatique pour faciliter son identification et sa mobilisation pendant la laparoscopie par l'intermédiaire d'un port de 5 mm inséré à travers une incision supra ombilicale. Deux autres ports de 3 et 5 mm ont été insérés à droite et à gauche de la ligne médiane abdominale.

Le dôme vésical est approché vers le haut au mur abdominal antérieur. La réflexion péritonéale est incisée en utilisant un électrocautère commençant immédiatement derrière la vessie. L'utricule prostatique est alors facilement identifié grâce à l'illumination du cystoscope.

Après l'avoir excisé en faisant attention aux uretères, l'utricule prostatique est enlevé par le port supra ombilical de la caméra. Le cystoscope est alors retiré et un cathéter urétral est laissé en place durant 3 jours. [47]

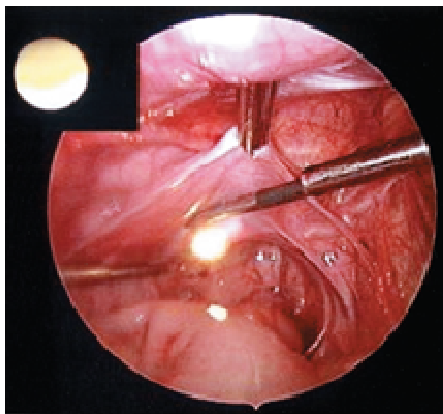


Fig.39-a : Vue laparoscopique des dérivés mülleriens persistants sous lumière insérée par cystoscope

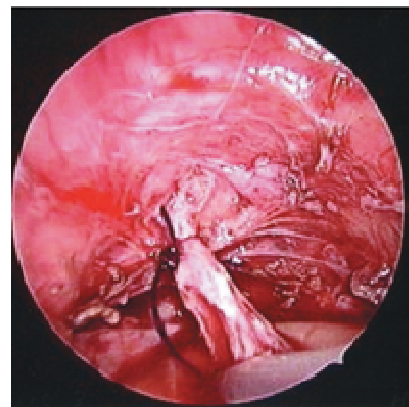


Fig.39-b : Position de la loupe endoscopique sous le col des dérivés mülleriens persistants [18]

Fig.39 : Technique laparoscopique

3- Orchidopexie :

L'orchidopexie peut s'avérer difficile à exécuter car les testicules en situation intra-abdominale peuvent avoir des vaisseaux et des canaux spermatiques courts atteignant à peine le cou du scrotum.

Ainsi une technique laparoscopique en une ou deux étapes de Fowler-Stephens a été préconisée avec des pourcentages élevés de succès.

Dans notre série, dans les anomalies 46, XX DSD, la base du traitement est la supplémentation en NACL, et l'hydrocortisone. La chirurgie plastie est prévue chez 3 patients. Dans les anomalies 46, XY DSD, l'androgénothérapie est préconisée chez 3 patients, une chirurgie de l'hypospadias chez 2 patients, et un patient est candidat à une chirurgie plastie à l'étranger.

E- L'âge de l'intervention: [10]

La génitoplastie féminisante comme la génitoplastie masculinisante doit répondre à trois impératifs:

- une chirurgie précoce;
- le moins de temps opératoire possible;
- un bon résultat avant l'âge scolaire.

L'âge moyen de l'intervention se situe dans une série récente à 12 mois pour des extrêmes de 4 mois et 36 mois. D'une façon générale, l'âge où est pratiquée l'intervention n'influe pas sur le taux de complication. La tendance actuelle est d'opérer les enfants entre 4 et 6 mois. Les résultats esthétiques à moyen terme sont, pour les premières génitoplasties précoces en un temps, satisfaisants, permettant de reconstruire une anatomie proche de la normale.

Au plan fonctionnel, sur le bourgeon génital, l'étude des potentiels évoqués somesthésiques donne des résultats encourageants, mais qui restent incomplets et au stade de l'étude préliminaire.

Que la génitoplastie soit masculinisante ou féminisante, sa réalisation précoce est souhaitable. Ceci permet de rassurer les familles et d'améliorer l'identification de l'enfant dans son milieu. Les résultats actuels sur les génitoplasties en un temps sont satisfaisants sur une large série. Cependant, il faut souligner que ces résultats sont de meilleure qualité dans les génitoplasties féminisantes que dans les génitoplasties masculinisantes.

F– Prise en charge psychologique:

Le choix du sexe d'un enfant porteur d'une anomalie de développement sexuel nécessite, parallèlement une évaluation précise de la dimension psychologique [55].

Money et Hampson [19] 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[21] 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 «gender role» qu'on peut appeler tout simplement le «comportement sexuel» (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 [55].

CONDUITE A TENIR PRATIQUE

Que faire devant une suspicion d'anomalie des organes génitaux ?

Ø Evaluation clinique des ADS: [13]

- Enfant 46,XY

Tableau.23 : Score de masculinisation (max=12)

	Fusion scrotale	Micropénis	Méat Urétral	Gonade Droite	Gonade Gauche
3	Oui	Non	Normal	-	-
2	-	-	Glandulaire	-	-
1,5	-	-	-	Scrotale	Scrotale
1	-	-	Pénien	Inguinale	Inguinale
0,5	-	-	-	Abdominale	Abdominale
0	Non	Oui	Périnéal	Absente	Absente

- Enfant 46,XX

Tableau.24 : Score de Prader

Type 1	Vulve normale avec hypertrophie clitoridienne
Type 2	Large vestibule en entonnoir s'ouvrant à la base du clitoris. Deux orifices séparés pour l'urètre et le vagin. Grandes lèvres séparées ou légèrement soudées
Type 3	Clitoris très volumineux. Orifice uro-génital s'ouvrant à la base du clitoris. Grandes lèvres partiellement soudées
Type 4	Aspect garçon avec verge plus ou moins hypoplasique et légèrement coudée. Hypoplasie périnéale. Hypospadias
Type 5	Aspect de garçon, cryptorchidie

Ø Evaluation hormonale des ADS :

Une fois l'analyse clinique réalisée, et les parents informés, les examens sont orientés par les hypothèses diagnostiques. Le tableau 25 résume les principaux examens à prescrire dans le contexte de l'urgence.

