

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 71

LES ANOMALIES DE DIFFERENCIATION
SEXUELLE CHEZ L'ENFANT
ETUDE DESCRIPTIVE ET ANALYTIQUE
A PROPOS DE 79 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Yassine SMITI
Né le 22 Octobre 1990

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : OGE – ADS – Caryotype – Trouble de l'hormonosynthèse –
Dysgénésie gonadique.

JURY

Mr. N. KADDOURI
Professeur de Chirurgie Pédiatrique

PRESIDENT

Mr. A. GAOUZI
Professeur Agrégé de Chirurgie Pédiatrique

RAPPORTEUR

Mme. I. ZINEB
Professeur Agrégé de Pédiatrie

Mme. A. THIMOU IZGUA
Professeur Agrégé de Pédiatrie

Mme. S. TELLAL
Professeur Agrégé de Biochimie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne

Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie

Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale

Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUNINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie

Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOURIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZA OUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leïla
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AMMAR Haddou*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie

Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BIIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique

Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAIKHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. ALAMI OUHABI Naima
 Pr. ALAOUI KATIM
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. BOURJOUANE Mohamed
 Pr. BARKYOU Malika
 Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
 Pr. DAKKA Taoufiq
 Pr. DRAOUI Mustapha
 Pr. EL GUESSABI Lahcen

Physiologie
 Biochimie – chimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Génétique Humaine
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Histologie-Embryologie
 Biochimie – chimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie

Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Zootchnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





Dédicaces

A mes très chers parents

Pour votre inéluctable patience et pour tous les efforts que vous avez consenti pour mon éducation et mon bien être.

Rien au monde ne pourrait compenser les sacrifices que vous avez enduré durant mes longues années d'études.

A mes êtres chers, je vous témoigne mon profond amour et mes respects les plus dévoués.

Que Dieu vous garde et vous donne santé et longue vie.



A ma très chère soeur,

T' avoir à mes côtés est le baume de mon existence..

Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude pour l'épaulé inconditionnelle que tu représentes pour moi.

Je ne saurais exprimer mes sentiments fraternels et chers que j'éprouve pour toi.

Que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.



A tout(e)s mes ami(e)s

Il me serait difficile de vous citer tous, vous êtes dans mon cœur, affectueusement.

A tous mes enseignants de la faculté de médecine et de pharmacie de rabat.

A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué a l'élaboration de ce travail surtout Les residents d' endocrinologie affectés au service P2a (Dr Rachid , Dr souad , Dr azeelarab , Dr Jamila , Dr Fatimazahra...)

Les mots ne pourraient exprimé la grattitude et le respect que je vous temoigne





Remerciements

A notre Maître et Président de thèse
Monsieur le professeur Noureddine Kaddouri
professeur de L''enseignement supérieur
en chirurgie pédiatrie

Vous nous faites le grand honneur de bien vouloir accepter de juger notre travail avec une grande amabilité.

Qu''il nous soit permis de vous exprimer nos remerciements chaleureux et les plus sincères.

A notre maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Ahmed GAOUZI
professeur de l'enseignement supérieur
en chirurgie pédiatrie

Vous nous avez toujours accueillis avec bienveillance et sympathie tout au long de ce travail. Votre disponibilité et votre modestie font de vous un encadrant incomparable et à grandes qualités humaines.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mon admiration.

*A notre Maître et Juge de thèse
Madame le professeur Zineb Imane
professeur agrégé en pédiatrie*

Nous sommes très touchées de vous compter parmi les membres de notre jury et de soumettre notre travail à votre haute compétence.

Votre gentillesse, jointe à vos qualités professionnelles seront pour nous un exemple dans l'expérience de notre profonde reconnaissance pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

A notre maître et juge de thèse

Madame le professeur A. Thimou IZGA

Professeur agrégé en pédiatrie

Nous nous estimons fières de vous compter parmi les membres de notre jury.

Vos grandes qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre admiration.

Veillez trouver ici l'expression de notre grande considération

A notre maître et juge de thèse
Madame le professeur Saida Talal
Professeur agrégé en biochimie

Nous nous estimons fières de vous compter parmi les membres de notre jury.

Vos grandes qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre admiration.

Veillez trouver ici l'expression de notre grande considération



Liste des illustrations

Liste des abréviations

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

Liste des figures

Figure.1: Schéma représentant la région lombaire d'un embryon de 4 semaines

Figure.2 : Principe de la différenciation sexuelle

Figure.3 : Différenciation du tractus génital interne

Figure.4 : Développement des organes génitaux externes

Figure.5 : Découverte du gène SRY à travers les années

Figure.6 : Cartographie de la région déterminant le sexe mâle à l'extrémité du bras court du chromosome Y

Figure.7 : Facteurs génétiques contrôlant la différenciation sexuelle

Figure.8 : Action de la testostérone sur les tissus cibles

Figure.9 : Différenciation masculine en fonction de l'âge

Figure.10 : Régulation génétique et hormonale de la différenciation masculine.

Figure.11 : Facteurs hormonaux contrôlant la différenciation sexuelle

Figure.12 : Les voies métaboliques surrénaliennes et gonadiques de la stéroïdogénèse

Figure.13 : Schéma représentant les différents aspects possibles de l'axe génital externe pouvant aller d'un axe féminin complet à un axe masculin complet.

Figure.14 : Différents aspects de bourgeons génitaux.

Figure. 15 : Croissance du pénis, selon SCHONFELD W.A

Figure. 16 : Différents aspects de bourrelets génitaux

Figure. 17 : Le sinus uro-génital sépare les bourrelets et se termine en arrière par un orifice unique (flèche)

Figure. 18 : Classification de Prader

Figure. 19 : Echographie en période néonatale montrant (1.vessie, 2.utérus, 3.ligne de vacuité)

Figure. 20: Aspect de l'axe génital interne lors de la génitographie

Figure.21 : Biosynthèse du cholestérol et des stéroïdes dans le déficit en POR

Figure.22 : Technique Coronal glans clitoroplasty ; vue préopératoire

Figure.23 : Technique Coronal glans clitoroplasty

Figure.24 : Anatomie des sinus uro-génitaux comparée à l'anatomie féminine normale et à l'anatomie de l'hypospade féminin

Figure.25 : Vaginoplastie de Fortunoff

Figure.26 : Vaginoplastie utilisant un segment de l'iléon

Figure.27 : Vaginoplastie utilisant le recto-sigmoïde

Figure.28 : Technique de Duplay-Snodgrass : hypospadias distal

Figure.29 : Technique de Duplay-Snodgrass : hypospadias proximal

Figure.30 : Ablation des vestiges müllériens par voie trans-vésicale

Figure.31 : Ablation des vestiges müllériens; la voie postérieure trans-anorectale sagittale

Figure.32 : Technique laparoscopique chez un patient qui présente une persistance de structure müllérienne.

Figure.34 : Anomalie de la différenciation sexuelle 46, XY ou gonade palpable.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Nouvelle nomenclature des anomalies de différenciation b sexuelle

Tableau 2 : résultats des motifs d'hospitalisation dsd 46xx

Tableau 3. : Résultats de l'examen clinique chez les patients dsd 46xx

Tableau 4. : Le sexe initial et d'assignation chez les patients dsd 46xx

Tableau 5. : Sexe initial et d'assignation chez les patients dsd 46xy

Tableau 6 : Résultats de l'examen clinique chez nos patients dsd avec anomalie gonosomique

Tableau 7 : Résultats de l'examen para clinique chez nos patients dsd avec anomalie gonosomique

Tableau 8 : Résultats du traitement chez nos patients dsd avec anomalie gonosomique

Tableau 9 : Résultats évolutifs chez nos patients dsd avec Anomalie gonosomique

Tableau 10 : Motif de consultation selon différentes séries

Tableau 11 : Age moyen de diagnostic selon différentes séries

Tableau 12: Tableau récapitulatif des aspects épidémiologiques des anomalies 46, xx dsd, selon différentes séries

Tableau 13 : Fréquence des anomalies 46, xy dsd selon différentes séries

Tableau 14: Age de diagnostic selon des séries différentes

Tableau 15: Tableau récapitulatif des aspects épidémiologiques des anomalies 46, xy dsd, selon des séries différentes

Tableau. 16: Tableau recapitulatif des aspects epidemiologiques des anomalies ovotestis, selon des series differentes

Tableau.17: Donnees de l'examen clinique dans les anomalies 46,xy dsd selon des series differentes

Tableau.18: Donnees du bilan radiologique et cœlioscopique, dans les anomalies 46, xy dsd et 46,xx dsd en comparaison avec la serie de ftouhi

Tableau. 19 : Resultats du caryotype, comparaison avec la serie de sallahi

Tableau.20:Tableau recapitulatif des differents aspects cliniques et paracliniques des ads

Tableau. 21 : La frequence des differents deficits enzymatiques selon les series etrangeres

Tableau. 22 : Clinique et biologie des principaux deficits enzymatiques responsables d'une hcs

Tableau. 23: Anomalies de la differenciation sexuelle lors des troubles de l'hormonosynthese surrenalienne et testiculaire

Tableau. 24 : Action respective de la testosterone et de la dht au cours du developpement embryonnaire et a la puberte.

Tableau.25: Diagnostic retenu dans les anomalies 46, xy dsd, selon des series differentes

Tableau.26 : Tableau recapitulatif des principales etiologies des ads

Tableau.27 : Score de masculinisation (max=12)

Tableau.28 : Score de prader

Tableau.29 : Principaux examens a prescrire



Sommaire

Introduction	1
Rappels	3
I. Historique	4
II. Rappel embryologique	6
A. Les ébauches embryonnaires bi potentielles	6
1. Développement de la gonade	6
2. Voies génitales internes indifférenciées :	8
3. Voies génitales externes indifférenciées	8
B. L'étape génétique chromosomique	9
C. L'étape gonadique	10
1. La différenciation en testicule	10
2. La différenciation en ovaire	11
D. L'étape gonophorique	12
1. Voies génitales internes	12
2. Voies génitales externes	13
III. Différenciation sexuelle	15
A. Déterminisme du sexe:	15
1. Données physiologiques	15
2. Données génétiques	16
3. Différents candidats pour le TDF	17
a. Antigène H-Y:	17
b. ZFY:	17
c. La notion du gène SRY	18
B. La différenciation sexuelle: (facteurs hormonaux)	22
1. Chez l'homme:	22
2. Chez la femme :	25
IV. Classification des anomalies de développement sexuel	27
A. Patients 46,XX (46,XX DSD) :	28
1. Anomalies du développement gonadique :	28
2. Hyperproduction d'androgènes :	28
B. Patients 46,XY (46,XY DSD) :	29
1. Anomalies du développement gonadique : dysgénésies gonadiques	29
2. Anomalies de la biosynthèse et de l'action des androgènes :	29
3. Autres :	30
C. Patients avec anomalies des gonosomes (Sex chromosome DSD):	31
Matériels et méthodes	33
Résultats	41
A. Résultat général	42
1. Fréquence:	42
2. L'âge de diagnostic	42
3. Le motif d'hospitalisation :	43
4. Les antécédents :	43
5. Le sexe :	44
6. Le traitement :	45
B. Résultats spécifiques	46
1. Les anomalies 46,XX DSD	46
a. La Fréquence:	46
b. Age de diagnostic	46
c. Le motif d'hospitalisation :	47

d.	Les antécédents :	47
e.	L'examen Clinique	48
f.	Examens paracliniques	48
g.	Le diagnostic retenu	49
h.	Sexe:	49
i.	Traitement	50
j.	Evolution :	50
2.	Les anomalies 46 XY DSD	51
a.	La Fréquence	51
b.	Age de diagnostic	51
c.	motif d'hospitalisation	52
d.	Les antécédents	52
e.	Le diagnostic retenu :	53
f.	Le sexe initial :	54
g.	Le sexe d'assignation:	54
h.	Traitement	55
i.	Evolution :	55
3.	DSD en rapport avec des Les anomalies gonosomiques :	56
a.	La Fréquence:	56
b.	Age de diagnostic	56
c.	Motif d'hospitalisation	57
d.	Les antécédents :	57
e.	Examen Clinique :	58
f.	Examens paracliniques	58
g.	Le diagnostic retenu :	59
h.	Sexe:	59
i.	Traitement	59
j.	Evolution :	60
4.	Ovotestis	61
a.	La Fréquence:	61
b.	Age de diagnostic	61
c.	Motif d'hospitalisation	62
d.	Les Antécédents	62
e.	Examen clinique :	63
f.	Examens paracliniques	63
g.	Sexe :	65
h.	Traitement	65
i.	Evolution :	66
	Discussion	67
I.	Epidémiologie	68
A.	Les anomalies 46,XX DSD	68
1.	La fréquence	68
2.	Le motif de consultation	68
3.	Age de diagnostic	69
4.	Le sexe d'élevage	70
5.	la consanguinité	70
B.	Les anomalies 46,XY DSD	71
1.	La fréquence :	71
2.	Le motif de consultation	72

3.	L'âge de diagnostic	73
4.	Le sexe d'élevage	74
5.	Les Antécédents.....	74
C.	Ovotestis (Hermaphrodisme vrai) :	76
1.	La Fréquence:.....	76
2.	L'âge de diagnostic.....	76
3.	Cas similaires dans la famille :	77
4.	Consanguinité des parents :	77
5.	Sexe d'assignation:.....	77
II.	Etude clinique eparaclinique.....	78
A.	Circonstances de découverte :	78
B.	Examen clinique:.....	78
1.	Chez le nouveau-né et dans l'enfance :	78
a.	Bourgeon génital :	79
b.	Bourrelets génitaux :	81
c.	Sinus uro-génital :	83
2.	Durant l'adolescence :	85
a.	Chez les sujets de phénotype féminin :	85
b.	Chez les sujets de phénotype masculin :	86
C.	Examens paracliniques:	87
1.	Bilan biologique :	87
a.	Ionogramme sanguin et urinaire:	87
b.	Explorations hormonales :	87
2.	Explorations morphologiques :	92
a.	L'échographie pelvienne :	92
b.	La génitographie ou urétrogénitographie	92
c.	Autres éléments du bilan :	94
3.	Explorations cytogénétiques.....	97
4.	Diagnostic étiologique :	100
a.	Sujet XX, gonades non palpables :	100
b.	Sujet XY, gonades palpables :	101
c.	Sujet XX/XY, une gonade palpable (dysgénésie gonadique mixte) :	101
5.	Diagnostic anténatal	102
III.	ETIOLOGIES	107
A.	Les anomalies 46,XX DSD.....	107
1.	Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS)	107
a.	Déficit en 21 hydroxylase.....	108
b.	Déficit en 11 β hydroxylase.....	109
c.	Déficit en 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase.....	109
d.	déficit en cytochrome P450 oxydo-réductase.....	109
2.	Autres causes:.....	113
B.	Les anomalies 46,XY DSD.....	116
1.	Les déficits des fonctions testiculaires:.....	116
a.	Déficit en MIF:	116
b.	Déficit en testostérone	117
2.	Les perturbations de la sensibilité tissulaire aux androgènes	118
a.	Rôle des androgènes	118
b.	Deux grands types d'insensibilité tissulaire aux androgènes ont été isolés:	119
C.	Les dysgénésies gonadiques :	121

1.	Les dysgénésies gonadiques 46 XY :	121
a.	Les dysgénésies gonadiques complètes,	121
b.	Les formes partielles	121
2.	Les dysgénésies gonadiques 46 XX :	121
3.	Les dysgénésies gonadiques mixtes :	122
IV.	Choix du sexe et législation	125
A.	Choix du sexe :	125
1.	Choix du sexe théorique :	125
2.	Arguments majeurs pour l'orientation du sexe :	125
a.	Génitoplastie de masculinisation :	125
b.	Génitoplastie de féminisation :	126
3.	Autres arguments pour l'orientation du sexe :	126
a.	Masculin :	126
b.	Féminin :	126
B.	Législation:	127
V.	Traitement	128
A.	Traitement hormonal	128
1.	Traitement des blocs surrénaliens	128
2.	Traitement androgénique	129
3.	Déclenchement de la puberté féminine	129
B.	Conduite vis à vis des gonades:	130
C.	La chirurgie de féminisation :	130
1.	La clitoridoplastie :	131
2.	La vaginoplastie :	133
3.	La reconstruction vaginale :	136
D.	La chirurgie de masculinisation :	137
1.	Réparation de l'hypospadias :	138
a.	Objectifs :	138
b.	Les règles techniques :	138
c.	Technique opératoire : Intervention de Duplay-Snoodgrass	140
2.	Enlèvement des structures mülleriennes persistantes :	143
a.	Les techniques chirurgicales classiques :	144
b.	Technique laparoscopique :	147
3.	Orchidopexie :	148
E.	L'âge de l'intervention:	149
F.	Dilemmes :	150
G.	Prise en charge psychologique:	151
	Conduite à tenir pratique	154
	Conclusion et recommandations	158
	Iconographie	160
	Résumés	167
	Bibliographies	171
	Annexes	181



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, généticien, psychologue et 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-née dont l'aspect des organes génitaux externes n'est pas conforme à la norme. Ces aspects vont de l'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 psychologique. 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 du service de pédiatrie médicale au sein de l'Hôpital d'enfant de Rabat, en matière de prise en charge des anomalies de différenciation sexuelle entre 2005 et 2015.
- Décrire le profil clinique et para clinique de nos patients.
- Souligner les difficultés diagnostiques rencontrées dans notre contexte.
- Faire la mise au point sur les différents aspects étiologiques.
- Comparer les modalités de prise en charge dans notre série par rapport aux recommandations nationales et internationales.



I. Historique

Selon la légende, Hermaphrodite, fils d'Hermès et d'Aphrodite, rencontra 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 transformèrent 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, du tissu testiculaire et des follicules ovariens [1].

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

- **DIEFFENBACH(1912)**: Un généticien américain a remarqué le caractère héréditaire des Troubles.
- **BARR(1949)**: 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)** : 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 [2].

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

II. Rappel 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 [4].

Chez les mammifères, le développement de l'appareil génital est caractérisé quel que soit le sexe, par un stade indifférencié, bi-potentiel, 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 [5].

Jusqu'à l'âge de six semaines, l'embryon humain possède deux gonades indifférenciées bi-potentiels [6].

A. Les ébauches embryonnaires bi potentielles

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 endoblastique, 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 antéro-interne 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 méso néphrotiques.

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

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

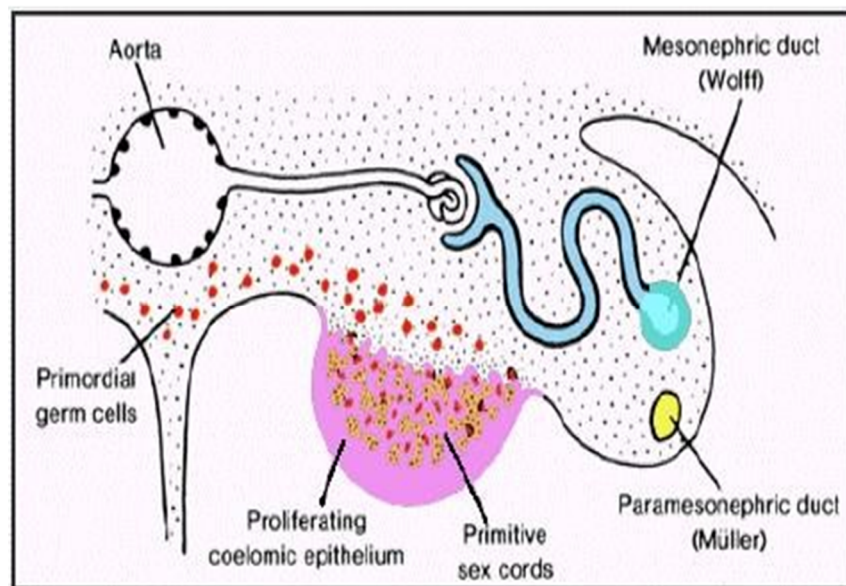


Fig.1 : Schéma représentant la région lombaire d'un embryon de 4 semaines [1]

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 coelomique. 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 [6].

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 hétérogamétique 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 [6].

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 se fait en fait en 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 des cellules de Sertoli et de spermatogonies. Alors que les cellules de Leydig se développent aux dépens du mésenchyme entre les tubes séminifères [8].

Ces cellules de Sertoli secrètent l'hormone anti-Mullérienne (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 [8].

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); elles 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 [9].

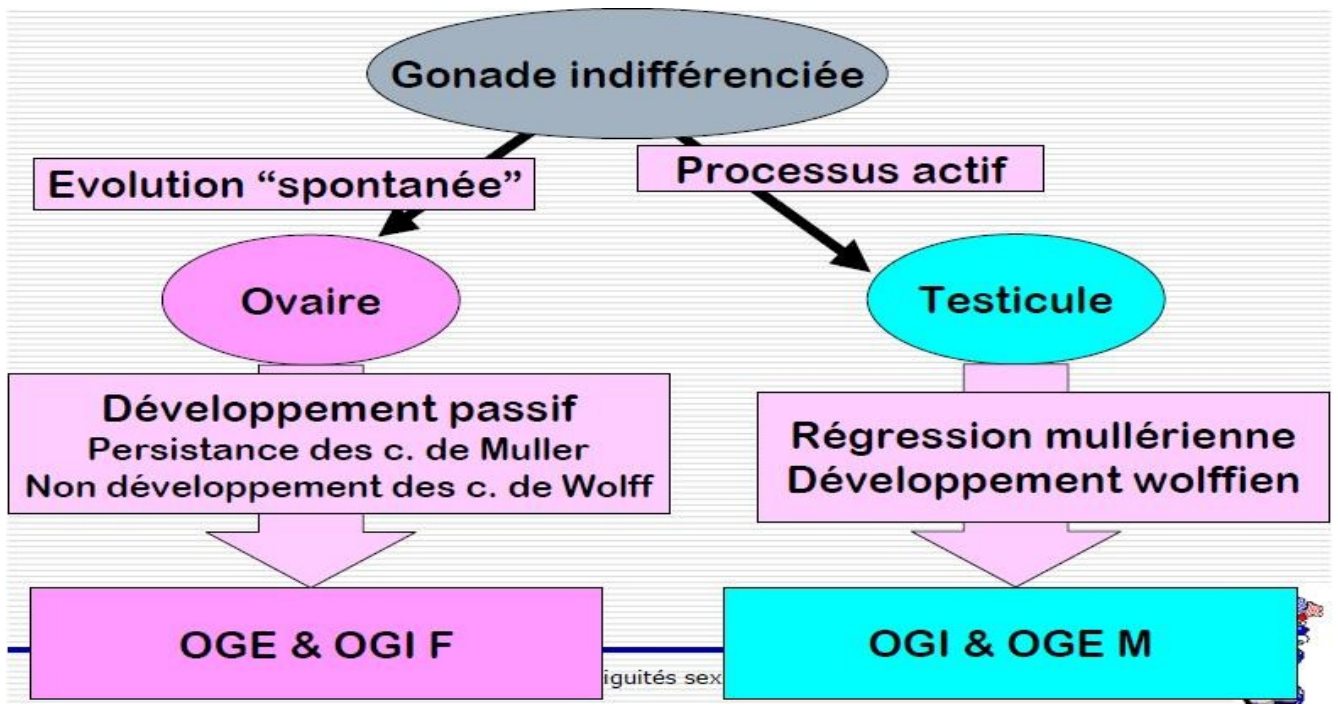


Fig.2: Principe de la différenciation sexuelle [1]

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).