Tableau.25 : Principaux examens à prescrire

Examens dont le résultat peut être obtenu en moins de 48 h	-Diagnostic de sexe chromosomique (présence du gène SRY par FISH ou PCR), confirmé secondairement par le caryotype. -Dosage de la 17OH-progesterone (ne pas attendre le résultat du dépistage néonatal) -Echographie pelvienne (présence ou non d'un utérus, malformation associée)
Examens à prélever en période néonatale	-Prélèvement de plasma maternel pour dosages des androgènes (dans les heures qui suivent la naissance) -J1 : dosage de FSH et LH et testostérone, œstradiol, AMH, inhibine B, $\Delta 4$, DHT, 17OHP
Autres en fonction de l'orientation, en centre spécialisé	-Diagnostic étiologique d'une ADS 46,XY ou 46,XX -Bilan anatomique (indication et date en fonction du contexte)

En résumé :

Anomalie de la différenciation sexuelle 46, XX
ou gonade non palpable

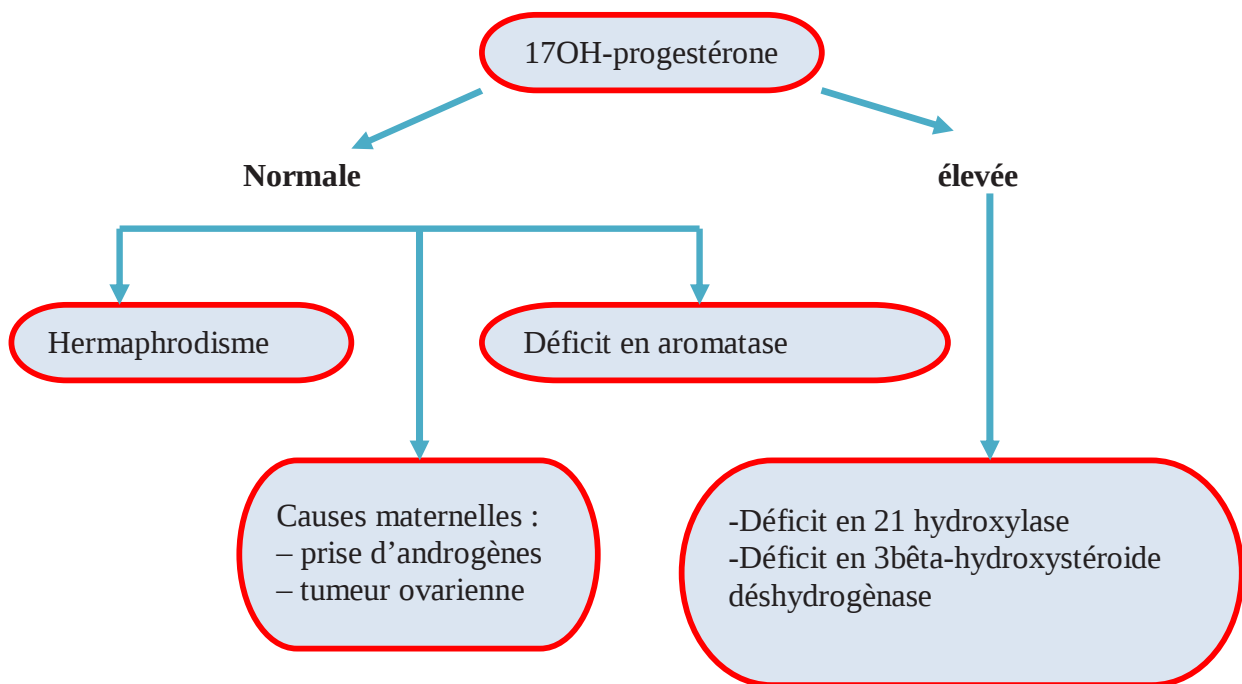


Fig.40 : Anomalie de la différenciation sexuelle 46, XX ou gonade non palpable.

Anomalie de la différenciation sexuelle 46, XY ou gonade palpable

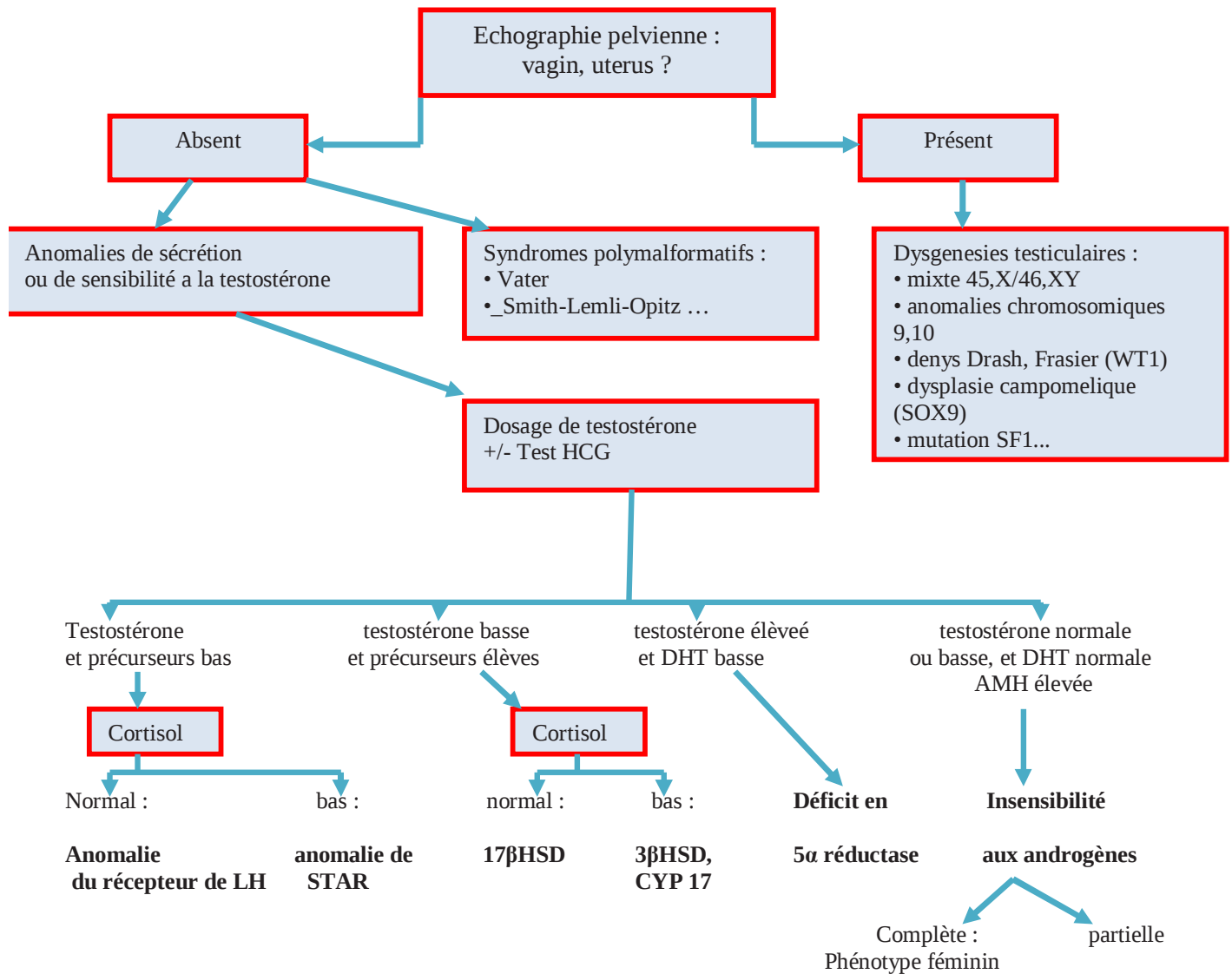


Fig.41 : Anomalie de la différenciation sexuelle 46, XY ou gonade palpable.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

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. Le diagnostic doit être fait en période néo-natale, c'est une urgence pour deux raisons :

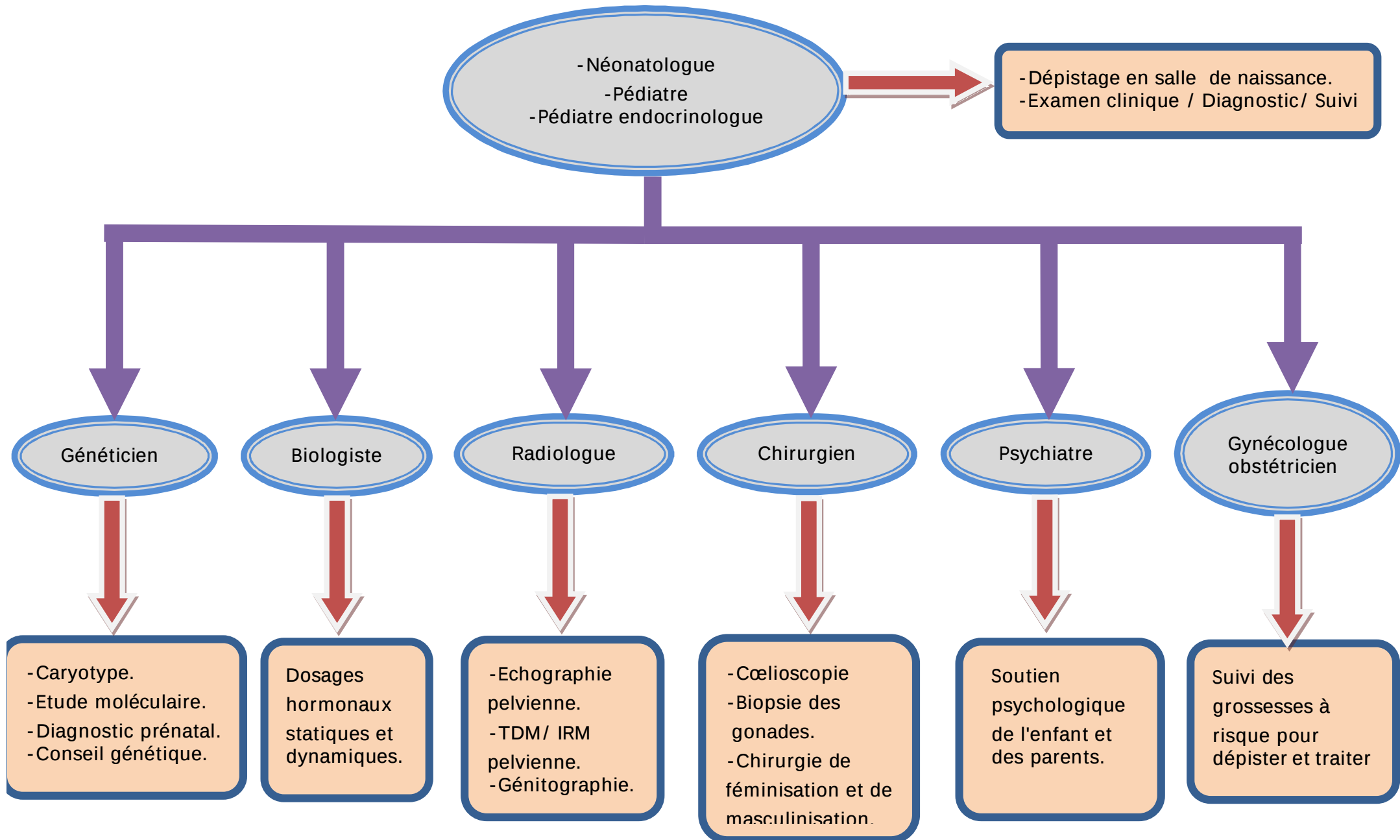
- ▼ Il peut s'agir d'une hyperplasie congénitale des surrénales, à l'origine d'un syndrome de perte de sel, constituant une urgence métabolique, nécessitant une prise en charge immédiate.
- ▼ La détermination du sexe doit être rapide pour attribuer un sexe à l'enfant, constituant ainsi une urgence sociale, afin d'assurer une bonne intégration dans la société.

A travers notre étude, on a conclu à :

- La fréquence élevée de la consanguinité et de décès dans la fraterie.
- Le diagnostic est porté à un âge très tardif, car les ADS restent un sujet tabou, et personne n'en parle dans notre société.
- Le diagnostic s'avère difficile dans la plupart des cas, car le bilan est coûteux, et la majorité des patients ont un niveau socio économique bas et aussi parce que la biologie moléculaire est en cours de développement .
- La prise en charge est difficile, parce qu'elle doit réunir une équipe multidisciplinaire autour du sujet, et parce que la prise en charge psychologique spécialisée est absente pour la majorité des familles.
- Le traitement reste de longue haleine: médical coûteux et chirurgical en plusieurs étapes.

Recommandations proposées à travers ce travail :

Unifier le protocole de prise en charge de tous les patients DSD, se réunissant à travers des staffs réguliers pour discuter cas par cas.