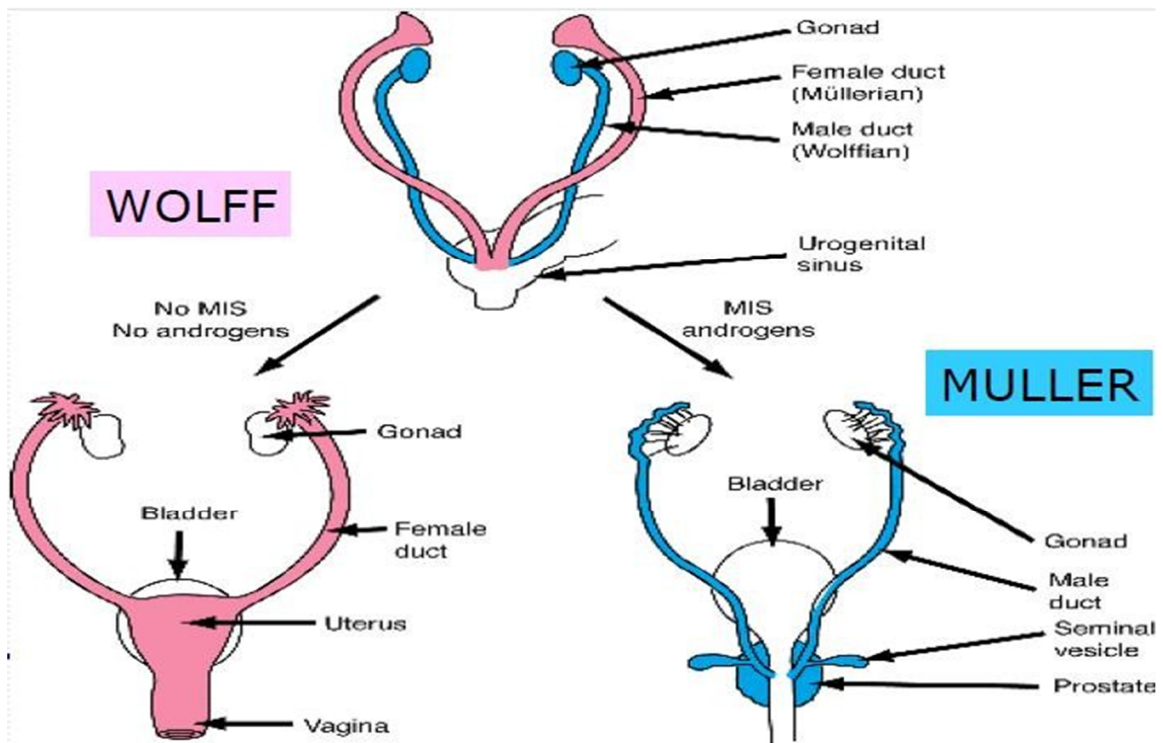


Fig.3 : Différenciation du tractus génital interne [1]

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.13).

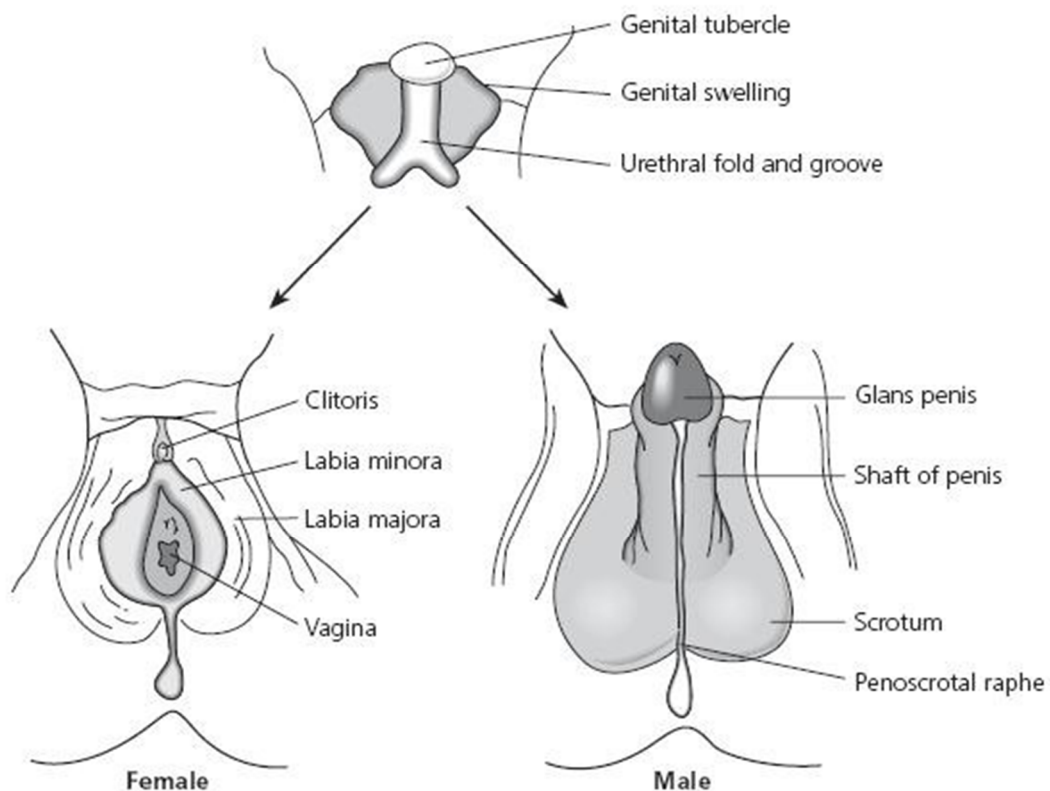


Fig.4: Développement des organes génitaux externes[36]

III. Différenciation sexuelle

FACTEURS CONTRÔLANT LA DIFFÉRENCIATION 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, et a prouvé son rôle dans la différenciation masculine des gonades, ensuite l'existence d'autres gènes qui interviendraient dans ces phénomènes a été suspectée [10].

1. Données physiologiques

L'embryon mâle et femelle sont indiscernables avant le quarante deuxième jour de gestation. Par la suite 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 est plus lent, les cellules germinales continuent à se diviser, puis s'arrêtent en cours de la

prophase pour former des ovocytes. Chacun d'entre eux s'entoure d'une couche de cellules granuleuses, la gonade devient ainsi un ovaire [11].

2. Données génétiques

Le chromosome Y exprime un gène dominant nécessaire à la détermination testiculaire : le facteur de détermination testiculaire ou TDF .

Aucun autre gène localisé sur ce chromosome et impliqué dans cette voie de détermination ou de différenciation n'est nécessaire [11].

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

La première approche pour l'identification du TDF a été la recherche d'une protéine dont l'expression serait spécifique aux sujets mâles [12].

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) . Elle est due à des crossing-over qui engendrent le transfert du matériel génomique spécifique du chromosome Y sur X ou réciproquement du X sur l'Y. La plupart des hommes XX sont donc porteurs de séquences dérivées du chromosome Y et incluant la fonction TDF.

3. Différents candidats pour le 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 dit 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 au H-Y dans l'expression du phénotype mâle [13].

b. ZFY:

La taille variable des séquences dérivées du chromosome Y et présentes chez les individus XX, permet de localiser le gène TDF dans 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, seulement 140 Kb furent trouvées délimitées chez une femme XY.

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

L'étude plus approfondie de ces quatre individus a montré une fraction de 35 Kb du matériel Y dans leur génome qui serait responsable de la différenciation testiculaire des gonades primitives chez ces patients [11].

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 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 [10,14].
- Les ARN messagers du SRY murins sont détectés au niveau de la gonade fœtale de souris au moment précis où une différenciation testiculaire peut- être observée: L'expression du SRY chez l'homme au cours de la phase fœtale, n'a pas été analysée [10,15].
- 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 (dont le SRY est muté) 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 [10].

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

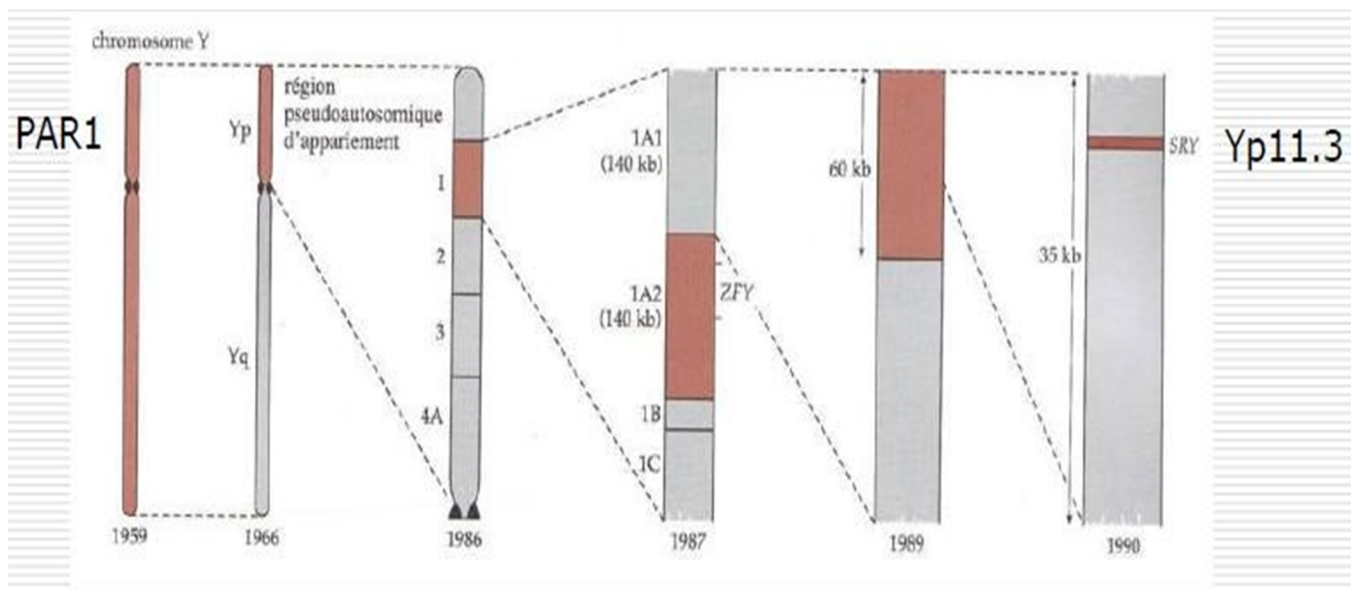


Fig.5 : Découverte du gène SRY à travers les années [16]

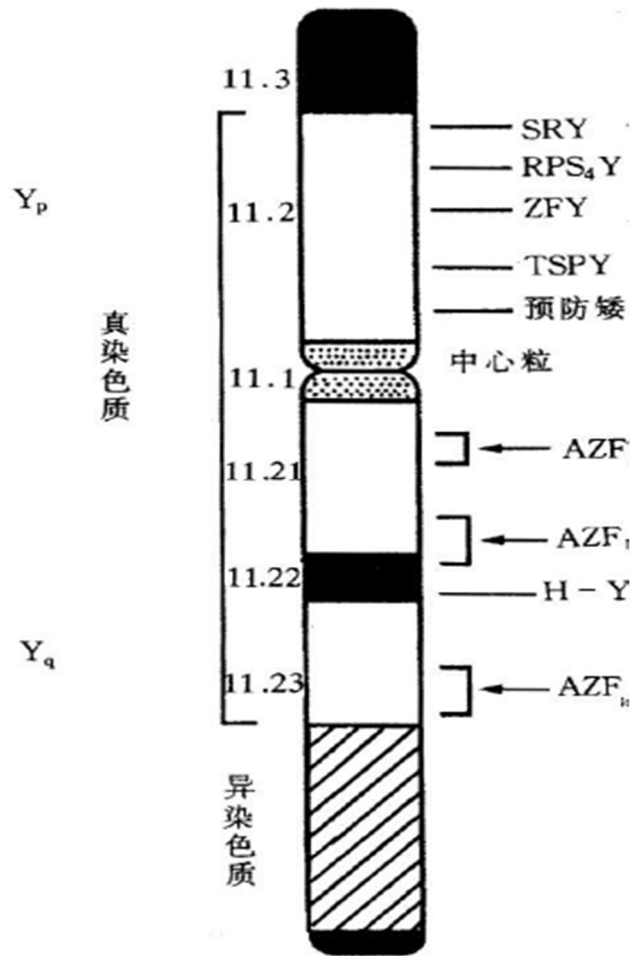


Fig. 6 : Cartographie de la région déterminant le sexe mâle à l'extrémité du bras court du chromosome Y. [16]

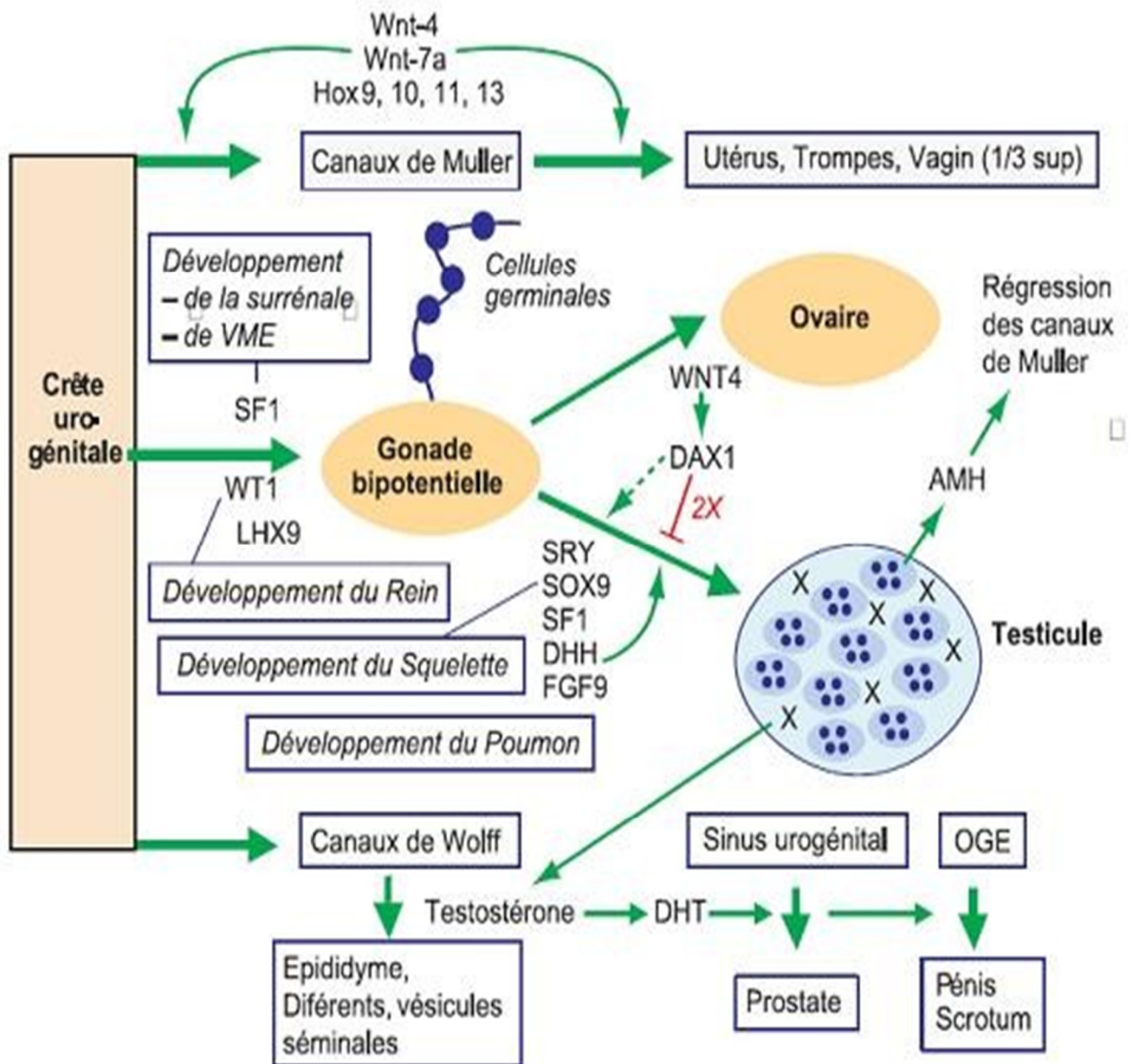


Fig.7: Facteurs génétiques contrôlant la différenciation sexuelle [17]

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-Mullérienne 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 cette dernière qui se lie au récepteur et qui va induire la différenciation des OGE. [18] (fig.15)

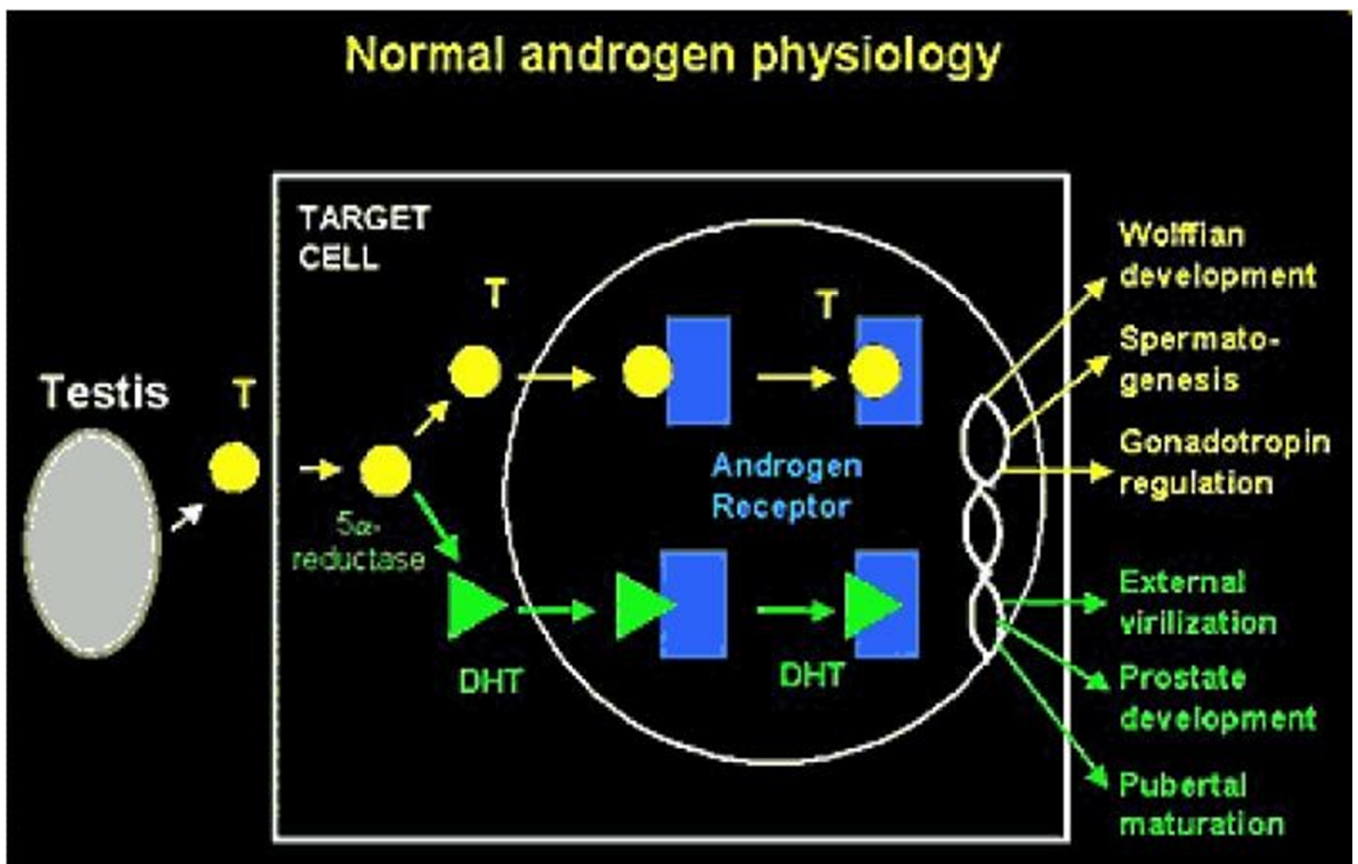


Fig.8 : Action de la testostérone sur les tissus cibles [16]

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. [19-10].