ICONOGRAPHIE



Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21OH [1]



Déficit en 21OH chez une petite fille [1]



Déficit en 5 α réductase [1]



Déficit en 3 bêta HSD [1]



Asymétrie des organes génitaux externes chez un enfant atteint de dysgénésie gonadique mixte 46 XY/46 X [18]



Aspect de l'appareil génital externe chez un patient atteint de dysgénésie gonadique 46 XY partielle [18]

Résultats après génitoplastie masculinisante précoce.[10]



A. Avant l'intervention.



B. Après l'intervention.

Résultats satisfaisants dans le cas d'une génitoplastie féminisante précoce.[10]



A. Avant l'intervention.



B. Trois mois après l'intervention.

RESUMES

RESUME

Introduction :

Le but de ce travail, est de mettre le point sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique en matière d'anomalies de différenciation sexuelle.

L'anomalie de différenciation sexuelle correspond à un aspect non ou mal différencié des OGE , ou un état de discordance entre OGE et OGI.

Matériel et méthodes:

Etude rétrospective de 16 cas d'anomalie de différenciation sexuelle (colligés par le service de pédiatrie médicale au CHU hassan II de FES entre l'année 2009 et 2010), portant sur les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique, les données radiologiques (échographie,génitographie,...), le caryotype et les dosages hormonaux (testostérone,17OHP,FSH,LH....).

Résultats:

L'âge de diagnostic est très variable, allant de la naissance à 15 ans, avec une moyenne de 7,5ans. Le motif de consultation était dominé par une DHA et OGE ambigus.

La testostérone a été dosée chez 13 patients, elle était élevée chez 7 patients, et basse chez 6 patients. La 17OHP a été dosée chez 11 patients, elle était élevée chez 9 patients, et normale chez 2 patients.

L'échographie a été réalisée chez 16 patients, elle a permis de visualiser des formations rétro-vésicales rappelant une cavité utérine et vaginale chez 9 patients, visualiser les gonades chez 3 patients, absence d'OGI féminins chez 3 patients, et absence de visualisation de testicules chez 1 patient.

Au terme des examens clinique et para cliniques, le diagnostic d'HCS a été posé chez 11 patients, anomalie du récepteur de LH chez 1 patient, déficit en 5 α réductase chez 2 patients, une dysgénésie gonadique ou anomalie du récepteur de LH chez 1 patient, une dysgénésie gonadique ou trouble de l'hormonosynthèse chez 1 patient.

Conclusion:

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

Introduction :

The aim of this study is to put the item on the diagnosis and the therapeutic management of the DSD.(Disorder of sex development)

DSD is an appearance not or poorly differentiated of external genitalia, or a state of discord between the external genitalia and internal genitalia.

Patient and methods:

A retrospective study of 16 patients with DSD (collected at CHU Hassan II, department of paediatrics medical between 2009 and 2010). Interrogation data, clinical examinations, radiologic data (ultrasonography, genitography...), karyotype, hormone assays (Testosterone, 17OHP, FSH, LH...) were included.

Results:

The age of diagnosis in our series is very variable (birth- 15 years old) with an average of 6, 5 years old. Acute dehydration and malformed external genitalia were the reasons of consulting the most frequent.

Testosterone was assayed in 13 patients; it was high in 7 patients and low in 6 patients. The 17OHP was measured in 11 patients; it was high in 9 patients, and normal in 2 patients.

The ultrasonography was performed in 16 patients; it helped to visualize retro-vesical formations reminiscent of a vaginal and uterine cavity in 9 cases, the gonads in 3 cases, lack of internal genitalia in 3 cases, lack of visualization of the testicles in 1 case.

After clinical examination and laboratory, the diagnosis of congenital adrenal hyperplasia was made in 11 patients, LH receptor defect in one case, 5 α reductase deficiency in 2 cases, gonadal dysgenesis or LH receptor defect in one case, gonadal dysgenesis or disorder of synthesis hormone in one case.

Conclusion:

Finally, we emphasize the interest of a systematic review of the external genitalia at birth, and a multidisciplinary approach in any DSD, to allow a good orientation.

ملخص

مقدمة :

إن الهدف من هذا العمل هو ضبط إيضاح إمكانيات التشخيص و العلاج في ما يخص حالات تشوه التفريق الجنسي. و تشوه التفريق الجنسي هو حالة انعدام أو سوء تفريق الأعضاء التناسلية الخارجية، أو عدم التوافق بين الأعضاء التناسلية الخارجية و الداخلية.

معدات و طرق :

دراسة استعراضية حول 16 حالة تم تتبعهم من طرف مصلحة طب الأطفال بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس ما بين سنتي 2009 و 2010، من خلال معطيات الاستجابات، الفحوصات السريرية و الإشعاعية (الفحص بالصدى , التصوير التناسلي ...) النمط النووي و تحليل الهرمونات (تستوستيرون ،FSH،LH،17OHP،...)

نتائج :

- سن التشخيص متباين جدا، يتراوح ما بين الولادة و 15 سنة، مع معدل 7 سنوات و نصف.
- أهم أسباب العيادة هو حالات جفاف حاد و إبهام الأعضاء التناسلية الخارجية .
- تم قياس نسبة التستوستيرون لدى 13 حالة ، حيث كانت 7 حالات مرتفعة، و 6 حالات منخفضة.
- تم قياس نسبة 17OHP لدى 11 حالة، حيث كانت 9 حالات مرتفعة، في حين كانت حالتين طبيعيتين.
- تم الفحص بالصدى لدى جميع المرضى، مما مكن من إظهار تكونات خلف المتانة البولية تذكر بتجويف كل من الرحم و المهبل في 9 حالات، إظهار الغدد التناسلية في 3 حالات، عدم رؤية الأعضاء التناسلية الداخلية في 3 حالات، و عدم رؤية الخصيتين في حالة واحدة.
- على ضوء هذه الفحوصات، تم تشخيص فرط التنسج الخلقي للكلظر لدى 11 حالة ، خلل في مستقبلات LH في حالة واحدة ، نقص في 5 α réductase في حالتين، خلل خلقي في الغدد التناسلية أو خلل في مستقبلات LH في حالة واحدة، خلل خلقي في الغدد التناسلية أو اضطراب في تركيب الهرمونات في حالة واحدة أيضا.