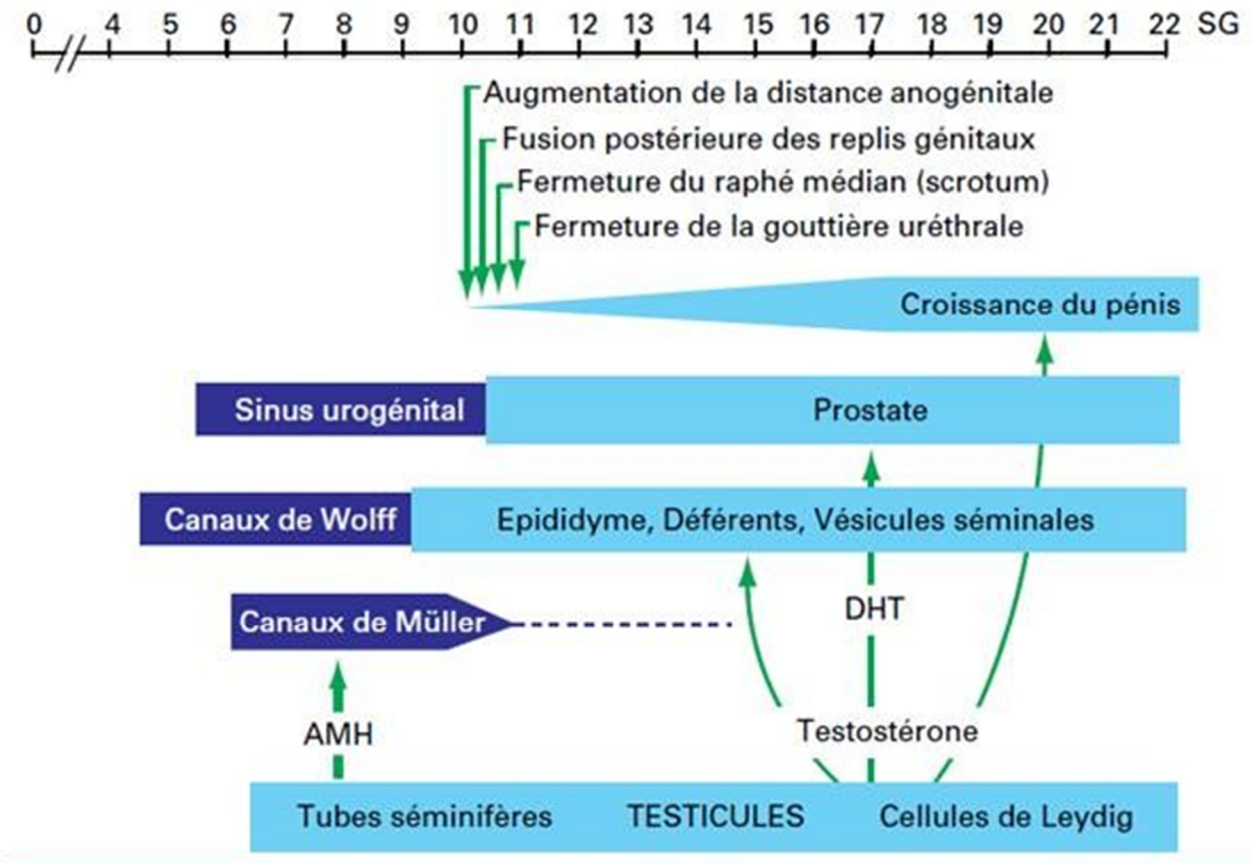


Fig.9 : Différenciation masculine en fonction de l'âge gestationnel [17]

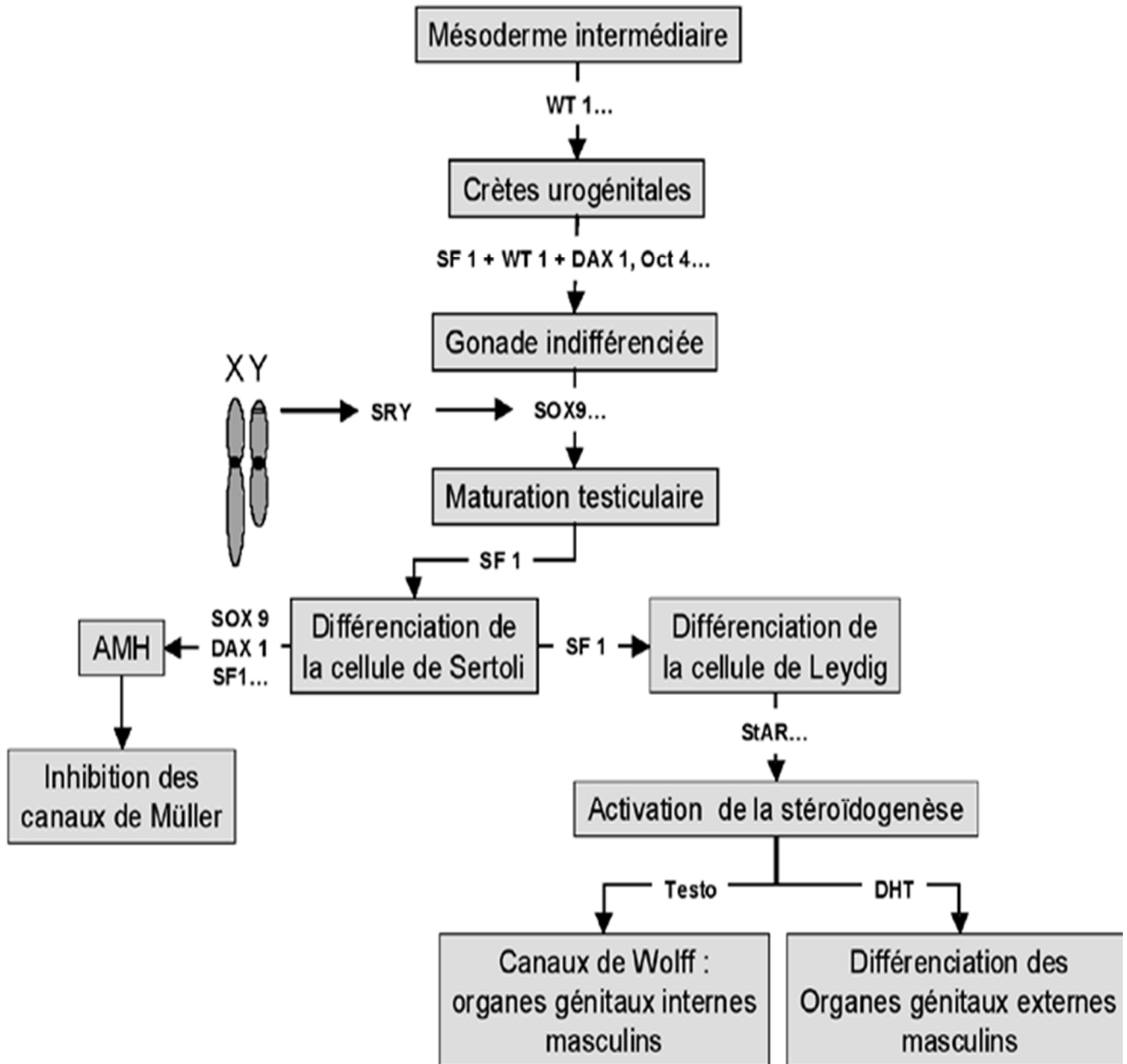


Fig.10 : Régulation génétique et hormonale de la différenciation masculine. [20, 21, 22]
(voir annexe)

2. Chez la femme :

En l'absence de la TDF, la gonade indifférenciée donnera un ovaire. Et donc un 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 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 se développer 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.

Ainsi les facteurs hormonaux intervenant dans la différenciation sexuelle sont multiples et variés [3].

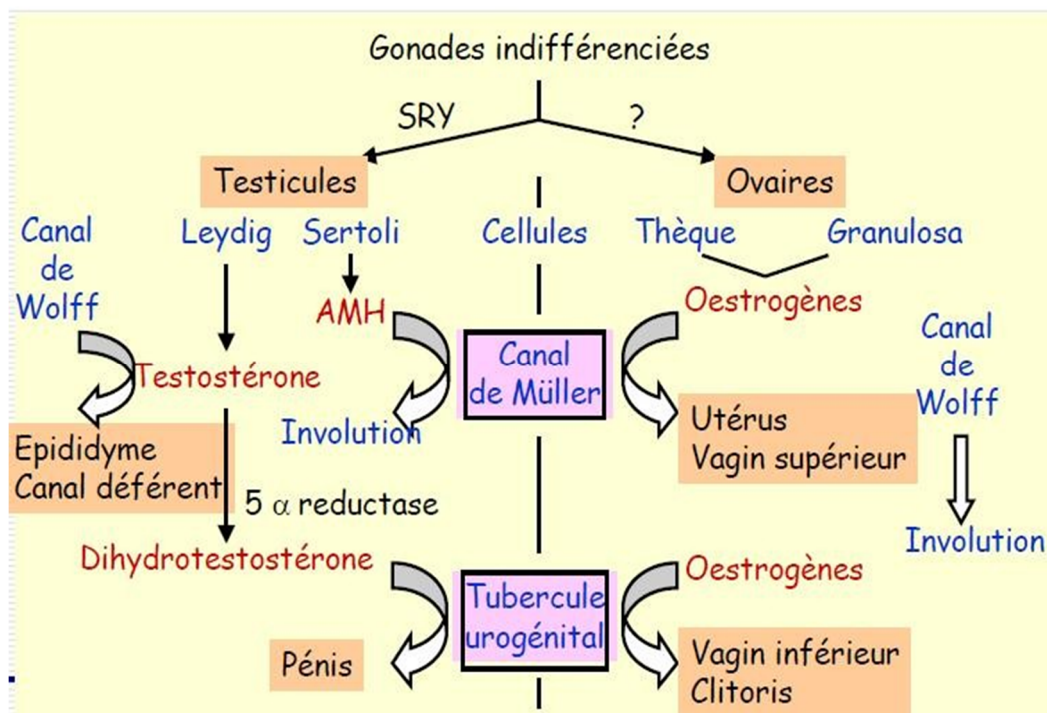


Fig.11 : Facteurs hormonaux contrôlant la différenciation sexuelle [23]

IV. Classification des anomalies de développement 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.1 : Nouvelle nomenclature des anomalies de différenciation sexuelle [17]

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

A. Patients 46,XX (46,XX DSD) : [47]

1. Anomalies du développement gonadique :

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

2. Hyperproduction d'androgènes :

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

B. Patients 46,XY (46,XY DSD) : [47]

1. Anomalies du développement gonadique : dysgénésies gonadiques

- Complète :
 - ✦ Mutation de SRY (15%)
 - ✦ Duplication de Dax-1 (région chromosomique Xp21)
 - ✦ Duplication de Wnt4 (région chromosomique 1p35)
 - ✦ Mutation du gène DMRT1 et 2 (région chromosomique 9p24.3)
 - ✦ Autres gènes (Desert Hedgehog, ...)
- Partielles :
 - ✦ Mutation du gène SF1 (isolée ou associée à une insuffisance surrénale)
 - ✦ Mutation du gène WT1 (anomalies rénales morphologiques et Fonctionnelles) .
 - ✦ Mutation du gène SOX9 (malformations osseuses, RCIU)
 - ✦ 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)
 - ✦ Mutation du récepteur de LH (aplasie des cellules de Leydig)
 - ✦ Mutation de LH (seulement micro pénis)
- Anomalies de la biosynthèse du cholestérol :

- ✦ Déficit en 7-déhydrocholestérol réductase (syndrome SLO)
- Anomalies de la biosynthèse de la testostérone : (testostérone basse)
 - ✦ Hyperplasie lipoïde des surrénales (mutation des gènes StAR et CYP11A)
 - ✦ Déficit en 3 β -HSD de type 2
 - ✦ Déficit en 17 α -hydroxylase/17-20 desmolase (mutation de CYP17)
 - ✦ Déficit en 17 β -HSD de type 3
 - ✦ Déficit en POR (Cytochrome P450 oxydoréductase)
- Anomalies du métabolisme de la testostérone :
 - ✦ Déficit en 5 α réductase de type 2
- Anomalies de l'action des androgènes :
 - ✦ Avec mutation du récepteur aux androgènes :
 - Insensibilité totale aux androgènes (CAIS) : phénotype féminin
 - Insensibilité partielle aux androgènes (PAIS)
 - ✦ 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):

[47]

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

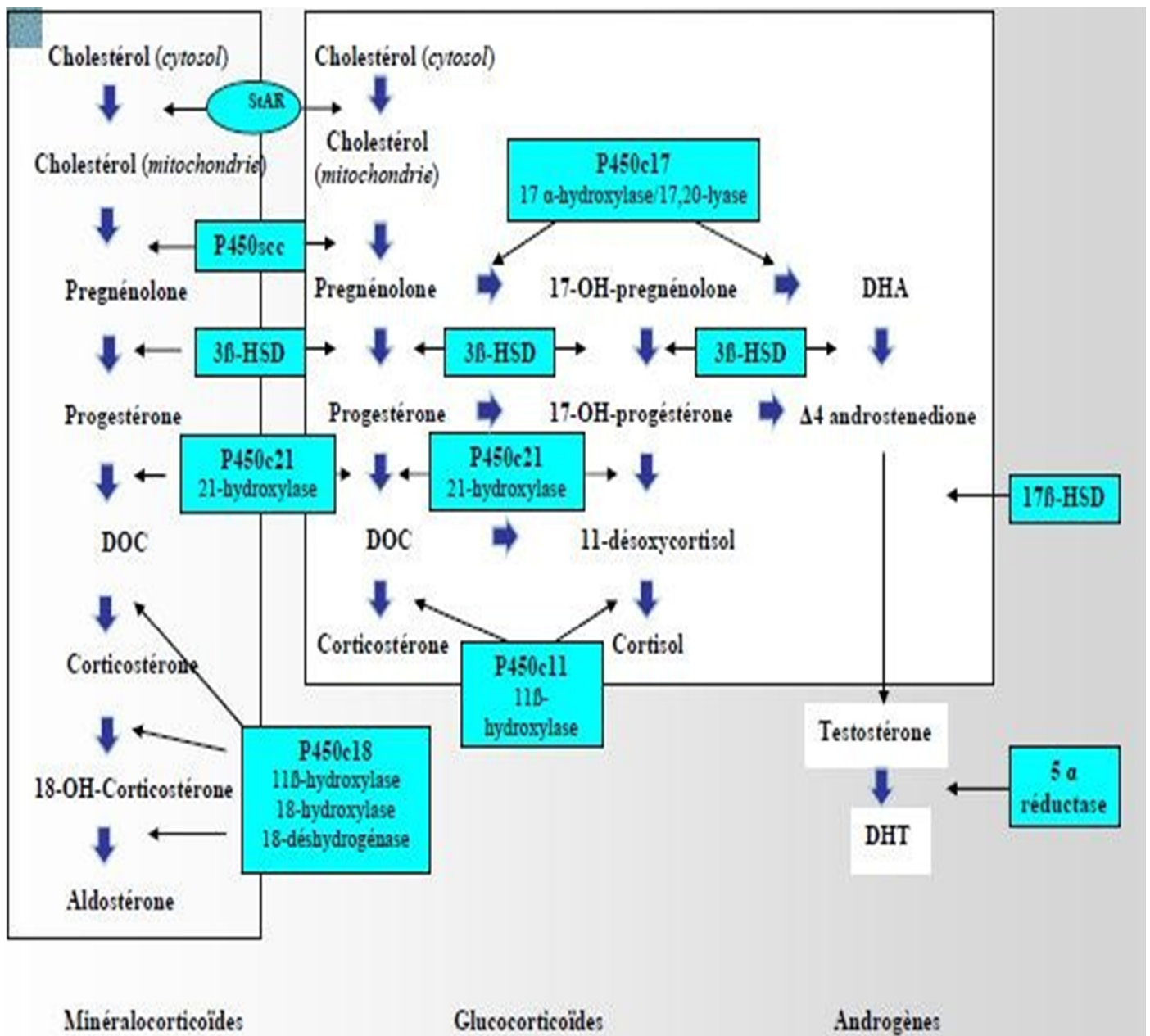


Fig.12 : Les voies métaboliques surrénaliennes et gonadiques de la stéroïdogénèse [24]



Matériels 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 à l'Hôpital d'enfant de rabat, service P2a de 2005 à 2015

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 79 cas d'anomalies de différenciation sexuelle (voir fiche d'exploitation)

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

Afin de faciliter l'exploitation de nos dossiers, nous avons classé nos 79 patients comme suit:

46 XY DSD
46 XX DSD
Anomalies gonosomiques
Ovotestis

- Nous avons adopté comme critères **d'inclusion** : toute anomalies de développement sexuel que ce soit d'un caryotype 46,XX ou 46,XY ou bien même une anomalie gonosomique dont le dossier se trouve au service P2a.

- Et comme critères **d'exclusion** :
 - Tous les dossiers incomplets ou patients vus à titre externe ou hospitalisés dans un autre service.
 - Micro pénis isolé
 - Hypospadias isolé
 - Malformations congénitale des Organes génitaux
- Anomalie développement des canaux Muller
- Utérus cloisonné
- Agénésie
- Utérus unicorne ...etc.

FICHE d'Exploitation DSD

Identité:

Nom et prénom :

Date naissance :

Origine :

Couverture sociale :

N°dossier :

Numéro de téléphone :

Antécédents :

Consanguinité :

Cas similaire dans la famille :

Circonstance de découverte:

Naissance **ou** Petite enfance

Syndrome de perte de sel	<i>Oui</i>	<i>non</i>
Ambiguïté sexuelle	<i>Oui</i>	<i>non</i>
Cryptorchidie	<i>Oui</i>	<i>non</i>
Hypospadias	<i>Oui</i>	<i>non</i>
Autres		

Puberté :

Virilisation chez la fille		
• Hirsutisme	<i>Oui</i>	<i>non</i>
• Clitoridomegalie	<i>Oui</i>	<i>non</i>
• Aménorrhée primaire	<i>Oui</i>	<i>non</i>
• Troubles de règles	<i>Oui</i>	<i>non</i>
Gynécomastie	<i>Oui</i>	<i>non</i>

Examen Clinique à la première consultation :

Poids :

Taille :

Dysmorphie :

Tension artérielle :

Mélanodermie :

oui

non

Organes génitaux externes :

• Bourgeon génital

➤ Longueur :

➤ Diamètre :

• Orifices génitaux

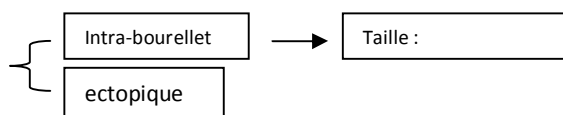
➤ Nombre :

➤ Siège :

• Bourrelets génitaux :

• Gonade :

➤ Siège



• Stade tanner :

Stade	Organes génitaux externe de l'homme	Pilosité faciale de l'homme	Pilosité pubienne de l'homme	Pilosité axillaire	Pilosité pubienne de la femme	Développement mammaire	
1		0					Enfance
2		+					Puberté
3		++					
4		+++					Âge adulte
		++++					

A la puberté :

Phénotype féminin :

Hirsutisme	
Acné	
Hypertrophie clitoridienne	
Développement mammaire	

Phénotype masculin :

OGE	
Gynécomastie	
Pilosité	

Le reste de l'examen :

Bilan hormonal :

➤ Ionogramme :

- Na⁺ :

- K⁺ :

- GAJ :

- Autres :

Cortisolémie 8h :

17Hydroxy progestérone

Desoxycortisol et Composés :

S-Dehydro-andostene-dione :

Activité rénine plasmatique :

Hormone adreno-corticotrope :

➤ en rapport avec hyperplasie surrénalienne :

➤ Hormones sexuelles :

- Testostérone :

- test au Pregnyl:

- AMH :

- DHT :

- Œstrogène :

➤ FSH :

➤ LH :

Caryotype :

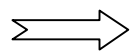
Imageries :

Echographie pelvienne
Echographie scrotale
Genitographie
IRM Pelvienne
Autre

Cœlioscopie :

Diagnostic retenu :

PRISE EN CHARGE PSYCHOLOGIQUE :



Orientation du sexe : F **ou** M

TRAITEMENT :

- Traitement hormonal substitutif :
- Traitement chirurgical :

<i>Genitoplastie masculine</i>	
<i>Genitoplastie féminine</i>	
<i>Ablation des gonades</i>	
<i>Hystérectomie</i>	

- Substitution oestro-progestatif à l'âge pubertaire :
- Substitution par androgène :

SUIVI EVOLUTIF : APRES TRAITEMENT

- TA :
- Poids : Taille :
- OGE :
- Bilan biologique :
- Etat psychique :

CONSEIL GENETIQUE :



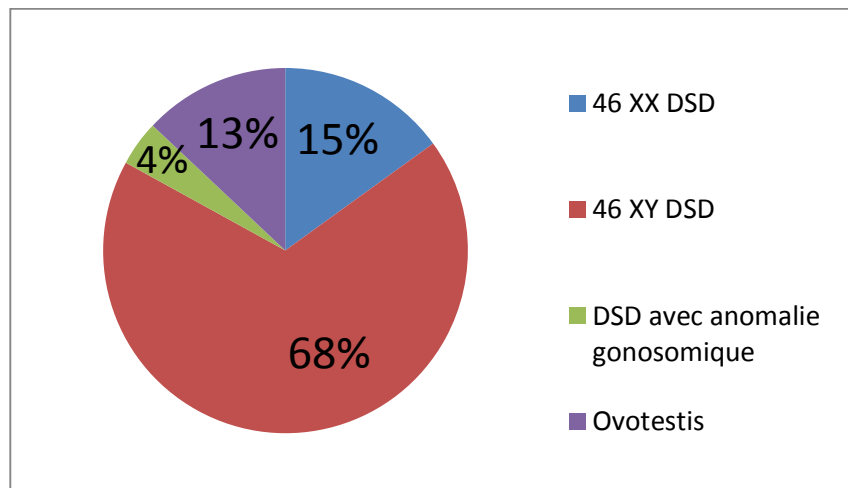
Résultats

A. Résultat général

1. Fréquence:

Nous avons opté à classer notre série d'étude de 79 cas en 4 catégories d'anomalies de différenciation Sexuelle afin de faciliter l'exploitation :

- 46 XX DSD qui représente 15 % des cas
- 46 XY DSD qui représente 68 % des cas
- DSD avec une anomalie gonosomique et donc 4 % des cas
- Ovotestis et qui représente 13 % des cas



2. L'âge de diagnostic

L'âge global de diagnostic dans notre série de cas varie de j1 à 15 ans.

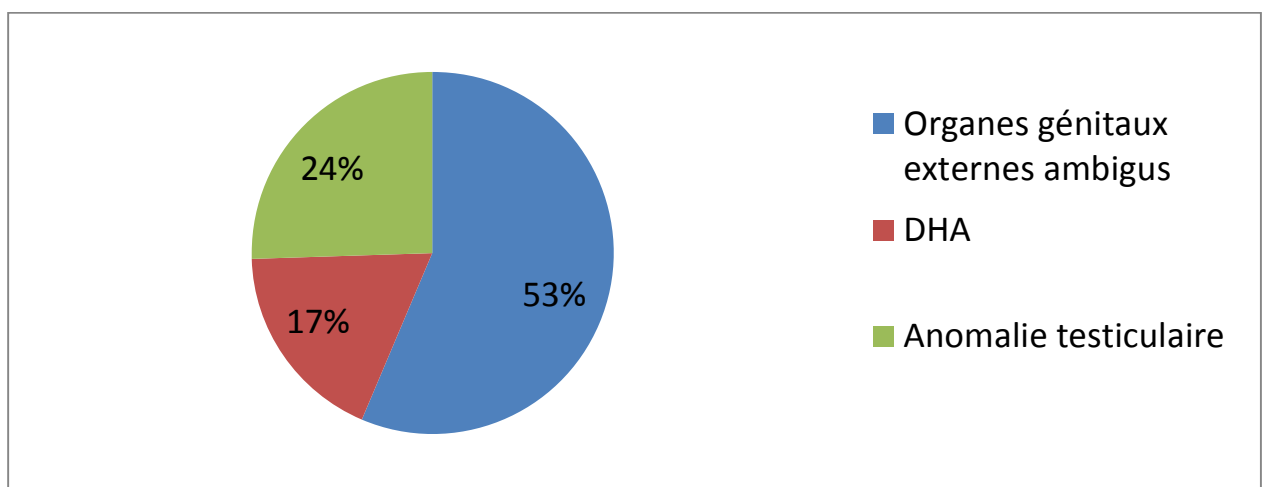
On a classé nos patients en 2 catégories comme dans des études semblables:

- Groupe diagnostiqué avant l'âge de deux mois et qui constitue 69%
- Groupe diagnostiqué au-delà de l'âge de deux mois ce qui constitue 31%

3. Le motif d'hospitalisation :

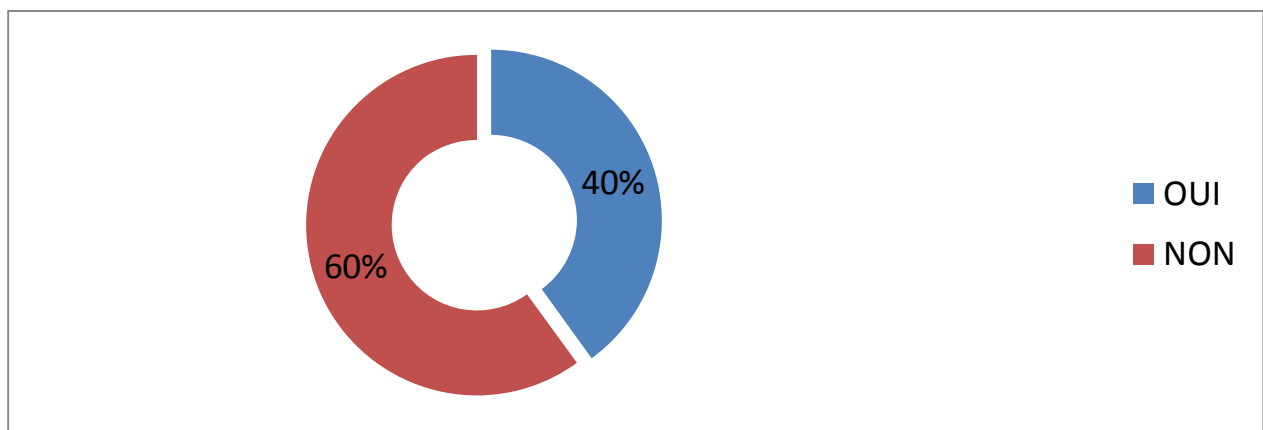
Les motifs d'hospitalisation les plus retrouvés étaient

- Des organes génitaux externes ambigus chez 42 cas soit 53%
- une déshydratation chez 13 patients constituant ainsi 17% des cas de notre série.
- Des anomalies testiculaire (Cryptorchidie ou ectopie testiculaire) chez 19 patients soit 24 % des cas de notre série d'étude.