خاتمة :

و أخيرا نلح على ضرورة الفحص المنهجي للأعضاء التناسلية الخارجية عند الولادة وتكفل متعدد الاختصاصات لكل إبهام جنسي حتى يتم التوجيه الملائم.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] 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
- [2] ABBAD HIND : Hermaphrodisme vrai et dysgénésie gonadique mixte. Thèse de médecine N°345/2000
- [3] ABBADI FATIMA: Pseudohennaphrodismes masculins à propos de 27 cas. Thèse de médecine N°360
- [4] AGUILAR MARTINEZ.P, MONTOYA.F, LAFFARGUE.P, VIALA.J.L : Pseudohennaphrodismes masculins: facteurs anténatals. J.Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 1990, 19, 285-289
- [5] 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 ?* s.l. : J. Urol., 1999, Vol. 161. 1588-1591
- [6] Amrhein J.A, Klingsmith G.J, Mc Kusik V.A, Migeon C.J: Partial androgen insensitivity; the Refenstein syndrome revisited. N. Engl.J.Med, 1977,297, 350-360
- [7] Amrhein J.A, MeyerW. J, Johns H.W. Jr et coll: Androgen insensitivity in man: evidence for genetic heterogeneity. Proc. Nad Acad.sci, 1976,73, 891
- [8] Anatomie du corps humain.
- [9] Bailez M.M., Dibenedetto M., Elmo G.: Laparoscopic sigmoid vaginal replacement. San frasisco : Presented at American Academy of Pediatric Section on Urology, 2001.
- [10] BARGY F. et COUPRIE C. : Les ambiguïtés sexuelles. Encycl Méd.chir. (Paris-France), pédiatrie, 4107 B50, 9-1989,8 P
- [11] BATTINI R. BERTELLONI S. FEDERICO G. BROWN TR. SAGGESE G.: Endocrinological receptorial and molecular evaluation of male pseudohermaphroditism J. Endocrinol invest 1993:16:5
- [12] Brown J : A single-stage operative technique for xastration, vaginal construction and perineoplasty in transsexuals.s.l. : Arch. sex. behav, 1978, Vol. 7. 313

- [13] C. Bouvattier, M. David, C.-L. Gay, P. Bougnères, P. Chatelain :
Centre de référence des maladies du développement sexuel, Lyon-Paris,
France
Neonatal management of disorders of sex differentiation
- [14] COLACURA.N, CARDON.A, DE FRANCISCIS.P, LANDOL.L.E, VENDITTO.H, and
SINISI AA: Laparoscopic-hysterectomy in a case of male
pseudohermaphrodisme with persistant müllerein duct derivatives. Hum.
Reprod. 1997 Feb, 12(2),272-4.
- [15] Ch Sultan, S Lumbroso. Exploration d'une ambiguïté sexuelle néonatale. s.l. :
Immunoanal Biol Spec, 2001, Vol. 16. 110-112
- [16] CORNET.L, LOUBIERE.R,SERRES.J, LESQUERRE.C et CRISTOFARI.D.J:
Pseudohermaphrodisme gonophorique avec cryptorchidie
abdominale et cancer du testicule.
J.Chir (paris) Avril 1971, t.101,n°4,pp 415-422
- [17] D.K.EDMONDS MBBS, FRCOG .FRANZCOG: Congenital malformations of the
genital tract.
Obstetrics and Gynecology clinics, volume27, number H- Y, March 2000
- [18] EL HOUSSE HICHAM: Actualité de prise en charge en matière de dysgénésie
gonadique.
Thèse de médecine N ° 18/2011
- [19] EL IDRISSI HICIAM: Les Aspects cytogénétiques de l'ambiguïté
sexuelle à propos de 99 cas.
Thèse de médecine no218/1998.
- [20] 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
- [21] F.Poulat P. BERTA: Détermination du sexe et chromosome Y.
Annales d'endocrinologie (PARIS) 1991,52,410-414
- [22] FOREST.MG, E de PERETTI te A CAMPO PAYSAA: Cas familial de
pseudohermaphrodisme masculin par déficit en 17 ceto réductase.
Annales d'endocrinologie (Paris) 1979 : 40,545-546

- [23] FTOUHI.B, M. KAMOUN, M.SANDI, B.SAADA, A.MEKAOUER, S. TAKTAK: Les pseudohermaphrodismes masculins à propos d'une série de 29 cas Maghreb Médical-N°337-JUIN 1999
- [24] GLASSBERG K.I: Classification des ambiguïtés sexuelles. journées urologiques de Necker.Masson,Paris,1990.
- [25] GOMPEL A, MOWSZOWICZ 1, POITOUT PH: Pseudohermaphrodismes masculins. Edition technique-EMC(Paris- France) Endocrino-nutrition, 1 0-033-B- 10, 1993
- [26] GUILAR DIASDADO A an AI: Male pseudohermaphroditism with 5 alpha reductase deficiency: report of two new familial cases. The importance of early diagnosis.
J.Pediatr-Endocrino- Metab 1995, Jan-march, 8 (1): 67-71
- [27] HICHAM SALLAHI: Les ambiguïtés sexuelles, à propos de 18 cas.
Thèse de médecine N° 413/2003
- [28] Haider SG. Leydig cell steroidogenesis: Unmasking the functional importance of mitochondria. Endocrinology. 2007 Jun; 148(6): 2581–2.
- [29] HENRY ANHALT DO; E.KIRK, NEELY MD; RA YMOND L; HINTZ MD: Ambiguous genitalia.
- [30] HENSLE T.W., REILEY E: Vaginal replacement in children and young adults. s.l. : J. Urol., 1998, Vol. 159. 1035-1038
- [31] Hinderer U.T: Reconstruction of the esternal genitalia in the adrenogenital syndrome by means of a personal one-stage procedure. s.l. : Plast. reconstr. surg., 1989, Vol. 84. 325
sinus repair. s.l. : J. Urol., 2001, Vol. 165. 2347-2349
- [32] HIORT.O, WILLENBRING.H, ALBERS.N, HECKER.W, ENGERT.J, DIBBERLT.L, SINNECKER.CH: Molecular genetic analysis and human chorionic gonadotrophine stimulation tests in the diagnostics of prepubertal patients with partiel 5 alpha reductase deficiency.
Eur J .pediatr 1996, Jun, 155 (6), 445-51
- [33] IMBEAUD.S, JOSSO.N, BELVILLE.C, MESSIKA-ZEITOUN.L, REY.R, PICARD.TY: Molecular biology of the persistent Mullerien duct syndrom. Contracept-febtil-sex 1996, Sep, 24(9), 613-6