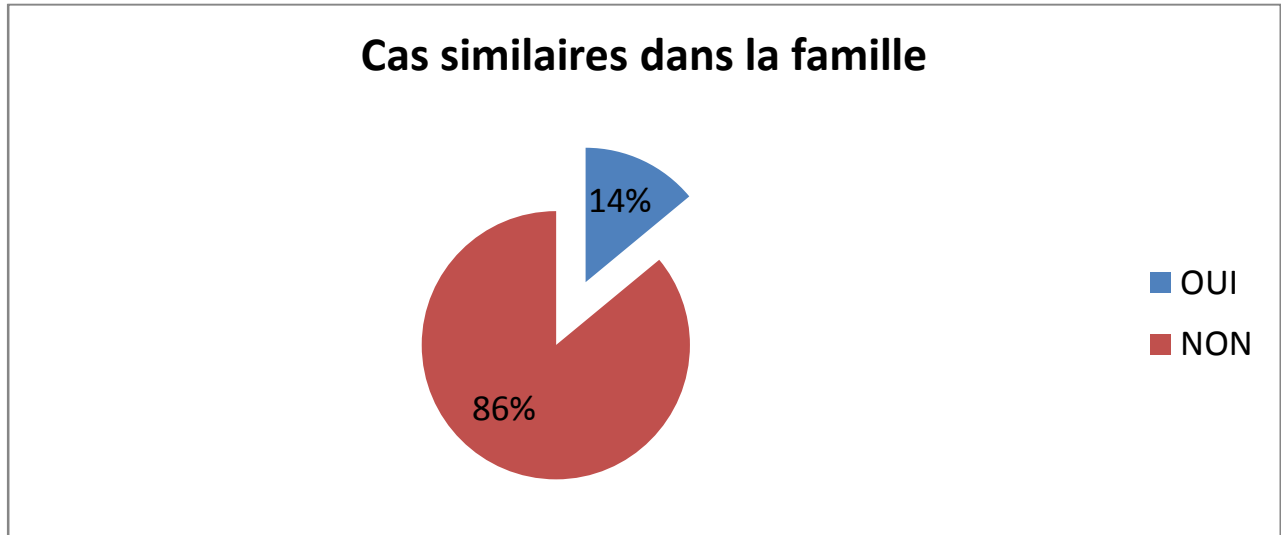
4. Les antécédents :

- Consanguinité : 31 cas soit 40% de nos patients étaient consanguin.



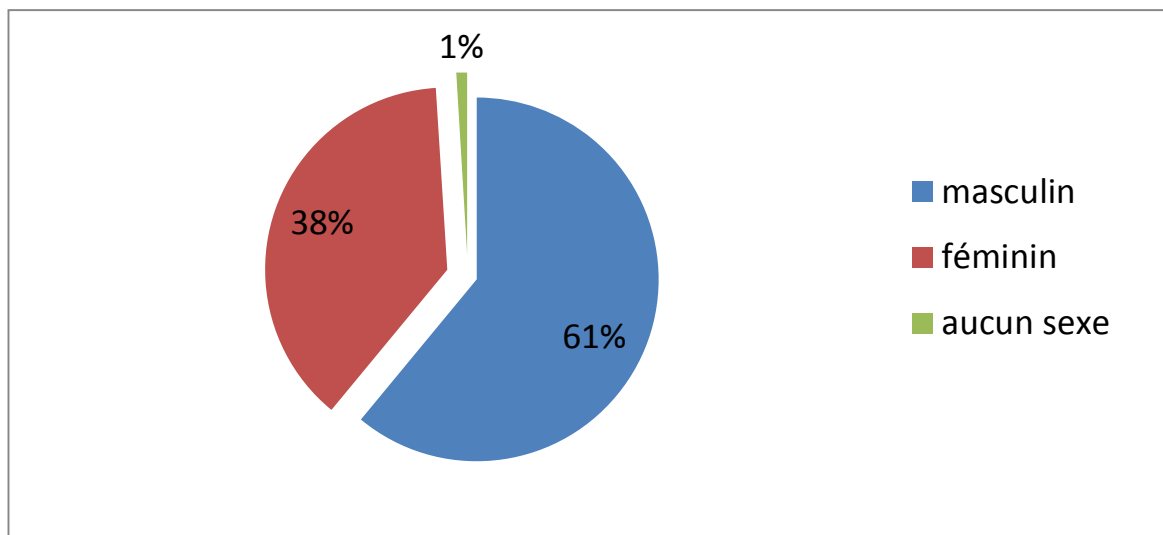
• Cas similaires dans la famille :

11 patients ont rapportés la présence de cas similaire dans la famille ce qui constitue 14% des cas de notre série.



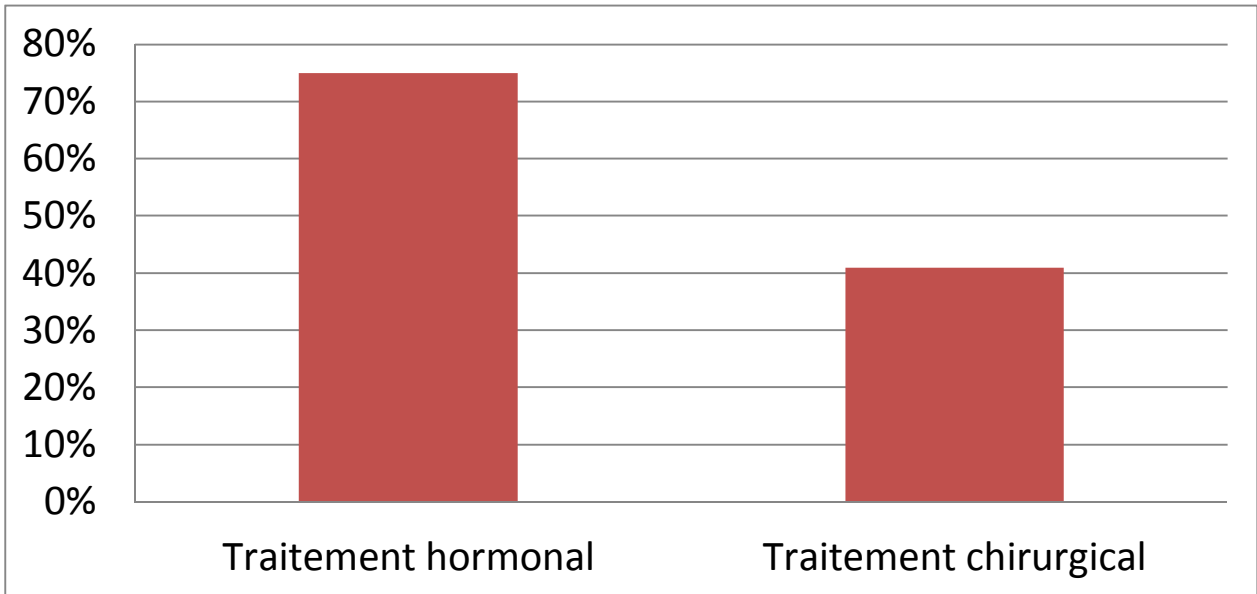
5. Le sexe :

Dans notre série de cas, 49 de nos patients ont été décrit masculin a la naissance alors que 30 cas ont été décrit féminin.



6. Le traitement :

Le traitement hormonal a été instauré chez 59 patients soit 75 % des cas de notre série, alors que pour le traitement chirurgical, seulement 41% des cas en ont bénéficié.

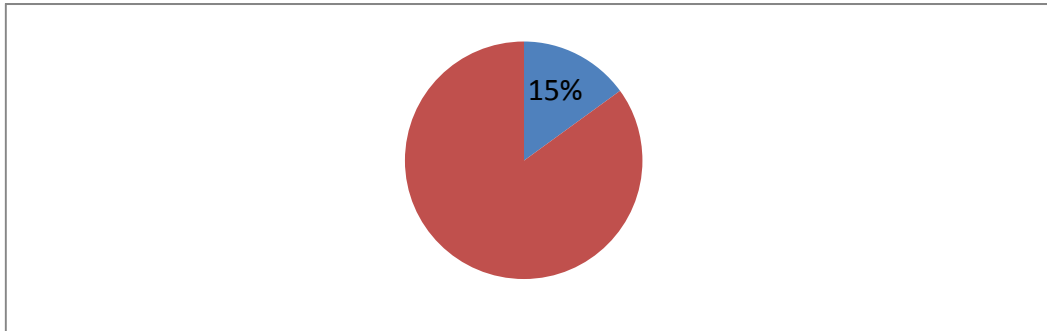


B. Résultats spécifiques

1. Les anomalies 46,XX DSD

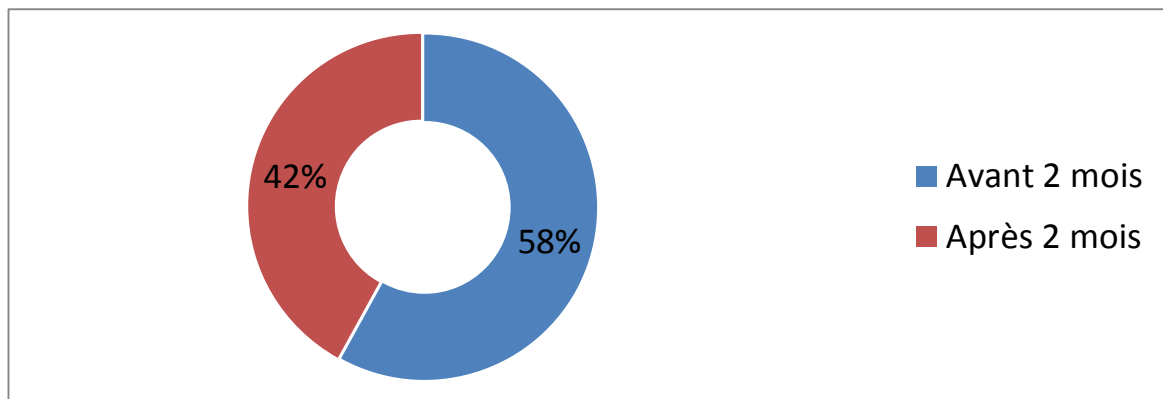
a. La Fréquence:

12 patients parmi les 79 Cas présentent une anomalies 46, XX DSD soit 15% des patients de notre série d'étude .



b. Age de diagnostic

Le diagnostic s'est fait avant l'âge de 2 mois dans 7 cas sur ces 12 patients 46, XX DSD soit l'équivalent de 58% et après l'âge de 2 mois dans 5 cas sur 12 soit un taux de 42%.



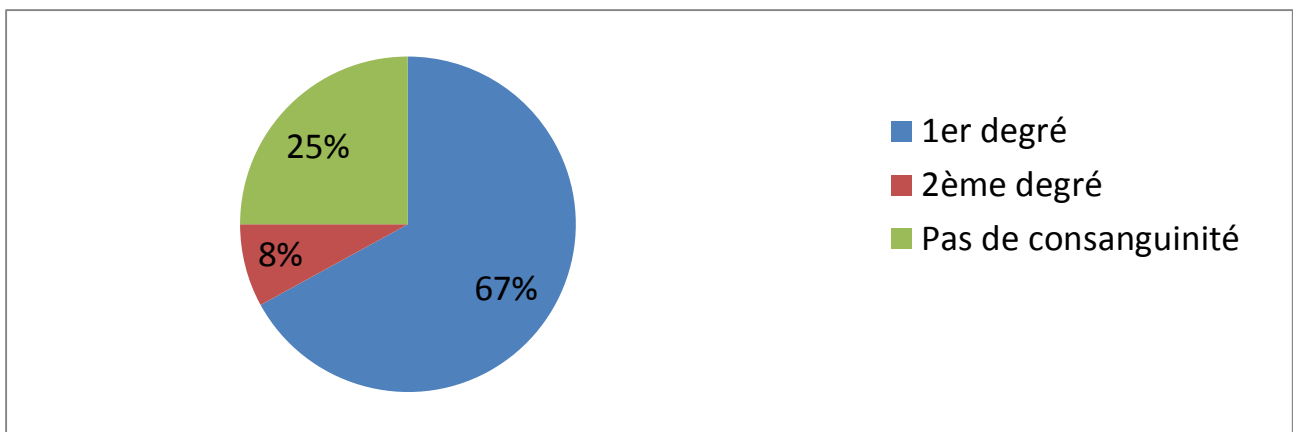
c. Le motif d'hospitalisation :

Tableau 2. Résultats des motifs d'hospitalisation DSD 46XX

<i>Clinique</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage</i>
Syndrome de perte de sel et ambiguïté sexuelle	3	25%
Ambiguïté sexuelle isolée	3	25%
Syndrome perte de sel isolé	4	33%
Autres (hypospadias, ectopie testiculaire, virilisme ...)	2	17%

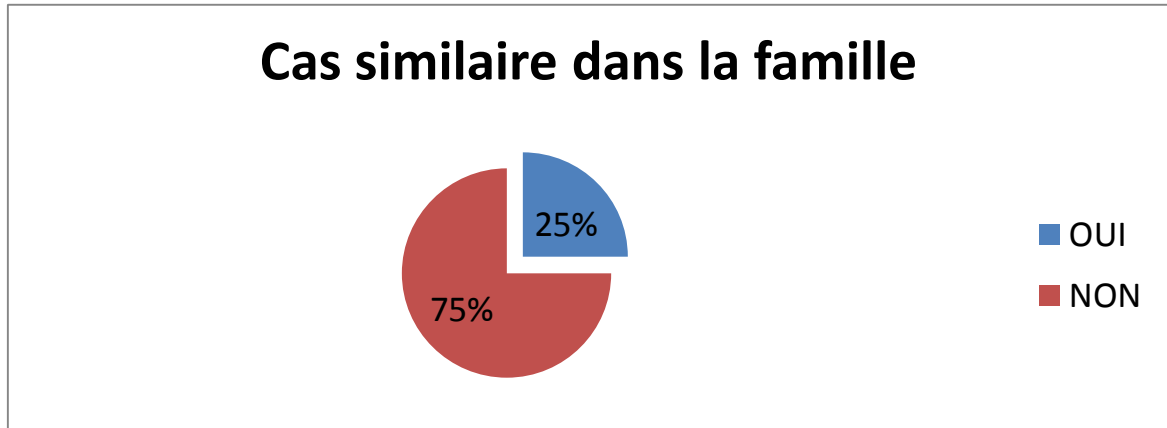
d. Les antécédents :

- Consanguinité : 8 patients parmi les 12 cas classés 46, XX DSD sont de parents consanguins (premier degré). Une consanguinité de 2eme degré a été décrite dans un cas seulement.
- Grossesses suivies dans 8 cas parmi les 12 patients ayant une anomalie 46 , XX DSD et non suivies dans 4 cas



- 7 cas de déshydratation à la naissance

- Cas Similaires dans la famille : 3 patients DSD ont des cas similaires dans la famille (chez 2 cas des frères et chez un cas une cousine) soit 25% des cas classés 46,XX



e. L'examen Clinique

Tableau 3. Résultats de l'examen clinique chez les patients DSD 46XX

<i>Clinique</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>DHA</i>	6 cas	50%
<i>Mélanodermie</i>	1 cas	8,5%
<i>DSD</i>	4 cas	33%
<i>Hypospadias</i>	1 cas	8,5%

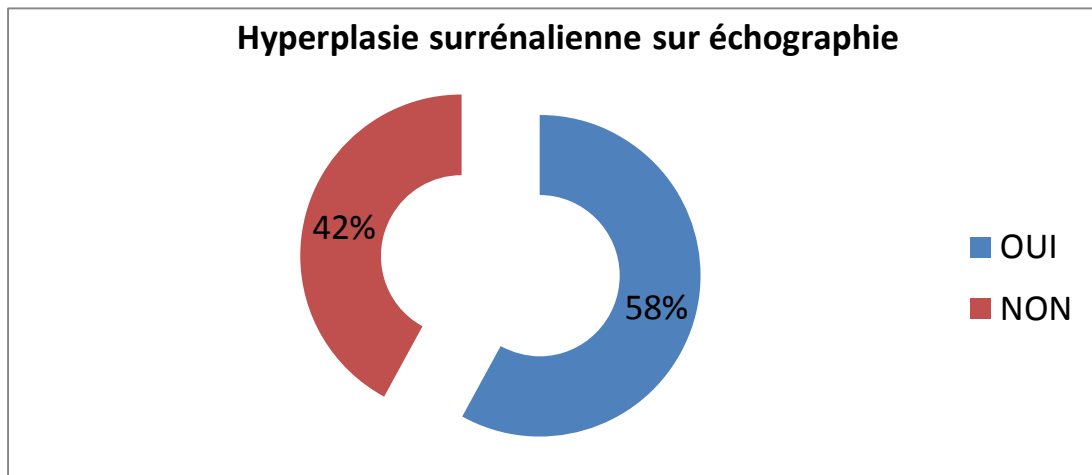
f. Examens paracliniques

- Anomalie à l'ionogramme :

Dans notre série parmi les 12 cas 46,XX DSD , 5 patients ont présenté une hyponatrémie isolé et 3 patients ont présenté une hyperkaliémie, la 17OH progesterone était dosé chez 8 patients , revenue élevé chez tous .

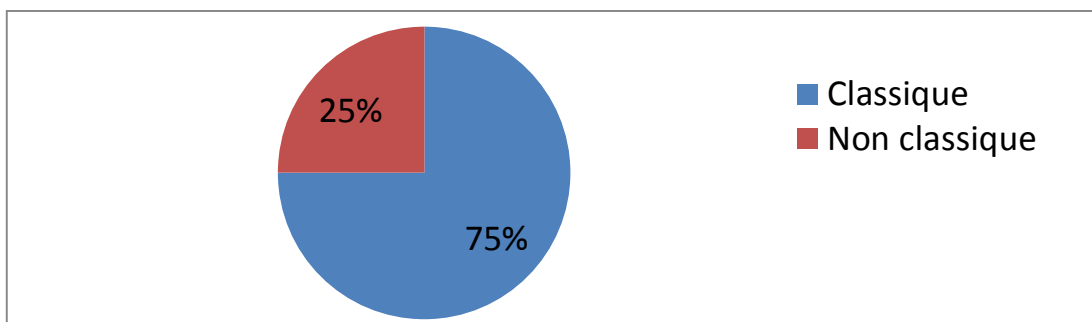
- On note la présence d'hyperplasie surrénalienne sur échographie :

Dans 7 cas parmi les 12 cas classés 46XX,DSD soit 58% et son absence dans 5 cas soit 42%.



g. Le diagnostic retenu

Hyperplasie congénitale de la surrénale forme classique dans 9 cas sur 12 soit 75% (déficit enzymatique sévère et début néonatal), tandis que la forme non classique (à début tardif et présenteront seulement des signes de virilisation à la puberté) a été retrouvée dans 3 cas parmi les 12 patients soit 25%



h. Sexe:

Tableau 4. Le sexe initial et d'assignation chez les patients DSD 46XX

	Initial	Assignation
Masculin	5 cas	3 cas
Féminin	6 cas	9 cas
Indeterminé	1 cas	—

Dans notre série, 6 cas ont été décrits comme étant des filles sur acte de la naissance soit 50% des cas 46 XX DSD de notre série, et 5 ont été identifiés comme étant des garçons à la naissance soit 44 % des cas 46 XX DSD de notre série (dont deux qui vont subir un changement de sexe après décision multidisciplinaire) et un cas de sexe indéfinie.

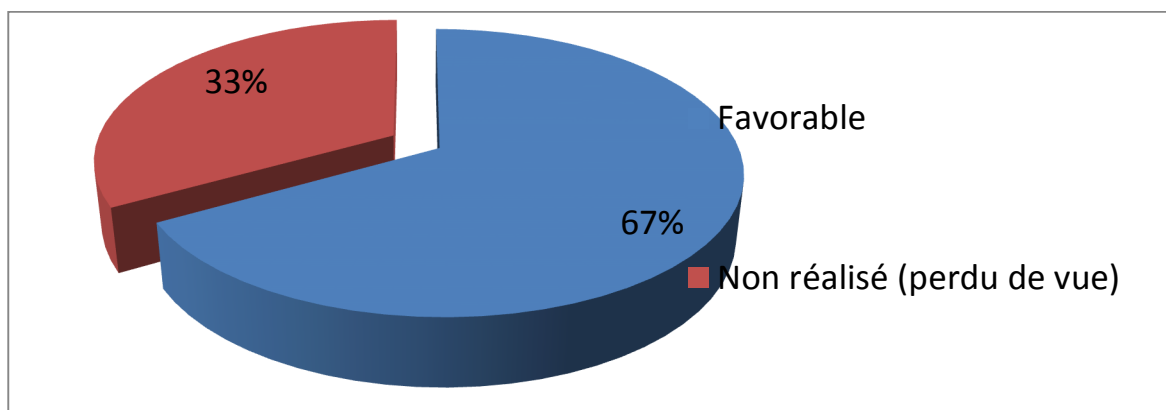
Et donc on aura 9 filles (soit 75 % de nos patients 46,XX DSD) et 3 garçon soit 25% de nos patients 46,XX DSD .

i. Traitement

Un traitement hormonal à base d'hydrocortisone a été instauré chez tous les patients, tandis que le traitement chirurgical a été instauré chez 9 cas parmi les 12 cas classés 46,XX DSD de notre série, soit 33% des cas (6 cas de genitoplastie féminine, un cas de genitoplastie masculine et 2 cas de clitoridectomie isolées) .

j. Evolution :

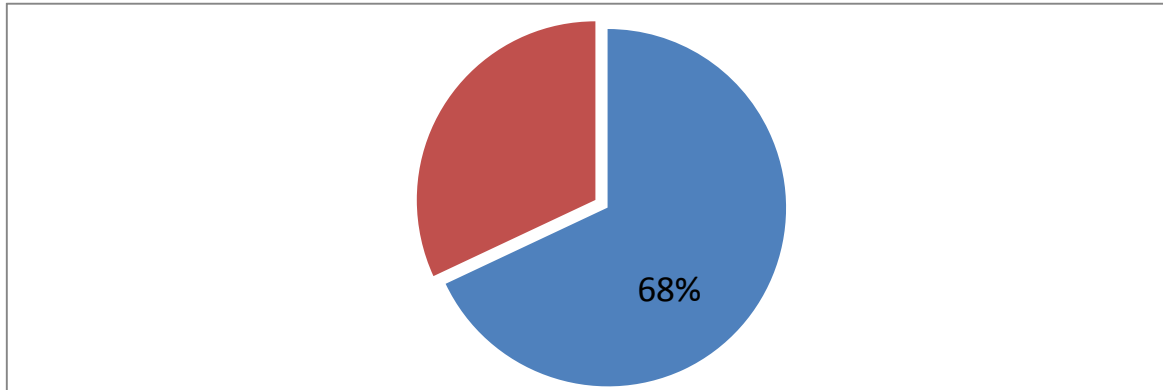
Parmi nos 12 patients classés 46,XX DSD , 66,6% ont bénéficié d'un suivie post thérapeutique , et leurs résultats étaient satisfaisant , le reste des patients ont été perdu de vue .



2. Les anomalies 46 XY DSD

a. La Fréquence

Parmi les 79 cas de patients étudiés dans notre série, 54 ont été diagnostiqués et classés 46,XY DSD soit 68% des patients.

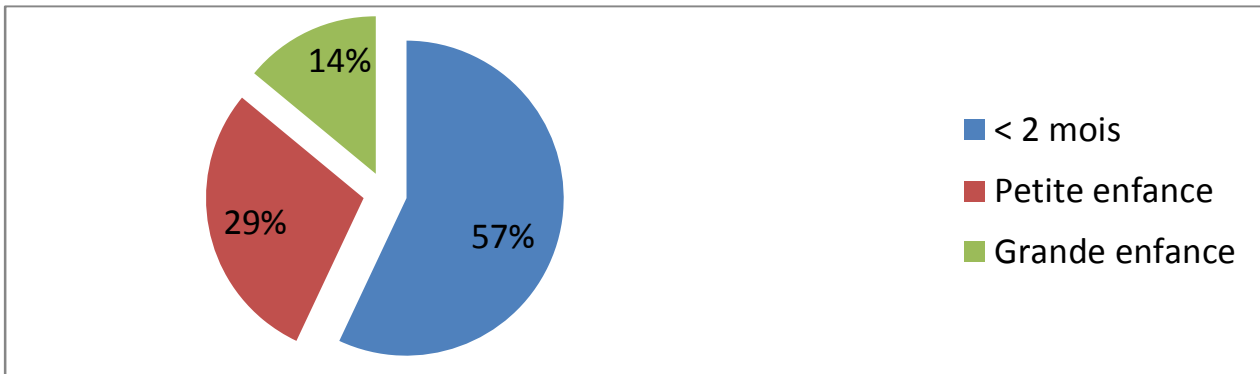


b. Age de diagnostic

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

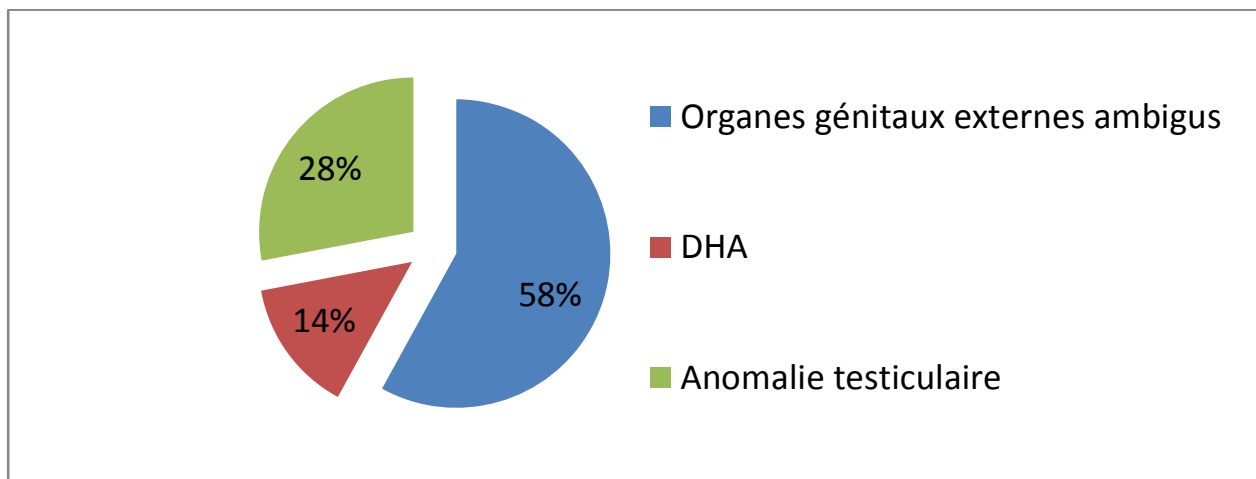
Le pourcentage des patients diagnostiqués dans les trois premières semaines après la naissance était de 57% alors que le pourcentage de patients diagnostiqués au cours de la petite enfance (jusqu'à l'âge de 6 ans) était de 29%.

Et enfin le pourcentage de patients diagnostiqués au cours de la grande enfance était de 14%



c. motif d'hospitalisation

Le motif d'hospitalisation chez 58% des cas classés 46,XY DSD était des Organes génitaux externes ambigus . Une DHA chez 14% des cas et une anomalie testiculaire (Cryptorchidie ou ectopie testiculaire) chez 28%.



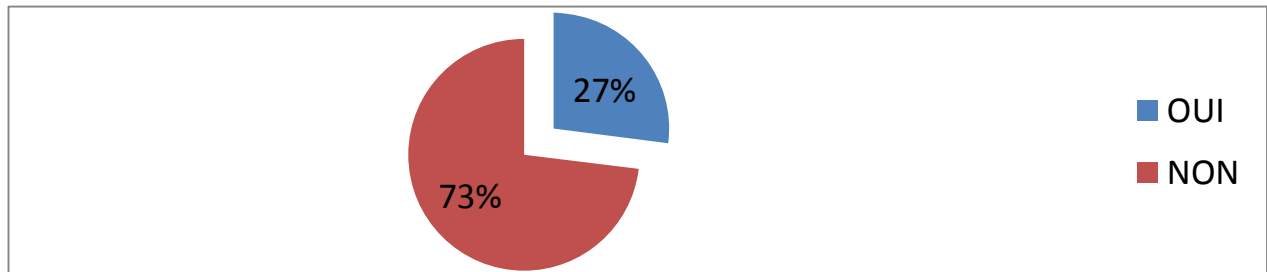
d. Les antécédents

- Cas similaires dans la famille :

8 des cas ayant été diagnostiqués et classés 46, XY DSD ont un ou plusieurs cas similaires dans la famille dont 5 non documentés soit 15% des patients classés 46,XY DSD.

- Consanguinité parentale de 1er degré :

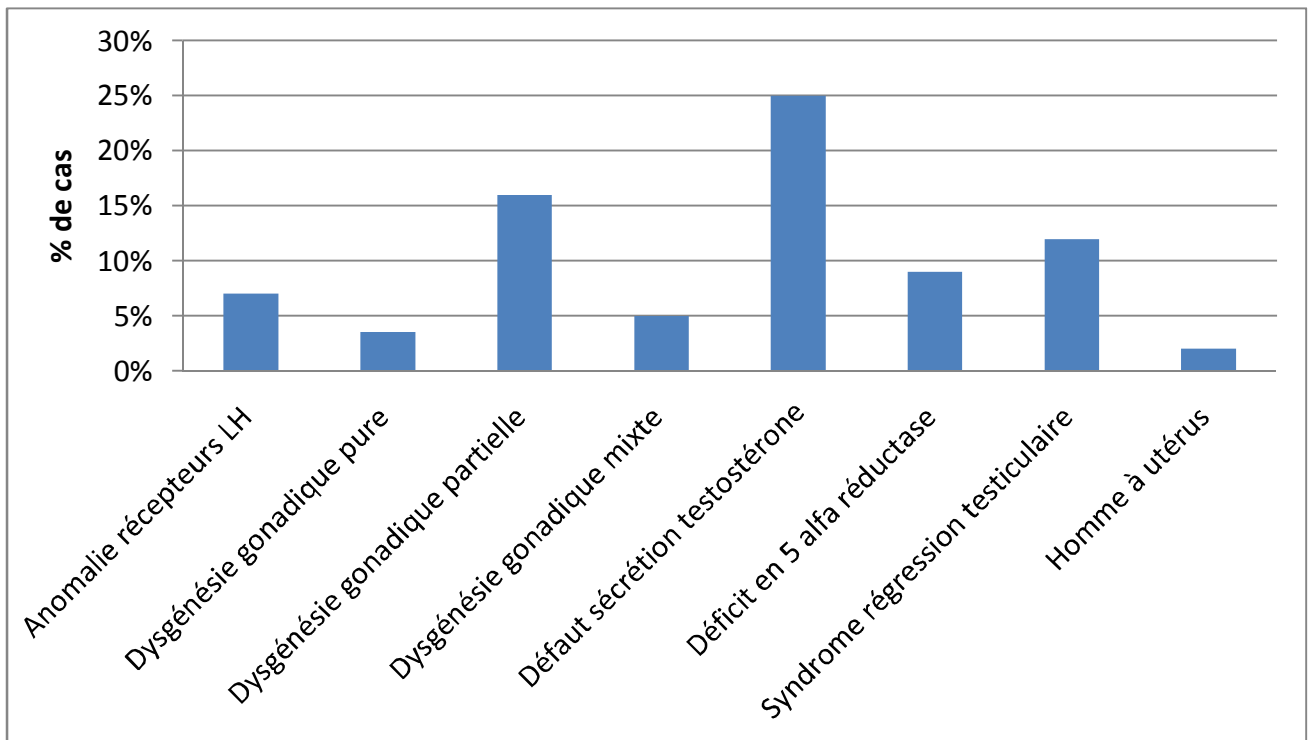
Parmi les 54 cas classés 46,XY DSD , une consanguinité parentale de 1^{er} degré a été retrouvée dans 15 cas soit 27% des patients de notre série .



e. Le diagnostic retenu :

Le diagnostic étiologique est posé dans 83% des patients classés 46,XY DSD (45 cas) :

- Anomalie des récepteurs LH : 4 cas soit 7%
- Dysgénésie gonadique pure : 2 cas soit 3,5%
- Dysgénésie gonadique partielle : 9 cas soit 16%
- Dysgénésie gonadique mixte : 3 cas soit 5%
- Défaut de sécrétion de la testostérone : 14 cas soit 25%
- Déficit en 5 alfa réductase : 6 cas soit 9%
- Syndrome de régression testiculaire : 7 cas soit 12 %
- Homme à utérus : 1 cas soit 2%



f. Le sexe initial :

On retrouve que 80% de ces 54 cas classés 46,XY DSD ont été décrit masculins sur l'acte de naissance (43 patients) alors que seulement 20% ont été décrit féminins (11 cas).

g. Le sexe d'assignation:

85% de ces 54 cas ont été assigné au sexe masculin (soit 46 cas) , alors que seulement 15% de sexe féminin (8 cas).

Tableau 5. Sexe initial et d'assignation chez les patients DSD 46XY

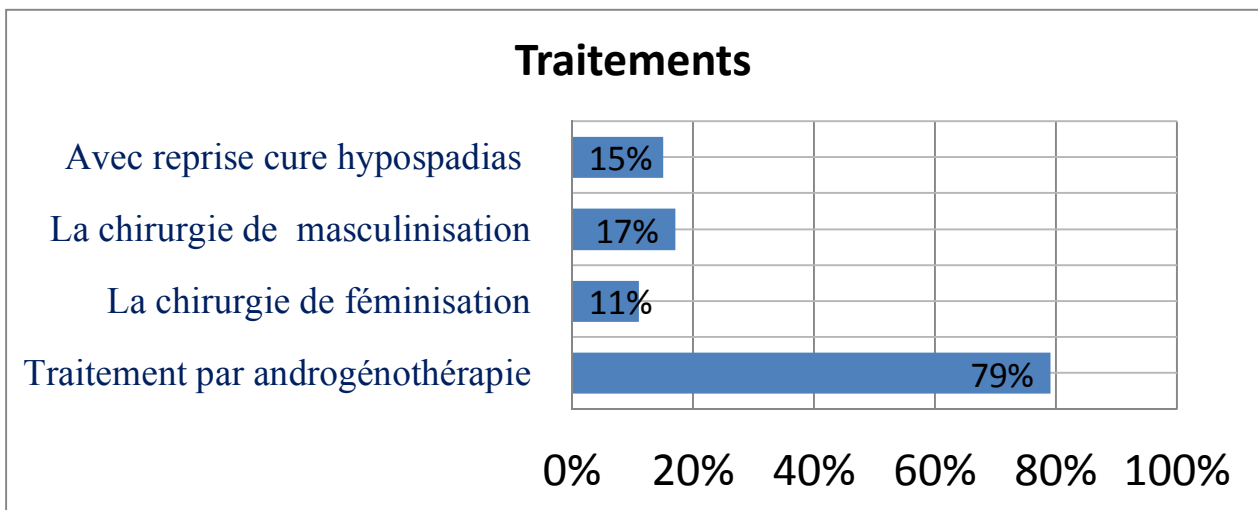
	Initial	Assignation
<i>Masculin</i>	80%	85%
<i>Féminin</i>	20%	15%

h. Traitement

Le traitement par androgénotherapie a été instauré dans 79% des cas des patients 46,XY DSD.

La chirurgie de féminisation a été réalisée dans 6 cas parmi les 54 patients classés 46,XY DSD soit 11%.

La chirurgie de masculinisation a été réalisé dans 9 cas parmi les 54 patients classés 46,XY DSD soit 17% ; et une cure d'hypospadias dans 8 cas soit 15% des patients.



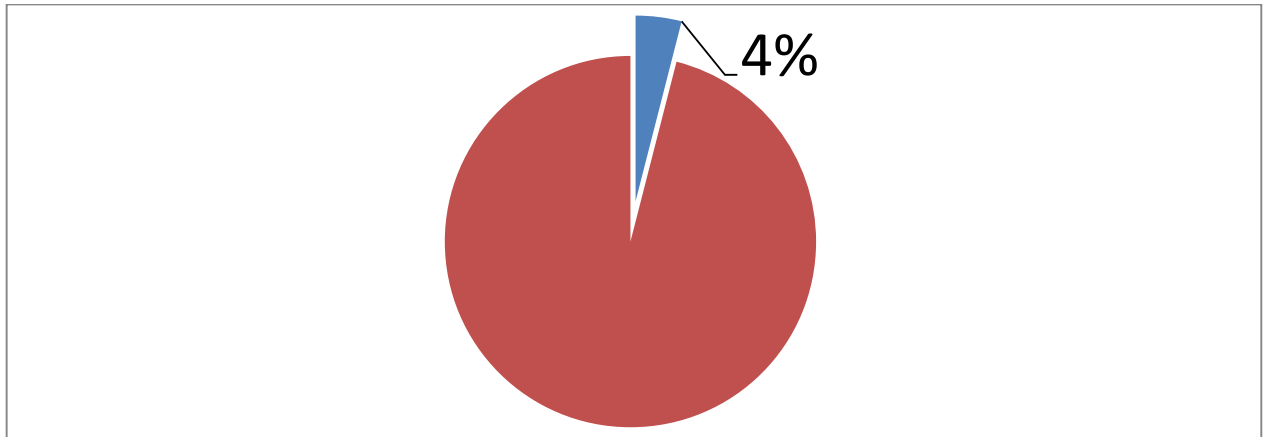
i. Evolution :

- Le suivi a été Réalisé : (examen psychique et physique) chez 48% des cas , tous favorable
- Suivi non réalisé (perdu de vue) chez 52% des ca

3. DSD en rapport avec des Les anomalies gonosomiques :

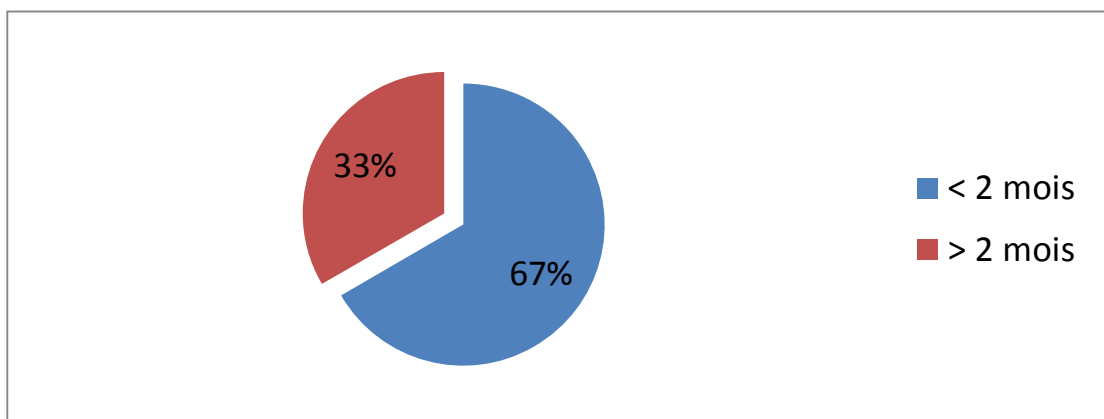
a. La Fréquence:

Parmi les 79 cas dans notre série seulement 3 cas ont été diagnostiqués et classés «DSD en rapport avec anomalie gonosomique» soit 4 %



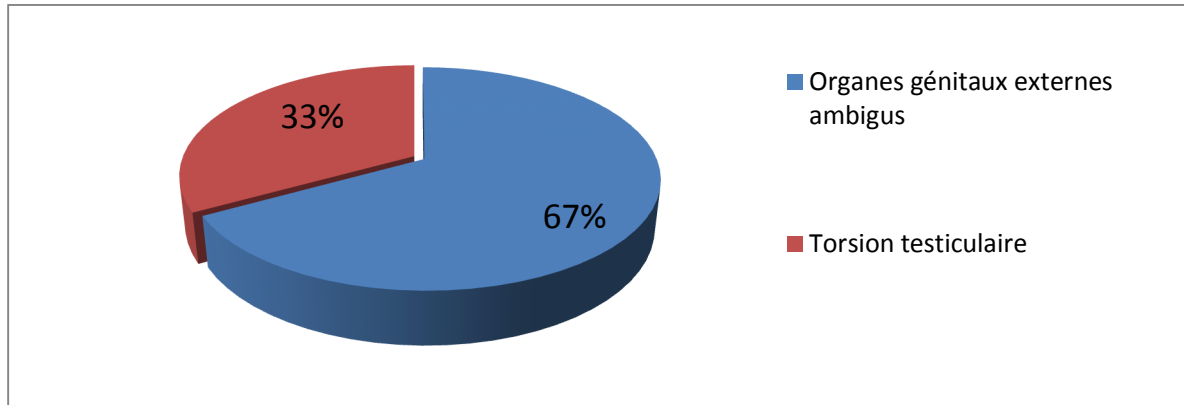
b. Age de diagnostic

Le taux de patients diagnostiqués avant l'âge de 2 mois parmi ces 3 cas correspond à 66,67% alors que seul un cas a été diagnostiqué au-delà de l'âge de 2 mois soit 33,34% des cas de cette classe.



c. Motif d'hospitalisation

Le motif d'hospitalisation était des Organes génitaux externes ambigus chez 66% des cas ayant été classé DSD sur anomalie des gonosomes , et une torsion testiculaire chez 33% .



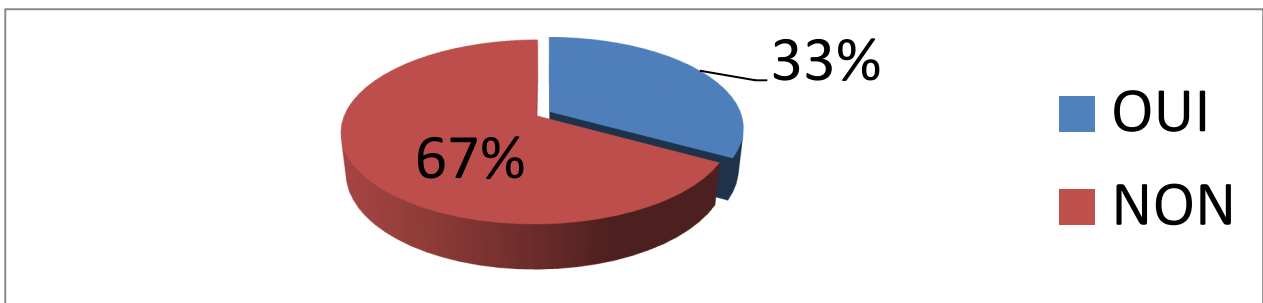
d. Les antécédents :

➤ Cas similaires dans la famille :

Aucun cas similaire n'a été rapporté dans les familles d'aucun de nos 3 patients.

➤ Consanguinité des parents :

Dans notre série, parmi les 3 cas classés DSD avec anomalies des gonosomes, une consanguinité parentale de 1^{er} degré a été retrouvée dans 1 cas soit 33%.



e. Examen Clinique :

Tableau 6. : Résultats de l'examen clinique chez nos patients DSD avec une anomalies gonosomique

<u>Examen Clinique</u>	<u>Résultats</u>
<u>Bourgeon genital</u>	Micro pénis chez tous les patients (la taille variait entre 1 et 4 cm)
<u>Bourrelets génitaux</u>	Striés (type masculin) : 1 patients soit 33% Lisses (type féminin) : 2 patients soit 66%
<u>Hypospadias</u>	Un patient parmi les trois cas soit 33%
<u>Gonades palpable</u>	Un patient parmi les trois cas soit 33%

f. Examens paracliniques

➤ Bilan sanguin :

Tableau 7. : Résultats de l'examen para clinique chez nos patients DSD avec anomalie gonosomique

<i>Dosage</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage</i>
Testostérone et AMH	basse dans 2 cas parmi les 3	66%
FSH et LH	normales dans 2 cas et élevées dans un seul cas	66% 34%
Oestrogene	Basse dans 1 seul cas	33%

➤ Caryotypes

Parmi les 3 cas de patients classés DSD sur anomalie gonosomique on a retrouvé 1 cas 46XY/47XXY soit 33,33%, 1 cas 46XX/47XXY soit 33,33% et enfin 1 cas 45X0 avec t(13,14) soit 33,33%.

g. Le diagnostic retenu :

Le diagnostic retenu chez ces patients était une dysgénésie gonadique de type Klinefelter chez 66% des cas DSD avec anomalies gonosomique et une dysgénésie gonadique de type Turner chez 34% des cas .