- [34] JOB JC. PIERSON M: Endocrinologie pédiatrique et croissance. Les états intersexuels.
Médecine/sciences 1978, 2, 273-293.
- [35] Jones. HW, L Wilkins: Gynecological opretions in 94 patients with intersexuality. s.l. : Am J Obstet Gynecol, 1961, Vol. 82. 1142-1153
- [36] Joseph E Raine, Malcolm D C Donaldson, John W Gregory,Martin O Savage, Raymond L Hintz: Practical endocrinologyand diabetes in children(second edition).
- [37] JOSEPH G.BORER, VICTOR W.NITM and KENNETH I. GLASSBERG: Mixed gonadal dysgenesis and dysgenetic male pseudohermaphroditism. The journal of urology Vol 153, 1267-1273, April 1995
- [38] 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
- [39] LANGMAN : Embryologie médicale. Edition Masson et cie, P 173-192
- [40] LINQUETTE M. et SAVARY J.-B : Généralités sur les états intersexués. Encycl.méd.chir., paris, Glandes, 10033A-I0, 1-1980
- [41] Michael Hanschild, Gérald Theintz, Lausanne : Le développement de la fonction testiculaire.
Vol.19 N°3. 2008
- [42] MOLLARD P., MOURIQUAND P.D.E., VIGUIER J.L: Chirurgie des ambiguïtés sexuelles. Techniques, indications, résultats. s.l. : Pédiatrie, 1990, Vol. 45. 87-93
- [43] MOWSZOWICZ L. BERTHAUIT I. MESTAYER C. WRIGHT F. KUTTENN F. MAUVAIS..JARVIS P. : Les 5 alpha réductases: physiologie et pathologie. Annales d'endocrinologie 1995 :56 :555-559
- [44] Oesterling. JE, JP Geahart, RD Jeffs. A unified approch to early reconstructive surgery of the child with ambiguous genitalia s.l. : J. urol. , 1987, Vol. 138. 1079-1084
- [45] 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.
- [46] PERLMAN R,AMIEL TISON CL, DEBOIS JC : Périnatalogie. Pédiatrie pratique, édition Malone, 1985,P 526-593

- [47] Pierre D.E. Mouriquand, Delphine Demède, Daniela Gorduza, and Pierre- Yves Mure: Chapter 41: Hypospadias. [book auth.] John P., Rink, Richard C., Mouriquand, Pierre D. E., Gearhart. Pediatric urology. s.l. : Saunders Publisher, 2001.
- [48] QASIM SM.SACHDEV R: Laparoscopic bilateral gonadectomy in a phenotypic women with a form of Leydig cell hypoplasia.
J Am Assoc Gynecol Laparosc 1996;3; 313-316
- [49] QUIGLEY CA. DE BELLIS A. MARSCHKE KB. EL AWADY MK. WILSON EM. FRENCH FS: Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives" Endocr Rev 1995: 16: 271-321
- [50] 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
- [51] Raphaël Rappaport, Maguelone G. Forest: Disorders of sexual differentiation. Pédiatrie Endocrinology 1993, 307-331
- [52] Rappaport 1984 :Livre d'endocrinologie pédiatrique
- [53] Rink, Elizabeth B. Yerkes and Richard C: Chapter 36: Surgical Management of Female Genital Anomalies and Disorders of Sexual Development. Richard C. Rink, Pierre D. E. Mouriquand John P. Gearhart. Pediatric urology. s.l. : Saunders Elsevier, 2001.
- [54] SANDRINE BARBAUX; ERIC VILAN; KEN-Mc EL REAVEY; MARC FELLOUS: «Le point sur le déterminisme du sexe chez les mammifères ». Médecine/Science 1995, II ,529-36
- [55] SEKKAT REDA SALIMI: Troubles de réceptivité périphérique aux androgènes à propos de 4 cas.
Thèse de médecine n° 14/2000
- [56] TILLEM S.M., STOCK J.A., HANNA M.K: Vaginal construction in children. s.l. : J. Urol., 1998, Vol. 160. 186-190
- [57] V.Pasterski and al: Impact of the consensus statement and the new DSD classification system. : Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. 187-195.
- [58] VAN. NIEKERK W.A: True hermaphroditism. An analytic review with a report of 3 new cases...
AM J obstet.Gynecol, 1976, 126; 890-904

- [59] W. Hardy Hendren, John D. Crawford: Adrenogenital Syndrome: The Anatomy of the Anomaly and Its Repair. Some New Concepts. s.l. : J. Pediatr. Surg., 1969, Vol. 4. 49-58
- [60] WACHTEL SS; OHNO S; KOOG, C; BOY SE E.A: Possible role for H- Y antigen in the primary determination.
Nature 1975, 235-236
- [61] Werker, P. W. Terng, A. S. C. , Kon: The prepuce free flap: dissection feasibility study and clinical application of a superthin new flap. s.l. : Plast. reconstr surg 1998, Vol. 102. 1075
- [62] WESLEY J.R., CORAN A.G: Intestinal vaginoplasty for congenital absence of vagina. s.l. : J. Pediatr. Surg., 1992, Vol. 27. 885-889
- [63] Yves Morel, Delphine Mallet, Rita Menassa: La différenciation sexuelle.
P. Chanson. Médecine Clinique endocrinologie & diabète. 2006.
- [64] Yves Morel, Delphine Mallet et Michel David : Le déficit en Cytochrome P450 oxydo-réductase :une nouvelle forme d'hyperplasie congénitale des surrénales.
Laboratoire de biochimie Endocrinienne et Moléculaire, EA3739, Hôpital Debrousse, 69322 LYON

ANNEXE

1 - Fiche d'exploitation des anomalies de différenciation sexuelle**v** Nom /prénom :**v** Age :**v** Sexe d'élevage :**v** Fratrie :**v** Antécédents :

§ Personnels :

◆ Naissance :

§ Poids :

§ Taille :

◆ DHA :

◆ GEA :

◆ Courbe de croissance :

§ Retard pubertaire :

§ Puberté précoce :

§ Familiaux :

◆ Cas similaire :

◆ Consanguinité :

v Motif de consultation :**v** Examen clinique :

§ poids : (DS) ; Taille : (DS) ; TA : (DS)

§ examen uro-génital :

◆ bourgeon génital :

§ longueur :

◆ bourrelet :

§ fusion postérieure :

◆ méat urétral :

§ hypospadias :

◆ gonades palpables :

§ nombre :

§ position :

§ asymétrie :

§ cryptorchidie :

◆ hyperpigmentation :

◆ nombre d'orifice :

◆ stade pubertaire :

§ autres malformations :

◆ dysmorphie :

◆ sein :

v Examens radiologiques :

§ échographie pelvienne :

§ échographie rénale :

§ échographie surrénale :

§ IRM pelvienne :

§ génitographie :

§ coelioscopie diagnostique :

v Examens biologiques :

§ ionogramme sanguin :

◆ glycémie : urée : créatinine :

◆ Natrémie : kaliémie :

§ 17 alpha hydroxy progestérone :

§ Testostérone totale :

§ DHT :

§ DHEA :

§ Delta 4 androsténédione :

§ Cortisol :

§ ACTH :

§ DOC :

§ 11 désoxycortisol :

§ FSH :

§ LH :

v Après le test à la HCG :

§ Testostérone :

§ DHEA :

§ DHT :

§ Bourgeon génital : avant : après :

§ Testicules : avant : après :

v Test au synactène :

v Etude génétique :

§ caryotype :

§ SRY :

v Diagnostic retenu :

v Traitement :

§ médical :

- ◆ hydrocortisone : dose :
- ◆ fludrocortisone : dose :
- ◆ NaCL :

§ chirurgical :

v Suivi :

§ clinique :

- ◆ poids :
- ◆ taille :
- ◆ OGE :
- ◆ Sein :

§ biologique :

- ◆ 17 alpha hydroxy progestérone :
- ◆ Testostérone :

2- Valeurs des principaux stéroïdes corticosurrénaux et de stimulines, de la naissance à l'âge adulte

		Cordon	Jour 1	> 1 j < 1 mois	1-6 mois	6-12 mois	1-7 ans	7-10 ans	10-12 ans	Adultes
Cortisol	ng/mL	69 ± 30	104 ± 91	26 ± 16	112 ± 77	112 ± 77	142 ± 55	142 ± 55	104 ± 48	104 ± 48
	nmol/L	193 ± 28	290 ± 255	73 ± 39	314 ± 216	314 ± 216	397 ± 154	397 ± 154	291 ± 134	291 ± 134
Cortisol libre urinaire	µg/24 h	–	–	–	–	–	8,5 ± 0,7	16 ± 7	26 ± 10	44 ± 18
	nmol/24 h	–	–	–	–	–	24 ± 2	46 ± 18	73 ± 29	123 ± 50
17OH-progesterone	ng/mL	32 ± 18	2 ± 1	2,2 ± 1,5	1,5 ± 0,6	0,45 ± 0,32	0,29 ± 0,13	0,35 ± 0,16	0,57 ± 0,51	0,81 ± 0,21
	nmol/L	96 ± 54	6 ± 3	6,6 ± 4,5	4,4 ± 1,8	1,35 ± 0,96	0,9 ± 0,4	1,05 ± 0,48	1,7 ± 0,6	2,4 ± 0,6
Aldostérone	pg/mL	2 100	1 220	580	191	64	20	20	19	19
	écart maximal	(900-3 500)	(100-3 500)	(56-3 550)	(22-1 620)	(18-223)	(5-71)	(5-71)	(6-59)	(6-59)
	pmol/L	5 900	3 416	1 624	535	179	204	204	53	53
	écart maximal	(2 500-9 800)	(280-9 800)	(157-9 380)	(40-4 500)	(50-624)	(14-200)	(14-200)	(17-165)	(17-165)
DHEA	ng/mL	6,5 ± 1,9	9,2 ± 3,1	2,9 ± 0,9	1,5 ± 0,6	0,8 ± 0,5	0,25 ± 0,09	0,95 ± 0,35	1,9 ± 0,6	5,6 ± 1,1
	nmol/L	23 ± 7	32 ± 11	10 ± 3	5,2 ± 2,2	2,8 ± 1,7	0,9 ± 0,3	3,3 ± 1,2	6,7 ± 2,1	20 ± 4
DHEAS	µg/mL	1,3 ± 0,5	1,4 ± 1,2	0,3 ± 0,12	0,06 ± 0,05	0,03 ± 0,03	0,023 ± 0,016	0,12 ± 0,05	0,4 ± 0,15	1,8 ± 0,7
	µmol/L	3,5 ± 1,3	5 ± 4	0,8 ± 0,3	0,16 ± 0,13	0,08 ± 0,08	0,06 ± 0,04	0,32 ± 0,13	1,1 ± 0,4	3,1 ± 1,9
Δ ₄ A	ng/mL	0,9 ± 0,3		0,4-2,6	0,31 ± 0,01	0,13 ± 0,07	0,11 ± 0,06	0,16 ± 0,09	0,32 ± 0,14	0,95 ± 0,31
	nmol/L	3,2 ± 1,2		1,4-1,9	1,1 ± 0,04	0,46 ± 0,25	0,39 ± 0,02	0,56 ± 0,32	1,1 ± 0,5	3,3 ± 1,1
Testostérone* garçons	ng/mL	0,4 ± 0,09	0,7 ± 0,6	0,34 ± 0,04	2,4 ± 0,48	0,07 ± 0,06	0,07 ± 0,03	0,07 ± 0,03	0,12 ± 0,05	5,9 ± 1,4
	nmol/L	1,4 ± 0,3	2,5 ± 2	1,15 ± 0,15	8,5 ± 1,7	0,25 ± 0,21	0,28 ± 0,11	0,28 ± 0,11	0,42 ± 0,18	21 ± 5
Testostérone* filles	ng/mL	0,3 ± 0,07	0,12 ± 0,06	0,13 ± 0,09	0,08 ± 0,05	0,07 ± 0,04	0,07 ± 0,03	0,07 ± 0,03	0,12 ± 0,05	0,24 ± 0,05
	nmol/L	1 ± 0,26	0,42 ± 0,21	0,45 ± 0,3	0,28 ± 0,18	0,25 ± 0,14	0,28 ± 0,11	0,28 ± 0,11	0,42 ± 0,18	0,84 ± 0,18
ACTH	pg/mL	140	114	64 ± 34	54 ± 45	54 ± 45	29 ± 9	29 ± 9	23 ± 8	23 ± 8
	pmol/L	31	25	14 ± 17	12 ± 10	12 ± 10	6 ± 2	6 ± 2	8 ± 4	8 ± 4
LPH	pg/mL	–	–	300 ± 140	232 ± 147	232 ± 147	114 ± 39	114 ± 39	77 ± 24	77 ± 24
Rénine	pg/mL	–	–	97 (51-440)	91 (18-438)	91 (18-438)	26 (15-25)	15 (7-25)	15 (7-25)	14 (4-29)

Moyennes ± déviations standards ; (valeurs extrêmes).