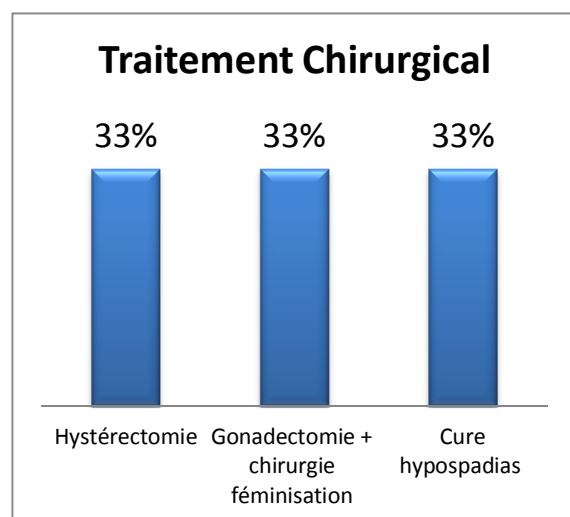
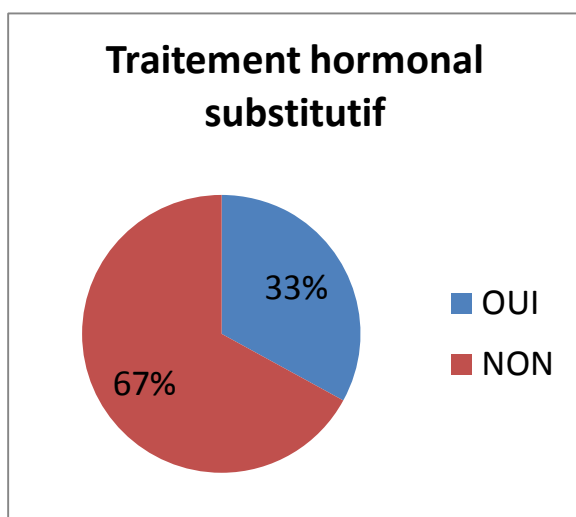
h. Sexe

Parmi ces 3 patients classés « DSD sur anomalie gonosomique» , on a retrouvé 2 cas de sexe masculin soit 66% et un cas de sexe féminin soit 34% des patients de notre série .

i. Traitement

Tableau 8. : Résultats du traitement chez nos patients DSD avec anomalie gonosomique

<i>Traitement</i>	<i>Type</i>	<i>Pourcentage</i>
Traitement Chirurgical	• Hystérectomie	33%
	• chirurgie féminisation et gonadectomie	33%
	• cure d'hypospadias	33%
Traitement hormonal substitutif	Androtardyl	33%



j. Evolution :

Tableau 9. : Résultats évolution chez nos patients DSD avec anomalie gonosomique

	Résultat	Pourcentage
Poid , taille	allant de -1 DS à +1 DS	100%
Examen des OGE	Stagnant stade S1 , P1	66% des cas
	Evolution favorable	34% des cas

DS : Dérivation standard

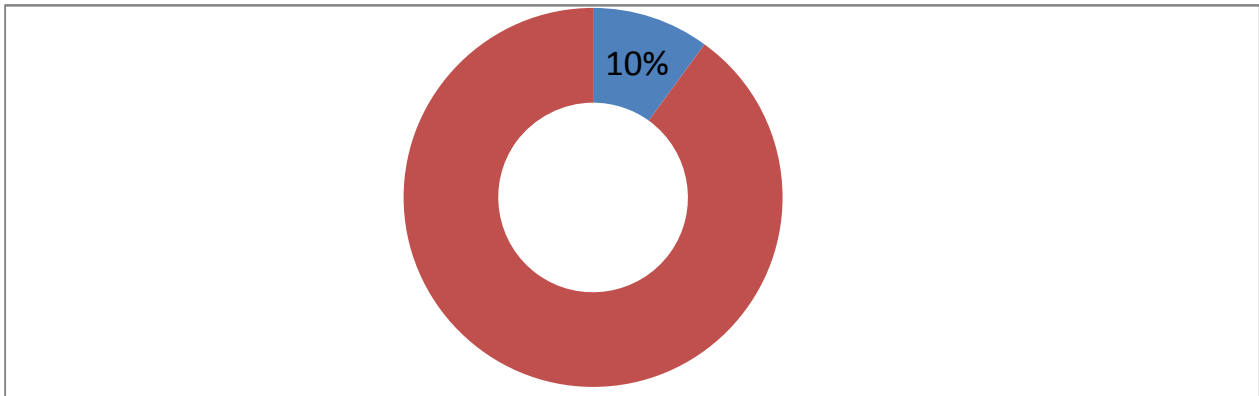
S : Sein

P : pilosité pubienn

4. Ovotestis

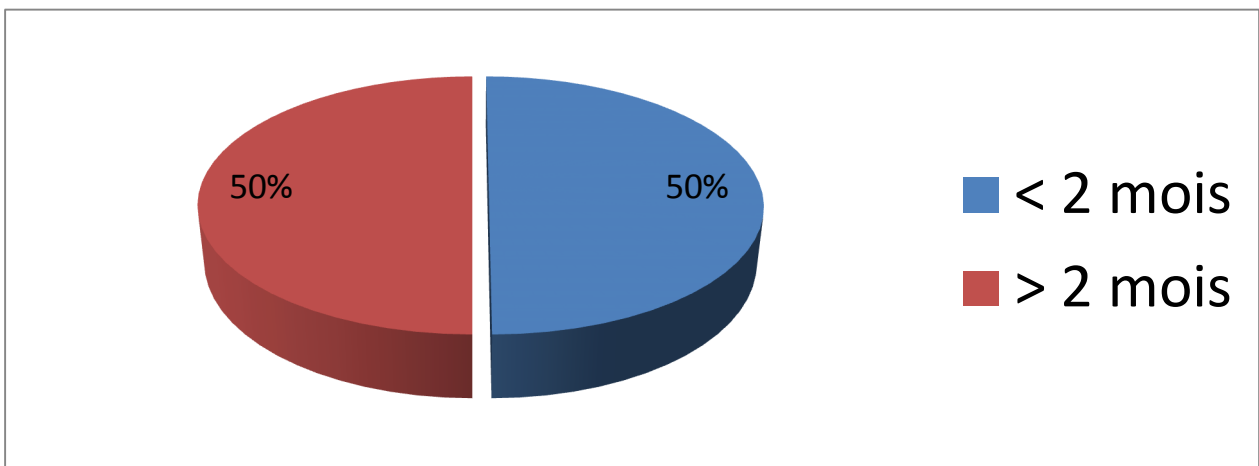
a. La Fréquence:

Parmi les 79 cas de patients étudiés dans notre série seulement 8 cas ont été diagnostiqués et classés DSD ovotestis soit 10 %.



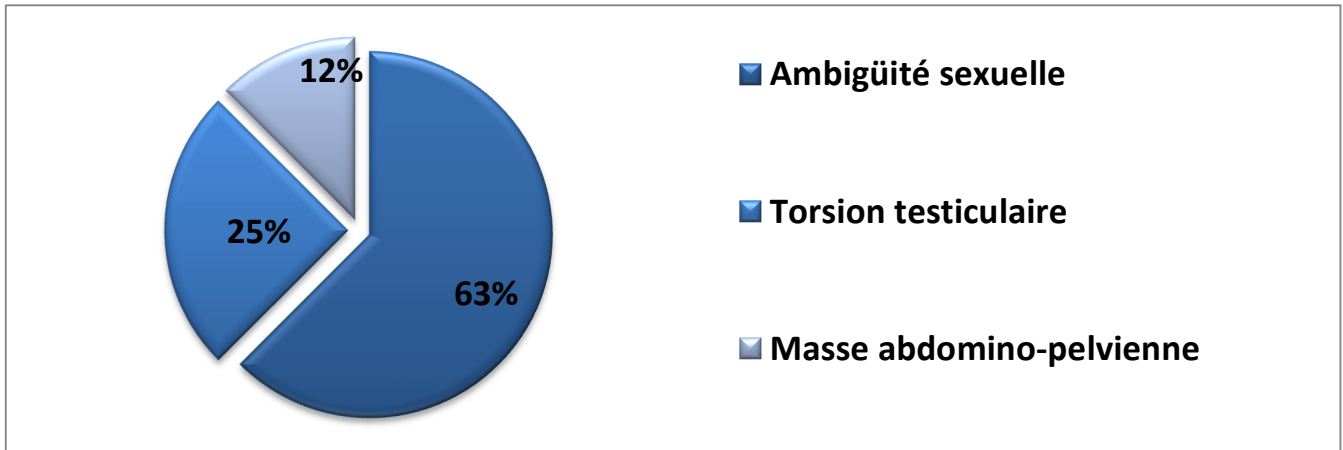
b. Age de diagnostic

parmi ces 8 cas DSD Ovotestis, les patients diagnostiqués avant l'âge de 2 mois constituent 50% alors que les cas diagnostiqués au-delà de l'âge de 2 mois étaient autour de 50% .



c. Motif d'hospitalisation

Parmi les 8 cas de DSD ovotestis dans notre série, l'ambiguïté sexuelle a constitué le principal motif de consultation chez près de 62,5% des cas, suivie par la torsion testiculaire 25% des cas et enfin un cas découvert à la suite d'une masse abdomino-pelvienne soit 12,5% de ces 8 cas.



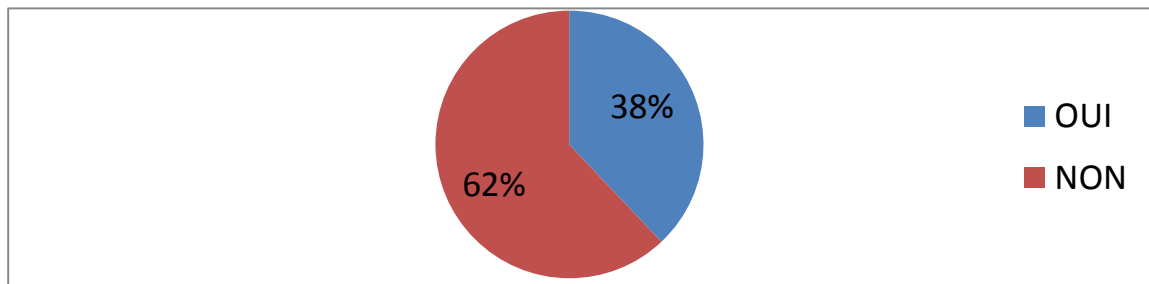
d. Les Antécédents

- Malformations néonatales associées:

Un seul cas parmi les patients de notre série classé ovotestis a présenté une tétralogie de Fallot soit 12,5%.

- Consanguinité:

Dans notre série parmi une consanguinité parentale de 1^{er} degré a été retrouvée chez 38% des 8 cas classés DSD ovotestis.



- Cas similaires dans la famille :

On note l'absence de cas similaires dans les familles de nos 8 patients classés DSD ovotestis.

e. Examen clinique :

A l'examen clinique on note la présence d'un cas de melanodermie soit 12,5% de nos patients et 3 cas d'hypospadias représentant ainsi 37,5% des patients classés Ovotestis dans notre série d'étude

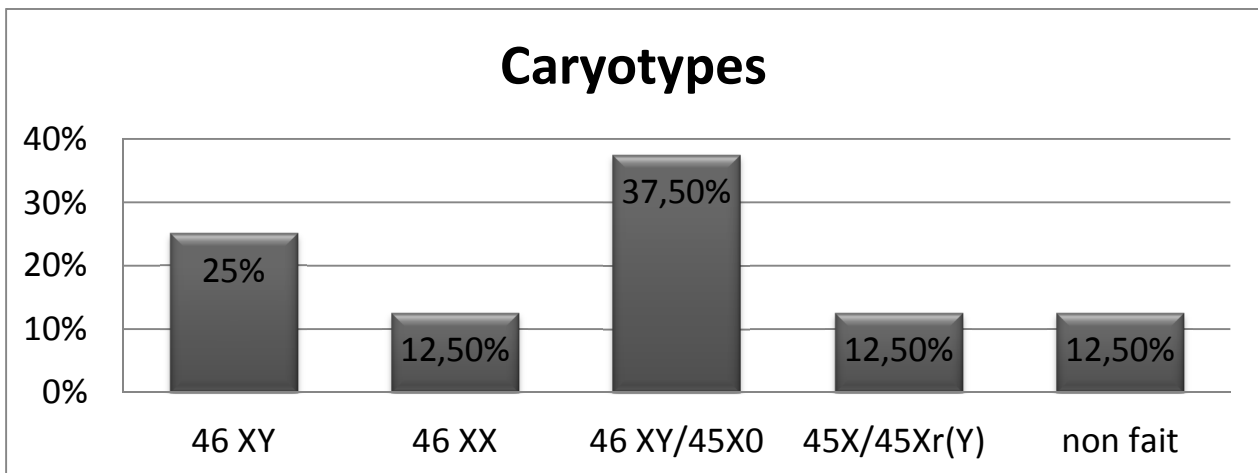
En ce qui concerne les bourrelets génitaux on a retrouvé des bourrelets de type scrotal dans 25% des cas, vulvaire dans 25%, intermédiaire dans 12,5% des cas et enfin bourrelets asymétriques dans 37,5% des patients de notre série

f. Examens paracliniques

Dans notre série de cas, parmi les 8 patients classés DSD ovotestis, le bilan para clinique a retrouvé :

- Testostérone : basse dans 5 cas soit 62,5% des patients DSD ovotestis
- FSH et LH : élevées dans 3 cas soit 37,5% des patients DSD ovotestis
- Caryotype : 2 cas de 46 XY soit 25% des patients DSD ovotestis 1 cas de 46 XX soit 12,5% des patients 3 cas de 46 XY/45X0 soit 37,5% des

patients 1 cas de 45X/45Xr(Y) soit 12,5% des patients DSD 1 cas non fait constituant ainsi 12,5% des patients

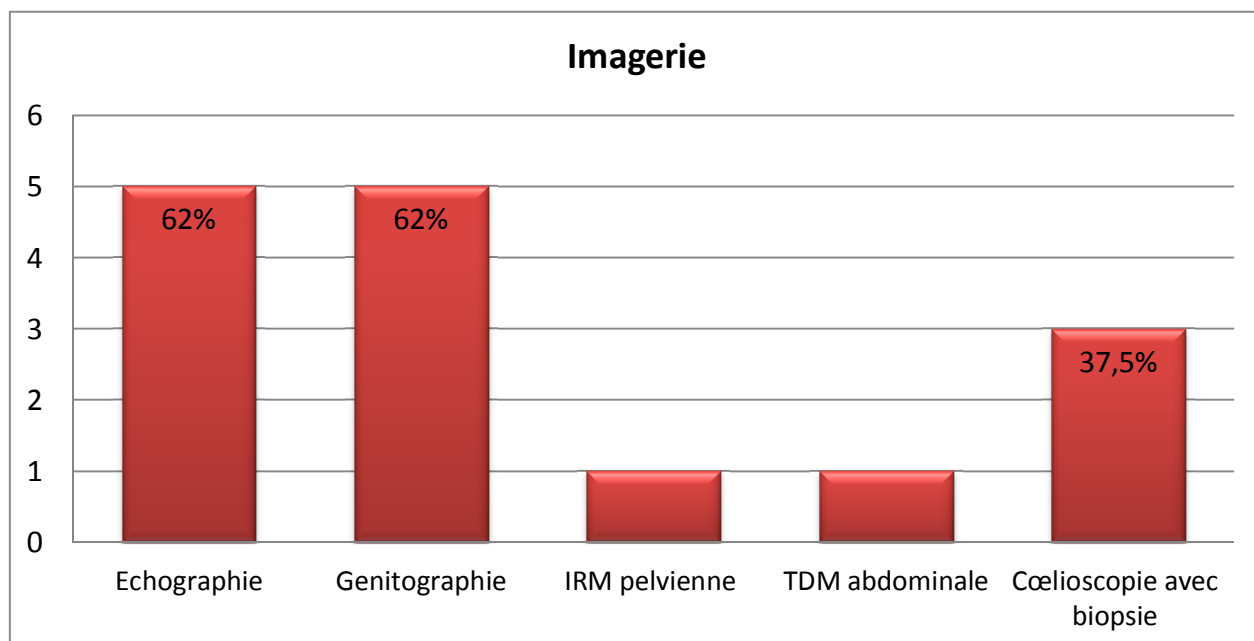


- Imagerie :

L'échographie a permis le diagnostic dans 5 cas soit 62% des DSD ovotestis.

Une Génitographie a été réalisée également dans 5 cas soit 62% des ovotestis, nous avons réalisé une IRM pelvienne et dans une TDM abdominale.

La cœlioscopie avec biopsie a été réalisée chez 3 cas soit 37,5% des DSD ovotestis.



g. Sexe :

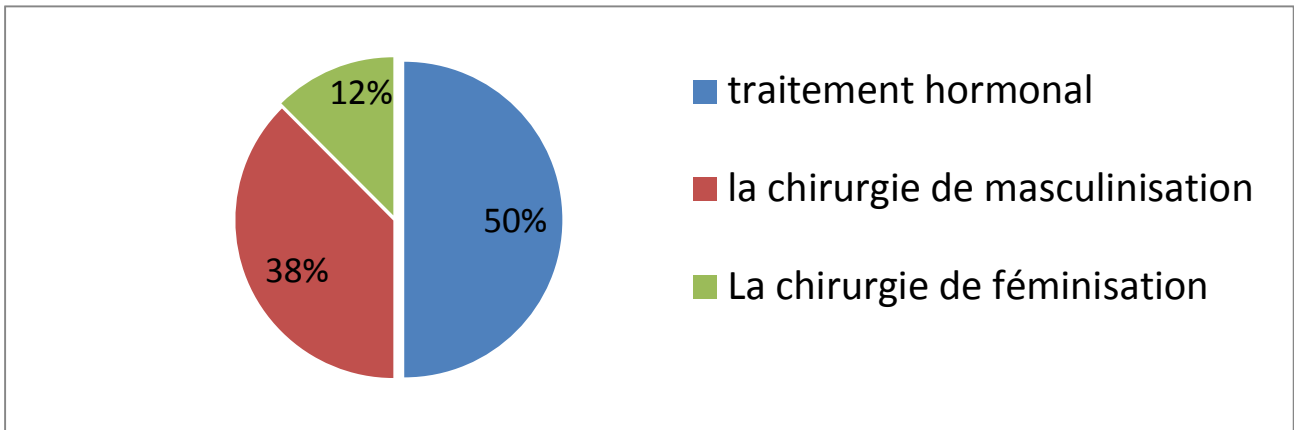
Parmi nos 8 patients diagnostiqués et classés DSD ovotestis, 2 cas ont été décrits masculins à la naissance soit 25% des cas ; et 6 cas féminins soit 75% des cas. Au final, 4 de nos patients ont été assignés au sexe masculin soit 50% et 4 autres au féminin.

h. Traitement

Le traitement hormonal a été instauré chez 4 patients parmi nos 8 cas classés DSD ovotestis soit 50%.

La chirurgie de masculinisation a été réalisée dans 3 cas parmi les 8 patients classés DSD ovotestis soit 37,5 % avec cure d'hypospadias dans 3 autres cas soit 37,5%

La chirurgie de féminisation a été réalisée dans un cas seulement soit 12,5 % des patients classés DSD ovotestis.



i. Evolution :

Le suivi (clinique, psychologique et para clinique) a été réalisé chez 3 cas seulement soit près de 38% des patient DSD ovotestis de notre série et revenue favorable ; le reste des cas étaient perdu de vue .



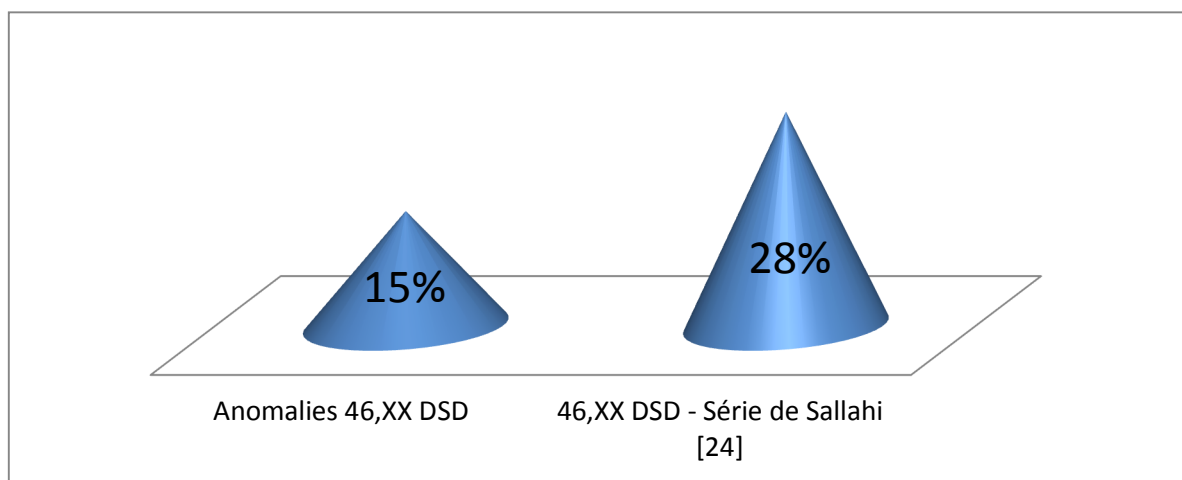
Discussion

I. Epidémiologie

A. Les anomalies 46,XX DSD

1. La fréquence

Les anomalies 46,XX DSD dans notre série représentent 12 cas, soit 15%, cette dernière est inférieure à celle retrouvée dans la série de Sallahi[24], qui avait 5 cas d'anomalies 46,XX DSD, parmi 18 cas de DSD diagnostiqués entre 1990 et 2000 soit 28%.



2. Le motif de consultation

Dans notre série, le motif de consultation était une DHA chez 7 patients, une DSD chez 6 patients,. Selon Amri [25], sur 36 cas d'anomalies 46,XX DSD, le motif de consultation est une DSD 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 [24], le motif de consultation est une DSD chez 4 patients, et une DHA chez un patient.

Tableau.10 : Motif de consultation selon différentes séries

Auteurs	Motif de consultation	
	DSD	DHA
Amri [25]	28%	17%
Sallahi [24]	80%	20%
Notre série	50%	58%

3. Age de diagnostic

Dans notre série, l'âge moyen du diagnostic est de 1 mois pour les filles et 3 mois pour les garçons. Selon Sallahi [24], l'âge moyen de diagnostic est de 7 mois pour les filles et 18,5 mois pour les garçons. Selon Amri [25], l'âge moyen de diagnostic est de 20 mois pour les filles et 18 mois pour les garçons.

La DHA et l'DSD 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.

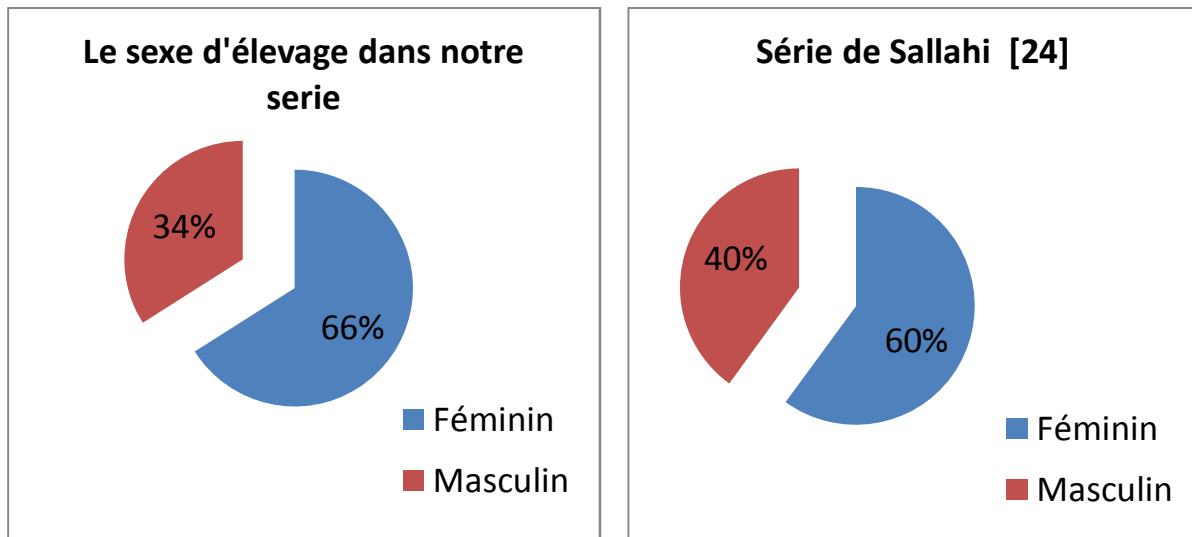
Tableau.11 : Age moyen de diagnostic selon différentes séries

Auteurs	Age moyen de diagnostic (mois)	
	Fille	Garçon
Amri [25]	20	18
Sallahi [24]	7	18,5
Notre série	1	3

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

4. Le sexe d'élevage

Le sexe d'élevage dans notre série est féminin chez 8 patients, soit 66%, et masculin chez 4 patients, soit 34 %. Ceci est proche de la série de Sallahi [24], 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 75%. Ce taux est inférieur à celui de Sallahi [24] :80%, et presque égale à celui de Amri [25] :78%.