* : testostérone, veine périphérique à la naissance, garçons 2,7 ± 0,9 ng/mL (9,5 ± 3,1 nmol/L) ; filles 0,45 ± 0,14 ng/mL (1,6 ± 0,48 nmol/L).

DHEA : déhydroépiandrostérone ; DHEAS : sulfate de DHEA ; Δ₄A : delta-4 androstènedione ; ACTH : adrenocorticotrophin hormone ; LPH : lipotropin hormone.

3- Glossaire de la figure 17

-WT1 =Wilms Tumor 1 : gène situé sur le bras long du chromosome 11,cette protéine est nécessaire à la morphogénèse de la crete génitale et régule la transcription du gène SRY.

-SF1 = streroidogenic factor 1 : gène situé sur le bras long du chromosone 9, C'est un facteur de transcription s'exprimant dans les ébauches des gonades indifférenciées. Son expression est activée par SRY. Dans la gonade différenciée, il régule l'expression des gènes testiculaires de la synthèse de testostérone et de dihydrotestostérone (cellule de Leydig) ainsi que le gène de l'AMH dans la cellule de Sertoli.

-Oct-4 =Octamer-4: facteur de transcription de l'homéo domaine de la famille des protéines POU.Les facteurs de transcription POU comprennent un domaine de liaison à l'ADN, ils sont impliqués dans le renouvellement des cellules souches embryonnaires.

-DAX 1 = ce gène s'exprime dans la gonade à l'état indifférencié, au niveau des crêtes génitales. La protéine issue de l'expression de ce gène inhibe l'action de SF1 mais est, elle- même, inhibée par la présence de SRY dans le testicule. Elle joue un rôle important dans la détermination sexuelle femelle en retardant la différenciation testiculaire.

-SOX9 = gène situé sur le bras long du chromosome 17, ce gène est impliqué dans la différenciation gonadique masculine. Il est indispensable à la transcription du gène de l'AMH.

-AMH = Anti-Müllerian Hormone: glycoprotéine dont le gène est situé sur le bras court du chromosome 19, exprimé, entre autres, dans la cellule de Sertoli. L'activité de l'AMH débute lors de la différenciation testiculaire; elle est maximale lors de la régression des canaux de Müller.

L'AMH appartient à la superfamille du transforming growth factor (TGF). C'est un excellent marqueur de l'activité fonctionnelle et du nombre de cellules de Sertoli avant la puberté.

-SRY = Sex Determining Region Y: gène situé sur le bras court du chromosome Y. Ce gène déclenche une cascade de régulations affectant l'activité d'autres gènes impliqués dans la différenciation sexuelle masculine.

Carte de soins et d'urgence

Insuffisance surrénale

Titulaire de la carte

Nom :

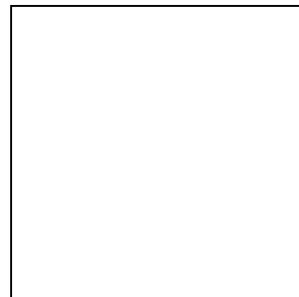
Prénom :

Né(e) le :

Adresse :

.....

Téléphone



Recommandations en cas d'urgence

L'insuffisance surrénale aiguë est la principale complication de la maladie, elle peut survenir lors d'une intervention chirurgicale, d'un accouchement, d'une infection, de soins dentaires, d'une émotion, mais aussi spontanément.

1- Ne jamais interrompre le traitement substitutif quotidien et veuillez à faire observer un régime normalement salé en toute circonstance.

2- Evoquer le diagnostic d'insuffisance surrénale aiguë dès les premiers signes d'alerte, asthénie inhabituelle, perte d'appétit, nausées, vomissements, douleurs abdominales, sueurs, céphalées, premiers signes de déshydratation, perte de poids, hypotension .

- Doubler ou tripler les doses d'hydrocortisone et assurez vous de l'amélioration clinique rapide.
- En cas de survenue de signes de gravité ou en l'absence d'amélioration rapide, hospitaliser immédiatement le malade et prendre contact avec le médecin traitant.
- Rechercher un facteur favorisant (une infection intercurrente, un traumatisme.....) et traiter si besoin.
- Attendre l'amélioration clinique et l'efficacité du traitement du facteur déclenchant pour reprendre progressivement le traitement substitutif habituel.

3- en cas de signes de gravité : vomissements répétés, déshydratation, trouble de l'hémodynamique ou de la conscience :

- Hospitaliser le malade
- Débuter un traitement d'hémisuccinate d'hydrocortisone (1 ampoule de 100mg=2ml) par voie parentérale : chez l'enfant : 2mg/kg/6 à 8 h en IM ou /4à 6h en IV. Chez l'adulte : 100mg en IM puis 50mg/6h en IM ou 50mg/4h en IV.
- En cas de déficit en minéralocorticoïdes associé, administrer l'acetate de désoxycorticostérone(1 ampoule de 10mg= 1ml) 1 dose par voie IM /24h

(1mg < 1an, 2mg de 1 à 5 ans , 3mg de 6 à 10 ans , 4mg > 10ans , 5 à 10 mg chez l'adulte)

- Maintenir l'hémodynamique stable et corriger l'hypoglycémie et compenser les pertes hydro-électrolytiques par voie intraveineuse (surveiller l'ionogramme sanguin, la glycémie et l'ECG en raison du risque d'hyperkaliémie, traiter le facteur déclenchant
- Prendre contact avec le médecin traitant.

4- adapter le traitement afin de prévenir le risque de décompensation dans des situations à risque :

- En cas de fièvre ou de tout incident, doubler les dose d'hydrocortisone
- En cas de vomissements répétés ou de diarrhées :
Appliquer le traitement prévu au point 3.
Surveiller l'état d'hydratation et la glycémie et compenser les pertes s'il y a lieu.