Le taux de consanguinité est très élevé dans les différentes séries, ceci laisse penser qu'il existe des facteurs génétiques influençant la survenue des DSD

Tableau.12 : 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
		DSD	DHA	F	G	F	M	
Amri [25]	-	28%	17%	20	18	-	-	78%
Sallahi [24]	28%	80%	20%	7	18,5	60%	40%	80%
Notre série	15%	50%	58%	1	3	66%	34%	75%

B. Les anomalies 46,XY DSD

1. La fréquence :

Tableau. 13 : Fréquence des anomalies 46, XY DSD selon différentes séries

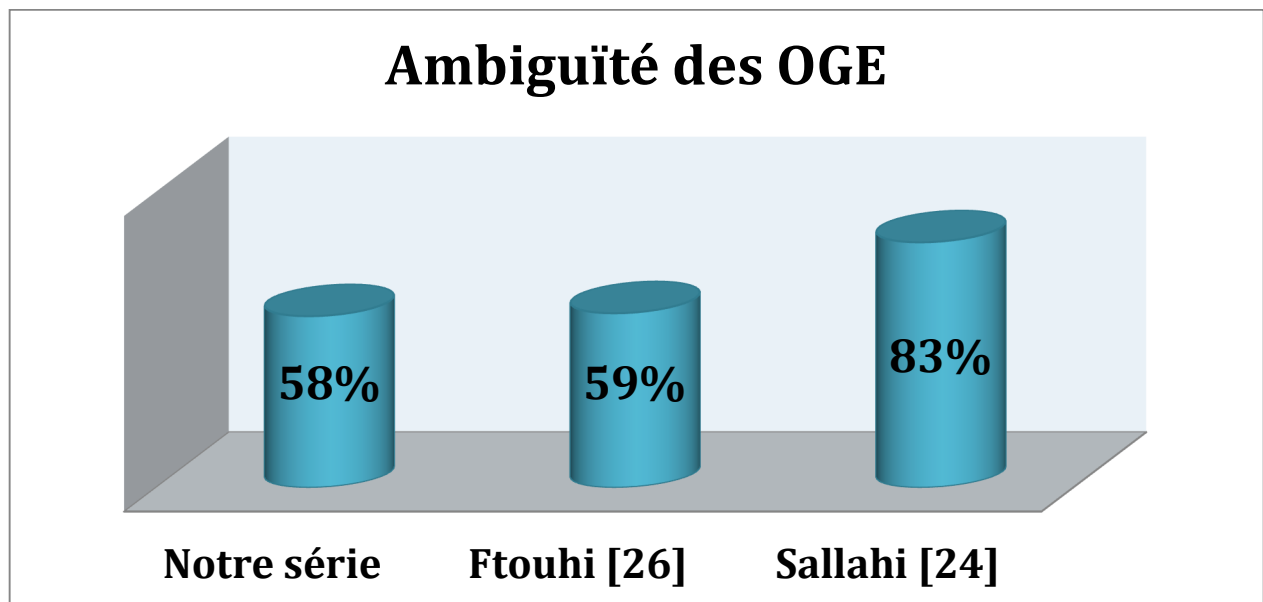
Auteurs	Nombre de cas	Nombre de cas avec anomalies 46,XY DSD	Fréquence
Job (1971-1977) [27]	113	52	46%
Aguilar-Martinez (1979-1990) [28]	18	9	50%
Borer et Coll (1985-1995) [29]	10	5	50%
Ftouhi (1984-1997) [26]	59	29	49%
Sallahi (1990-2000) [24]	18	6	33%
Notre série	79	54	68%

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

2. Le motif de consultation

Les OGE ambigus constituent dans notre série le principal motif de consultation : 58% des cas. Dans les autres séries, Ftouhi [26] et Sallahi [24], rapportent également que l'ambiguïté des OGE constitue le motif de consultation le plus fréquent 59% et 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 7 de vie à 15 ans. Dans 4 cas, le diagnostic est porté à la première année, soit 57%. Alors que dans la série de Sallahi [24], 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 [29], le diagnostic des DSD est fait à la naissance dans 50%, et dans la série de Aguilar Martinez [28], 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 DSD sont un sujet tabou dans notre contexte), mais plus précocement que la série de Ftouhi [26] où l'âge moyen de diagnostic est de 14,7 ans.

Tableau.14: Age de diagnostic selon des séries différentes

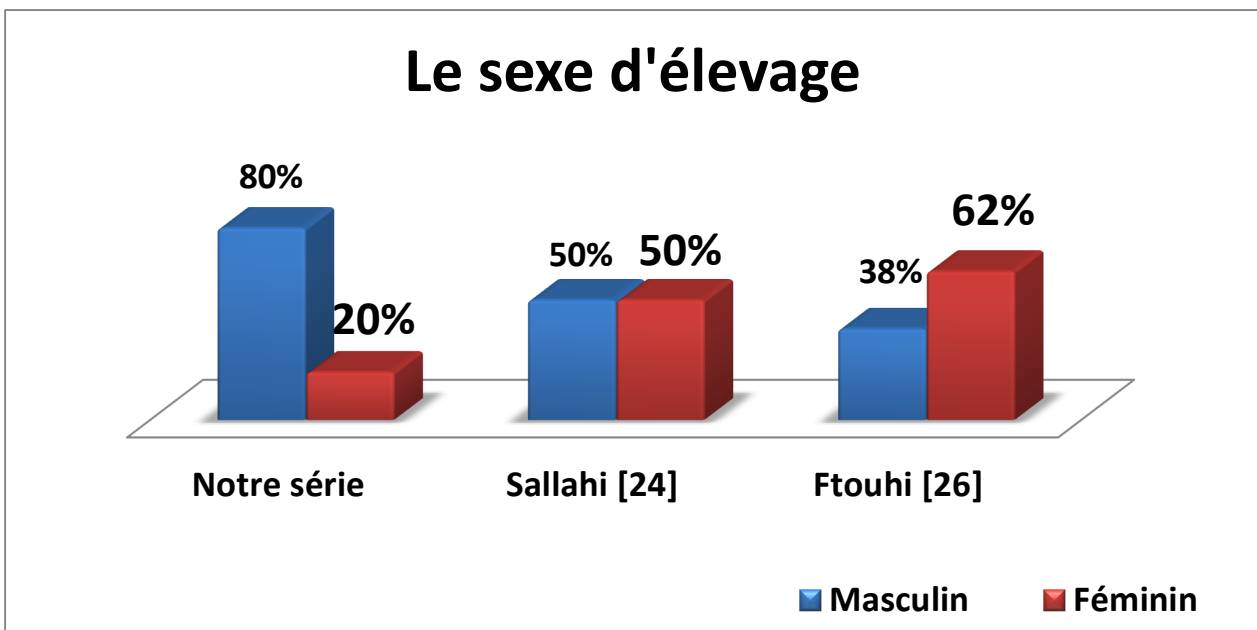
Auteurs	Age moyen de diagnostic (année)	Diagnostic au cours de la première année
Aguilar-Martinez [28]	-	100%
Borer et Coll [29]	-	50%
Ftouhi [26]	14,7	-
Sallahi [24]	4	50%
Notre série	7,5	57%

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 80 %, et féminin chez 20 % des cas.

Selon Sallahi [24], parmi les 6 cas d'anomalies 46,XY DSD étudiés, 3 ont été élevés entant que garçons (50%), et 3 entant que filles (50%). Selon Ftouhi [26], parmi les 29 cas d'anomalies 46,XY DSD étudiés, 18 ont été élevés comme filles (62%) et 11 comme garçons (38%).



5. Les Antécédents

- Chez nos patients, la consanguinité est retrouvée chez 15 patients (27%) avec 8 cas similaires dans la famille soit 15%

- Tandis que pour Ftouhi [26], la consanguinité est retrouvée dans 62% des cas, avec 48% de cas similaire dans la famille. Pour Sallahi [24], la consanguinité est retrouvée dans 50% des cas, avec 16% de cas familiaux.
- Selon ABBADI [3] sur 27 cas d'anomalies 46,XY DSD étudiées, la consanguinité représente 31 % , avec 30% de cas similaires dans la famille .
- Forest et Coll [30], décrivent un déficit en 17 cétoréductase chez une patiente et sa nièce. Guilar Diosdado [31] a rapporté également 2 cas familiaux d'anomalies 46,XY DSD par déficit en 5 α réductase.

Tableau. 15: Tableau récapitulatif des aspects épidémiologiques des anomalies 46,XY DSD, selon des séries différente

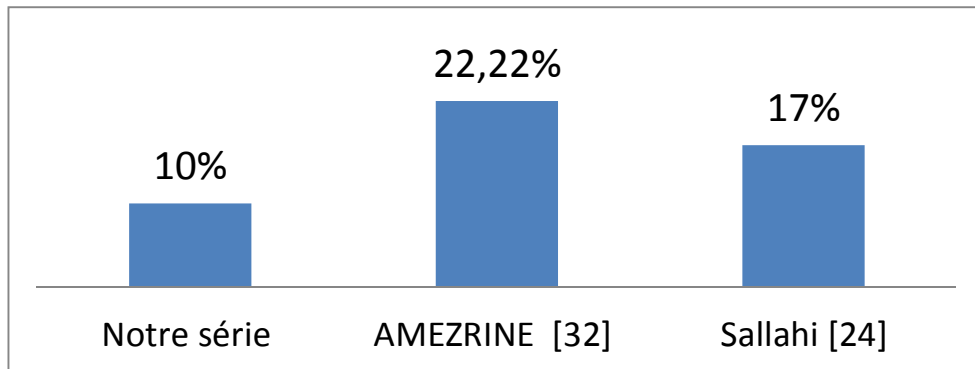
Auteurs	Fréquence	M.C (Ambiguïté des OGE)	Diagnostic au cours de la 1 ^{ère} année	Sexe d'élevage		Consanguinité	Cas familiaux
				M	F		
Sallahi [24]	33%	83%	50%	50%	50%	50%	16%
Job [27]	46%	-	-				
Ftouhi [26]	49%	59%	-	38%	62%	62%	48%
Borer [29]	50%	-	50%			-	-
Aguilar- Martinez[28]	50%	-	100%			-	-
Abbadi [3]	-	-	-			31%	30%
Notre série	68%	58%	57%	80%	20%	27%	15%

La consanguinité est largement retrouvée dans les anomalies 46,XYDSD laissant croire qu'il existe un rapport direct entre les gènes et la survenue des anomalies de développement sexuel.

C. Ovotestis (Hermaphrodisme vrai) :

1. La Fréquence:

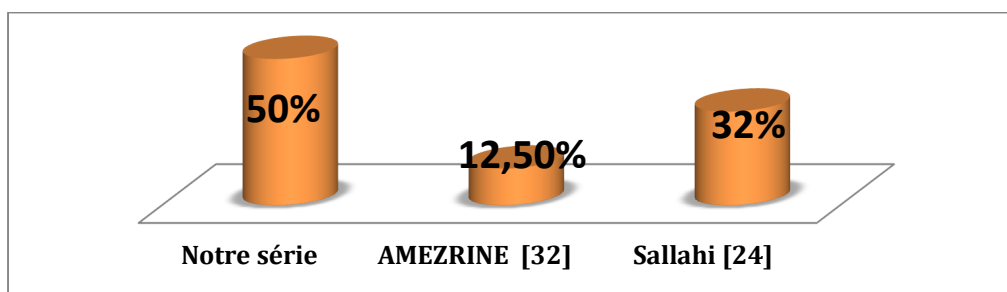
Dans notre série, nous avons retrouvé 8 cas sur 79 soit 10% des cas étudiés, contre 2 cas sur 9 (22,22%) dans la thèse d'AMEZRINE [32], et 17% dans la série de Sallahi [24]



La fréquence des ovotestis dans notre série est inférieure à celle retrouvée dans les différentes séries présentées.

2. L'âge de diagnostic

Le diagnostic était suspecté à J1 de vie dans 50% des cas dans notre série contre 12,5% des cas dans la série d'Amezrine [32] et 32% des cas dans la série de Salahi [24]



3. Cas similaires dans la famille :

Tout comme dans série d'Amezrine [32] , aucun cas similaire n'a été décrit dans la famille.

4. Consanguinité des parents :

Dans notre série, parmi les 8 cas classés DSD ovotestis, une consanguinité parentale de 1^{er} degré a été retrouvé dans 38% des cas.

La consanguinité est largement retrouvée dans 38% des DSD Ovotestis Laissant croire qu'il existe un rapport direct entre les gènes et la survenue des anomalies de développement sexuel.

5. Sexe d'assignation:

Dans notre série, 2 garçons soit 25% des cas et 6 filles soit 75% des cas, alors que dans la série d'Amezrine [32] le sexe est exclusivement féminin .

Tableau. 16: Tableau récapitulatif des aspects épidémiologiques des anomalies Ovotestis selon des séries différentes

Auteurs	Fréquence	Age diagnostic		Sexe d'élevage		Consanguinité
		naissance	Après	F	M	
Amezrine [32]	22,22%	12,5%	87,5%	100%	–	–
Sallahi [24]	17%	32%	78%	–	–	–
Notre série	10%	50%	50%	75%	25%	38%

II. Etude clinique eparaclinique

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.

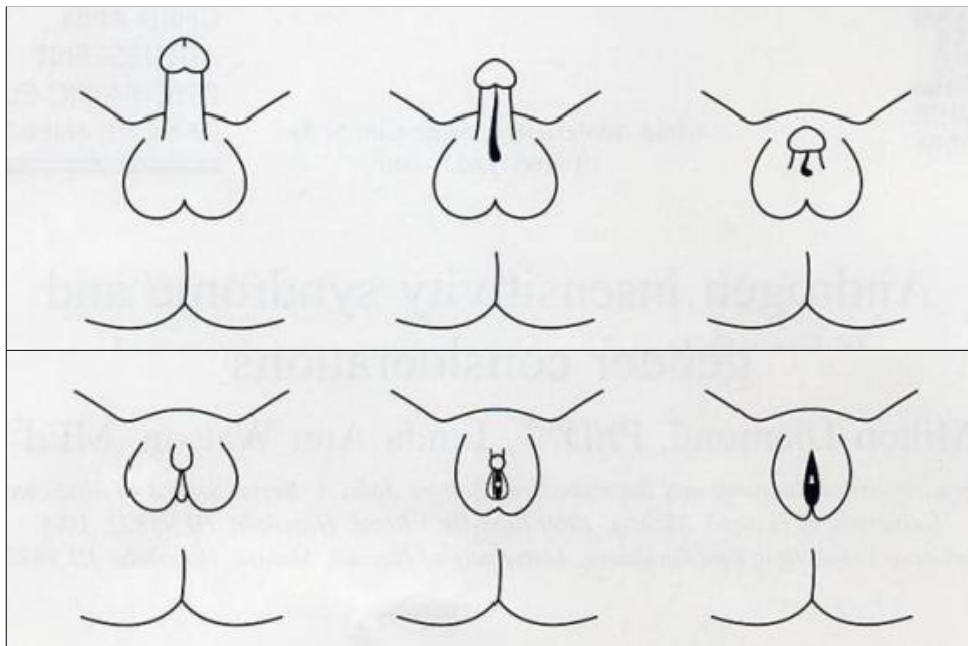


Fig.13 : Schéma représentant les différents aspects possibles de l'axe génital externe pouvant aller d'un axe féminin complet à un axe masculin complet.

a. Bourgeon génital :

Dans toute anomalie de 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 [33]



2-Hypertrophie clitoridienne [16]



3-Hypospadias péno scrotal [16]

Fig.14 : 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 génital est de 3,5cm +/-0,5 à la naissance, et de 4 à 6 cm entre 1 et 10 ans.

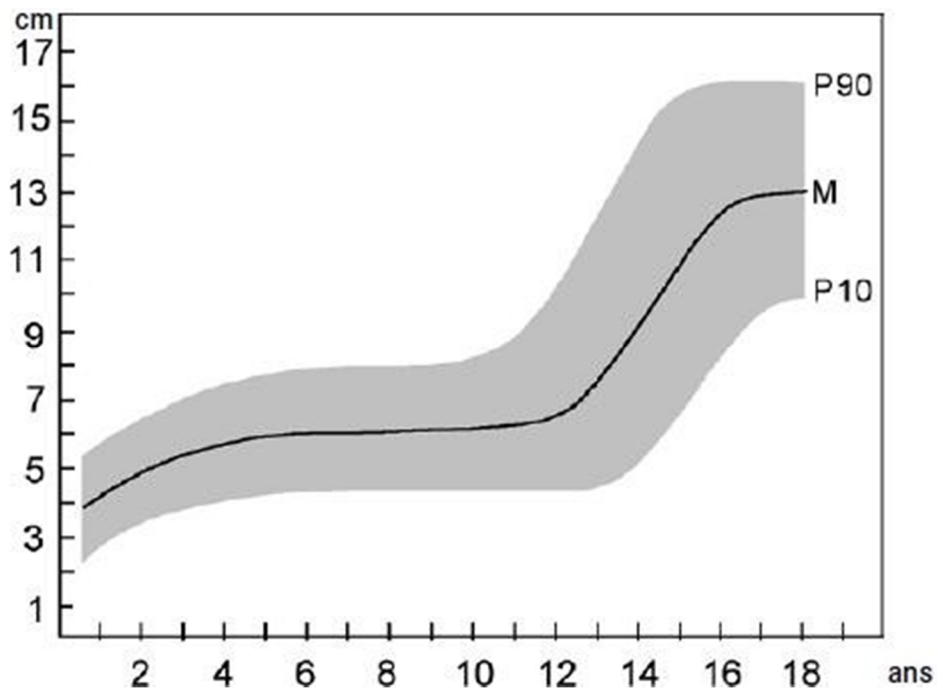


Fig. 15 : Croissance du pénis, selon SCHONFELD W.A [34]

b. Bourrelets génitaux :

Les bourrelets génitaux peuvent prendre des aspects différents:

- striés transversalement, d'aspect scrotal,
- 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.16 : Différents aspects de bourrelets génitaux [33]

- 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 17 : Le sinus uro-génital sépare les bourrelets et se termine en arrière par un orifice unique (flèche) [33]

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

- 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 urogénital 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 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.

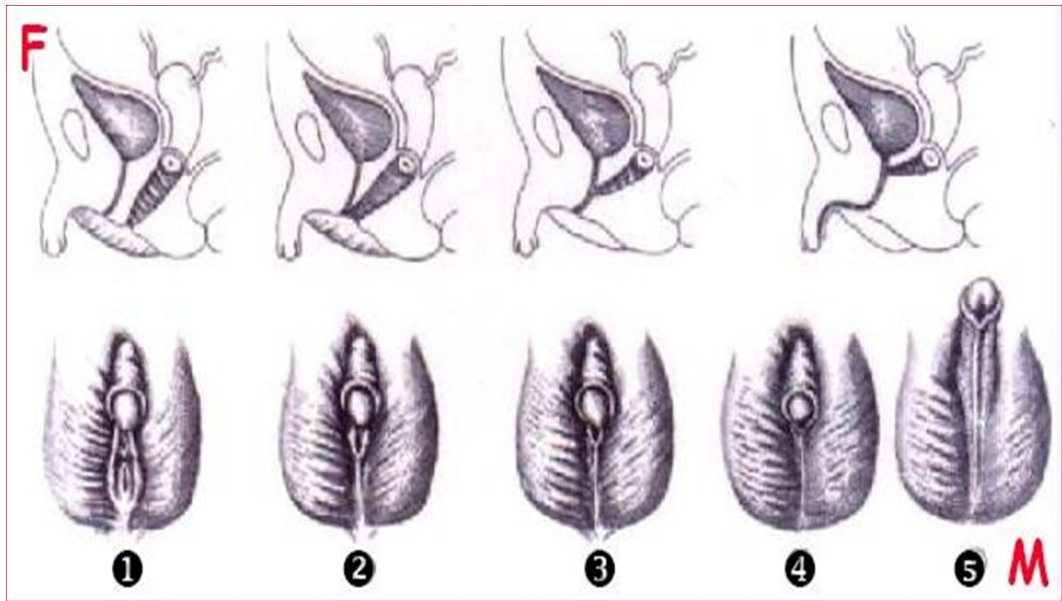


Fig.18 : Classification de Prader [35]

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
- 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 = certaines dysgénésies testiculaires; certains syndromes de Klinefelter.
- Puberté retardée et incomplète = certaines dysgénésies testiculaires; certains syndromes 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. [6]

Tableau.17: Données de l'examen clinique dans les anomalies 46,XY DSD selon des séries différentes

Auteurs	Bourrelets		Taille du bourgeon (cm)
	M	F	
Ftouhi [14]	-	-	-
Abbadi [3]	67%	26%	<2,8
Sallahi [27]	17%	83%	1,9-3
Notre série	42%	50%	1-3

Les données de l'examen clinique sont différentes d'une série à une autre. Nos résultats sont très proches de ceux de Salahi [24].

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

C. Examens paracliniques:

1. Bilan biologique : [06-36-30-37] (voir annexe)

a. 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 désordres hydro-électrolytiques secondaires à la déshydratation comme l'hyperazotémie et l'acidose métabolique.

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

b. 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 hormonales au niveau des urines 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 la **17 OH progestérone** ou de la **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, et plus précisément chez les patients ayant des anomalies 46,XX DSD, la 17OHP a été dosée chez 8 cas parmi 12 (2/3 des patients), elle était élevée chez tous ces patients ainsi que 5 cas d'hyponatrémie et 3 cas d'hyperkaliémie . Ceci montre l'intérêt du dosage de la 17OH progestérone et l'ionogramme pour la confirmation de l'HCS .

- 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.

b.1. Dosage de la testostérone:

Deux cas de figures se présentent:

✓ Testostérone plasmatique 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, prenant l'exemple du déficit en 17 cétoréductase qui normalement permet la transformation de la Δ^4 androsténone (A) en testostérone (T). En cas de déficit de cette enzyme, 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 [30].

✓ **la testostérone plasmatique est normale ou élevée.**

On conclue alors qu'il n'y a pas de troubles dans la synthèse de la testostérone.

b.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.

b.3. Test à l'HCG [30-37]

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

- b- L'épreuve longue (1500 unités tous les 2 jours pendant deux semaines).
- c- 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. il paraît qu'elle donne des résultats plus constants, mais peut susciter des signes cliniques de virilisation.

Il est préférable de ne pas administrer l'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 prélevés 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 négatif s'il y a une absence de sécrétion de testostérone, alors qu'une réponse positive témoigne d'une bonne sécrétion de testostérone.

b.4. Dosage des gonadotrophines plasmatiques: [6-38]

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 de 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 la LH-RH. L'hypergonadotrophisme permet de séparer, sans ambiguïté, les dysgénésies gonadiques de certains hypogonadismes hypothalamo-hypophysaires dont les aspects cliniques sont assez voisins [6].

b.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 (basse).
- persistance des canaux de Muller type 2, due à une mutation au niveau du récepteur de l'AMH. (normal)

2. Explorations morphologiques : [15]

a. 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 utérus.

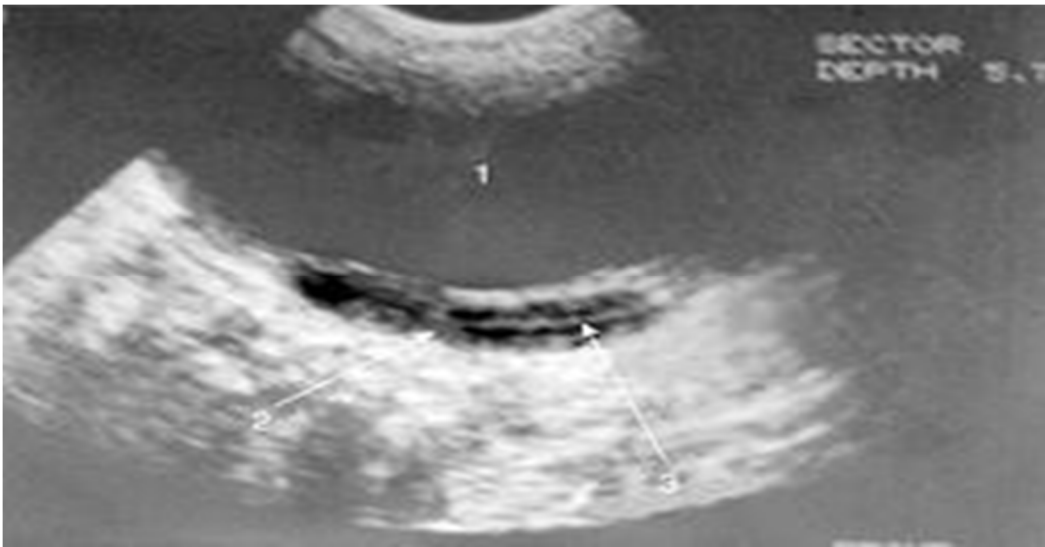


Fig. 19 : Echographie en période néonatale montrant

(1.vessie, 2.utérus, 3.ligne de vacuité) [33]

b. La génitographie ou urétrogénitographie

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

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

Technique: après désinfection locale comme pour une cystographie:

a. S'il existe 2 orifices: il faut opacifier ces 2 orifices séparément ou au mieux simultanément. Le cliché essentiel est l'incidence de profil.

b. S'il n'existe qu'un orifice,

- il faut essayer d'obtenir une opacification rétrograde dans un premier temps afin de mettre en évidence un abouchement éventuel d'un vagin dans l'urètre. Un bon moyen est d'utiliser une sonde à ballonnet, l'extrémité de la sonde est introduite dans le bas urètre, le ballonnet gonflé à l'extérieur obstrue l'orifice.
- Dans un 2ème temps, la sonde est poussée jusque dans la vessie comme pour une cystographie.

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

La génitographie est souvent un examen difficile qui nécessite:

- i. des précautions d'asepsie.
- ii. de calmer l'enfant éventuellement.
- iii. de la patience comme souvent en pédiatrie, en sachant que plusieurs tentatives peuvent être nécessaires.

Résultats de la génitographie

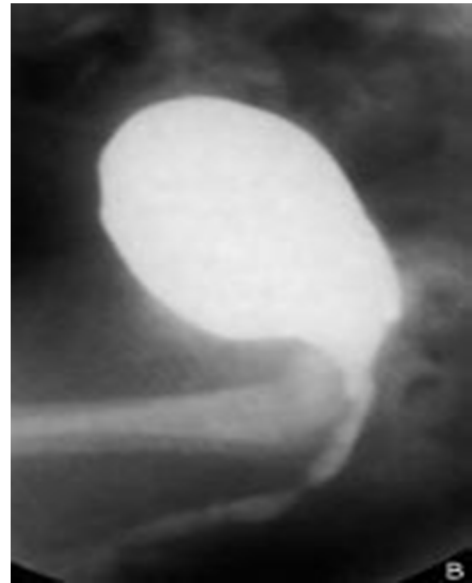
Les éléments importants sont:

- 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. 20: Aspect de l'axe génital interne lors de la génitographie [33]

c. Autres éléments du bilan :

Les résultats de la génitographie sont confrontés à ceux de l'endoscopie réalisée sous anesthésie générale par le chirurgien. [39]

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 épидидymes.
- › 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 coéloscopie, 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.18: Données du bilan radiologique et de la cœlioscopie, 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	Génitographie
Ftouhi [26]	-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 14cas (25%) <ul style="list-style-type: none"> • Absence d'OGI féminins (34 cas) soit 62% • Absence visualisation testicule 6 cas (10%) 	⇒ réalisé dans 10 cas soit 19% et ayant permis le diagnostic dans 5 cas	⇒ réalisé dans 6 cas seulement soit 11%	<ul style="list-style-type: none"> • HCS dans 7 cas (60%) avec OGI féminins dans tous les cas. 	

On remarque que la cœlioscopie est d'un grand intérêt, quand au couple échographie et génitographie, ils sont d'un grand intérêt mais non concluant. la cœlioscopie permet de faire des biopsies, et de poser le diagnostic, cependant, elle n'est pas faite de façon courante chez nous.

3. 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 total 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 l'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**

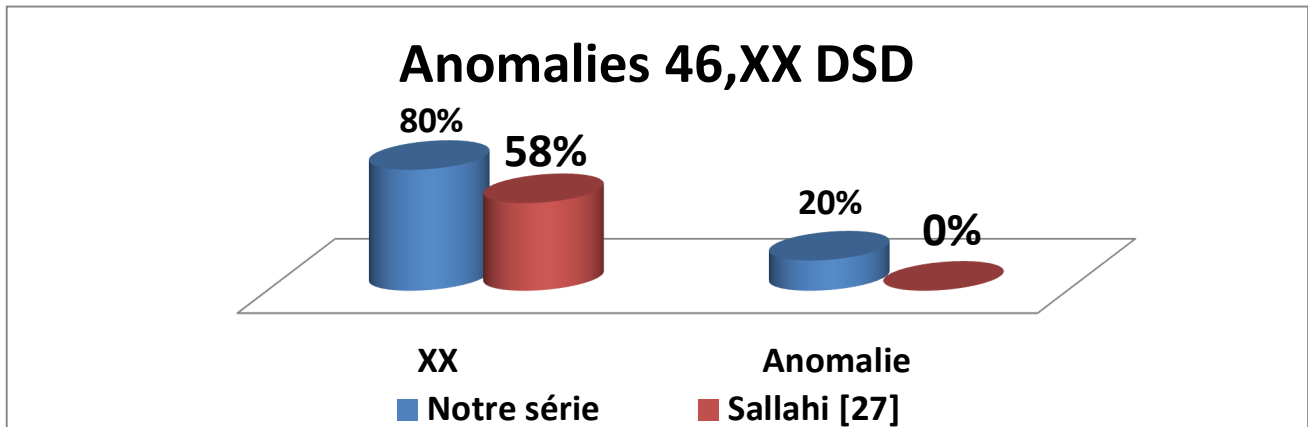
L'enquête familiale est fondamentale et doit rechercher la notion d'anomalies de développement sexuel dans les antécédents familiaux, les anomalies éventuelles dans la fratrie. Les études familiales ont en effet montré un mode de transmission récessif autosomique des anomalies 46,XY DSD par déficit enzymatique, 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, parmi les 12 cas décrits d'hyperplasie congénitale des surrénales, le caryotype a été réalisé chez 7 cas (soit 59% des HCS) 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 et revenu 46XX dans 80% des cas et 46XX,-11,-19 dans 20% des cas (un cas). Concernant les anomalies 46,XY DSD Dans notre série, 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 sans mosaïcisme. Ceci donne au caryotype un rôle capital en termes d'orientation diagnostique en matière des DSD.

Tableau. 19 : 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%	-	58%	-



4. 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.

a. Sujet XX, gonades non palpables :

La masculinisation est rarement complète.

Si la 17OHP est très élevée (>100ng/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.

b. 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.

c. 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. [6,40,41]

5. Diagnostic anténatal [42]

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.

➤ 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 les 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).

➤ **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 halotype 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 choriales 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 (Polymerase 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.

- Le diagnostic est théoriquement possible sur l'analyse des hormones stéroïdes dans le liquide amniotique à mi-gestation: augmentation des stéroïdes. 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 11 β hydroxylase, taux élevés de delta 4-androstènedione et taux bas de testostérone avec élévation du rapport delta 4 androstenedione / Testosterone dans le déficit en 17-cétostéroïde réductase. Le dépistage du déficit en 17 α hydroxylase n'a pas été réalisé.

➤ **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'haplo type maternel atteint à partir du cas index et donc un diagnostic anténatal fiable [43].

En Résumé :

Tableau.20 : Tableau récapitulatif des différents aspects cliniques et para cliniques des DSD

Circonstance de découverte	<ul style="list-style-type: none"> -Anomalie des OGE à la naissance. -Gros clitoris, des masses inguinales. -Fusion postérieure des grandes lèvres. -Micro pénis, un hypospade postérieur. -Hypospadias et/ou cryptorchidie. -Aspect masculin, mais deux testicules non palpables. 	
Examen Clinique	<u>Bourgeon génital</u> : -Coudure -Capuchon +/-hypertrophique	
	<u>Bourellets 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	
Examens para Clinique	<u>Ionogramme sanguin et urinaire</u>	
	<u>Bilan hormonal</u>	XX : 17OHP, T, DOC, SDHEA, FSH, LH
		XY : Testostérone, 17OHP, DHT, Δ 4 androsténedione, 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	

III. ETIOLOGIES

A. Les anomalies 46,XX DSD

Ont en commun :

- ✓ Le caryotype est constamment 46XX.
- ✓ Les gonades sont souvent des ovaires.
- ✓ 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 [6].

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 [44] : 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 [45-46].

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 prégnénone, 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.25)

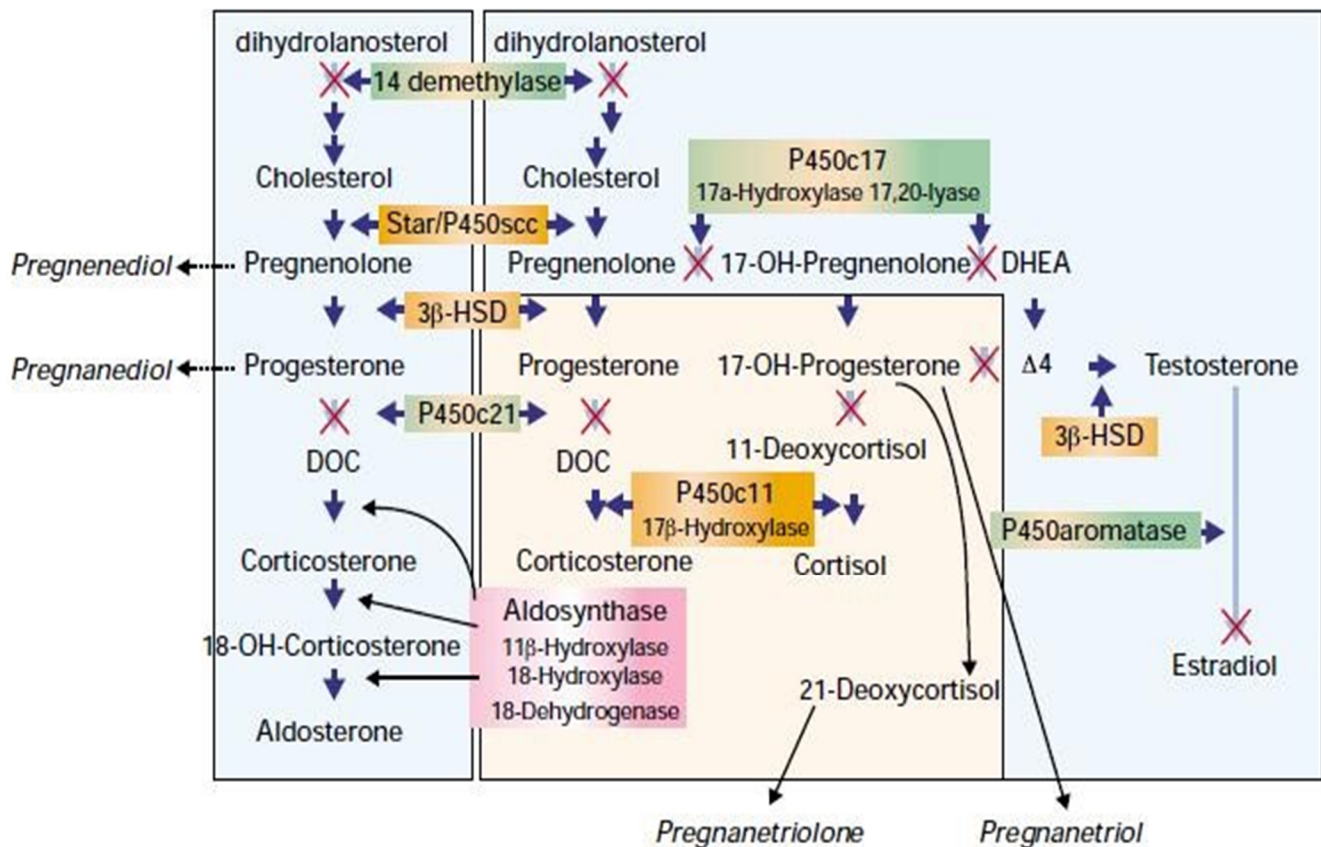


Fig.21: Biosynthèse du cholestérol et des stéroïdes dans le déficit en POR[47]

Le diagnostic sera évoqué :

- 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 enPOR.

- 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 hypo-masculinisation 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.

➤ 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.

➤ 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 [47]

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.

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].

Parmi les anomalies 46,XX DSD de notre série , le diagnostic d'Hyperplasie congénitale des surrénales dans sa forme classique a constitué 75% des cas (9 cas sur 12) alors que l'Hyperplasie congénitale des surrénales dans sa forme non classique 25% , en voici les étiologies :

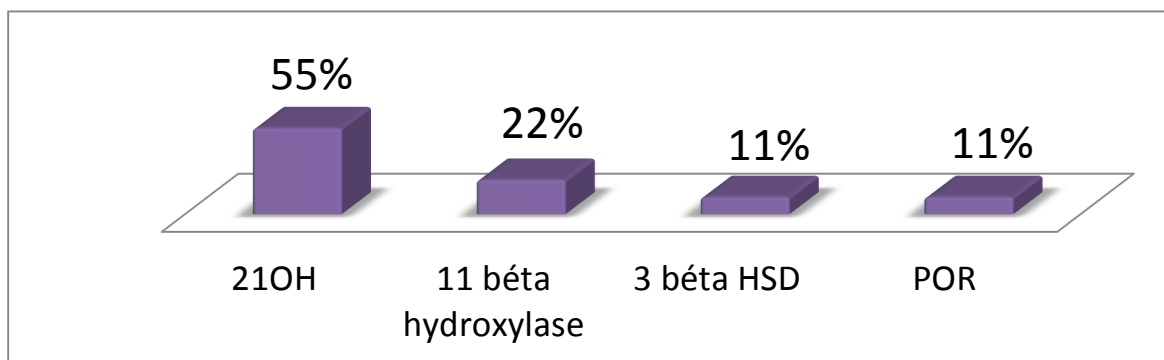


Tableau. 21 : La fréquence des différents déficits enzymatiques selon les séries étrangères [25]

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
Boussett	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	12	75%	–	–	8%	17%

Tableau. 22: Clinique et biologie des principaux déficits enzymatiques responsables d'une HCS

HCS	Clinique	Biologie
Déficit en 21OH	<ul style="list-style-type: none"> -OGE ambigus -Syndrome de perte de sel (inconstant) 	<ul style="list-style-type: none"> -17OHP très élevée >50ng/ml -Hyponatrémie (inconstante) -Delta4 androstéedione élevée -Cortisol normal ou bas -ACTH élevée
Déficit en 11 β OH	<ul style="list-style-type: none"> -OGE ambigus, -Rétention de sel -HTA 	<ul style="list-style-type: none"> -DOC élevée -Hyponatrémie (inconstante) -Delta4 androstéedione élevée -Cortisol normal ou bas -ACTH élevée
Déficit en 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase	<ul style="list-style-type: none"> -Hypertrophie clitoridienne -Syndrome de perte de sel 	<ul style="list-style-type: none"> -DHA élevée -SDHA élevée -17OHP un peu élevée
Déficit en POR	<ul style="list-style-type: none"> -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. 	<ul style="list-style-type: none"> -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 [48].

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 müllériennes (homme à utérus) comme seule anomalie. Les organes génitaux externes étant normalement virilisés: l'anomalie est donc purement interne [6].

Les sujets ayant une anomalie 46,XY DSD ont un caryotype XY normal, des testicules qui ont secrété 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 [49]. 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 [6].

b. Déficit en testostérone [6]

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. 16), 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. 23: 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 0H déshydrogénase (S+ T)	+
21Hydroxylase (S)	Non
11 β Hydroxylase (S)	Non
17α 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 [35,36,49]

La testostérone, principale androgène, sécrétée par le testicule , 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 sa transformation, par la 5α réductase, en son métabolite DHT (dihydrotestostérone), qui a une affinité légèrement supérieure à celle de la testostérone pour le récepteur des androgènes, et une dissociation du complexe 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. 22)

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

Tableau. 24 : 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 Musc le 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. [6]

Déficit du récepteur cytosolique intéressant aussi bien la testostérone que la DHT, 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 [6].

C. Les dysgénésies gonadiques : [50]

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. Elle se caractérise 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 parmi les 58 cas d'anomalie DSD 46,XY on distingue :

Dans 45 cas le diagnostic étiologique est posé soit 83% :

Anomalie des récepteurs LH : 4 cas soit 7%

Dysgénésie gonadique pure : 2 cas soit 3,5%

Dysgénésie gonadique partielle : 9 cas soit 16%

Dysgénésie gonadique mixte : 3 cas soit 5%

Défaut de sécrétion de la testostérone : 14 cas soit 25%

Déficit de la 5 alfa réductase : 6 cas soit 9%

Syndrome de régression testiculaire : 7 cas soit 12 %

Homme à utérus : 1 cas soit 2%

D'après la série de Sallahi [24] :

le déficit en testostérone est diagnostiqué dans 50% des cas , et insensibilité aux androgènes dans 16,6% des cas.

Tandis que ABBADI [48] a trouvé 8 cas d'insensibilités aux androgènes soit 29,6%.

Tableau.25: diagnostic retenu dans les anomalies 46,XY DSD, selon des séries différentes

	Anomalie du récepteur de LH	Syndrome de regression testiculaire	DG pure	DG partielle	Insensibilité aux androgènes	Déficit en testostérone
Abbadi [3]	-	-	-	-	8 cas	-
Sallahi [27]	-	-	-	-	1 cas	3 cas
Notre série	4 cas	1 cas	1 cas	2 cas	9 cas	6 cas

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 [51].

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 [43,52]. Mais ces méthodes coûteuses ne sont pas à la portée de nos patients.

En résumé :

Tableau.26 : Tableau récapitulatif des principales étiologies desDSD

Anomalies 46,XX DSD	1- <u>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
	2- <u>Autres</u> : Hyper-androgénie maternelle , liée à : -Tumeur ovarienne. -Hyperplasie virilisante des surrénales. -Prise de médicaments virilisants.
Anomalies 46,XY DSD	1- <u>Déficits des fonctions testiculaires</u> : -Déficit en AMH. -Déficit en testostérone.
	2- <u>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.

IV. Choix du sexe et législation

A. Choix du sexe :

1. Choix du sexe théorique :

- ✓ Virilisation d'un enfant de sexe féminin ⇒ **féminin**
- ✓ 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**
- ✓ Dysgénésie gonadique ⇒ **féminin? masculin?**
- ✓ Syndrome de persistance des canaux de Muller ⇒ **masculin**
- ✓ 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:[3]

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 08 de nos patients, après la procédure (staff multidisciplinaire , accord parental et certificat médical délivré par le médecin et présenté au procureur de roi).

V. 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'anomalies 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 [2-33]

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 à 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 (**annexe**)

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. L'androtardyl (enanthate de testostérone) en injections de 25 mg par palier de 6 mois permet une augmentation de volume de la verge allant jusqu'à 100 mg chaque 2 semaines pendant 6 mois puis relais par dose adulte d'androtardyl par des injections mensuelles de 250 mg une fois l'âge osseux est supérieur à 13 ans .

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: [33]

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 [33].

C. La chirurgie de féminisation :

La réparation chirurgicale pour les 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 subi 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 [54].

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 [55] et plus tard par Brown [56]. 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 » [57].

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“.

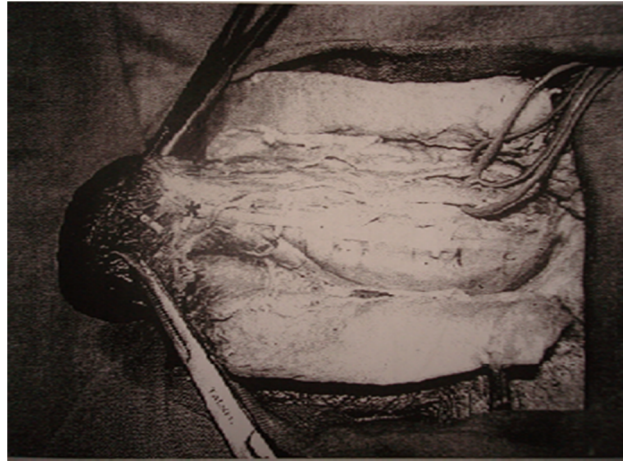


Fig.22 : Technique Coronal glans clitoroplasty ; vue peropératoire [16]

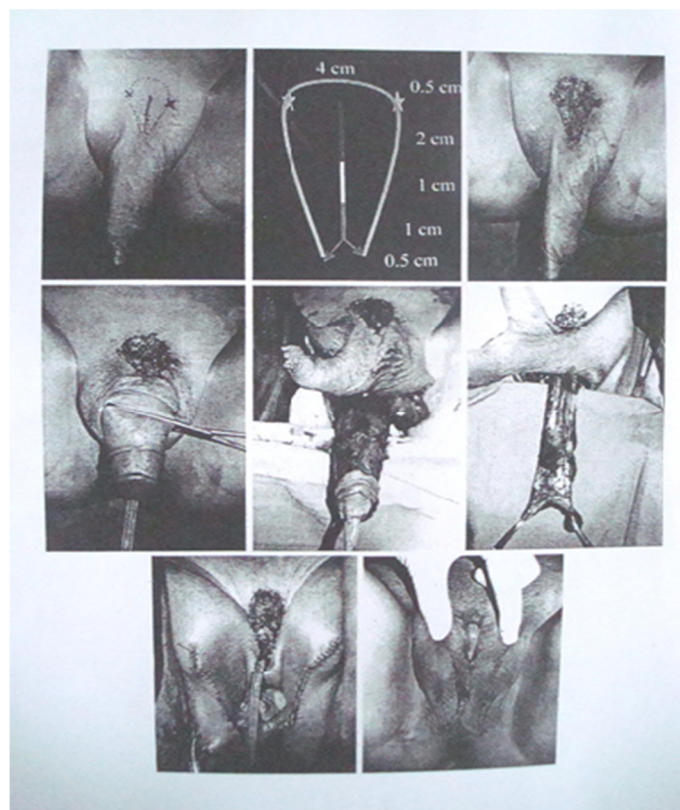


Fig.23: Technique Coronal glans clitoroplasty [16]

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 [58] 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.

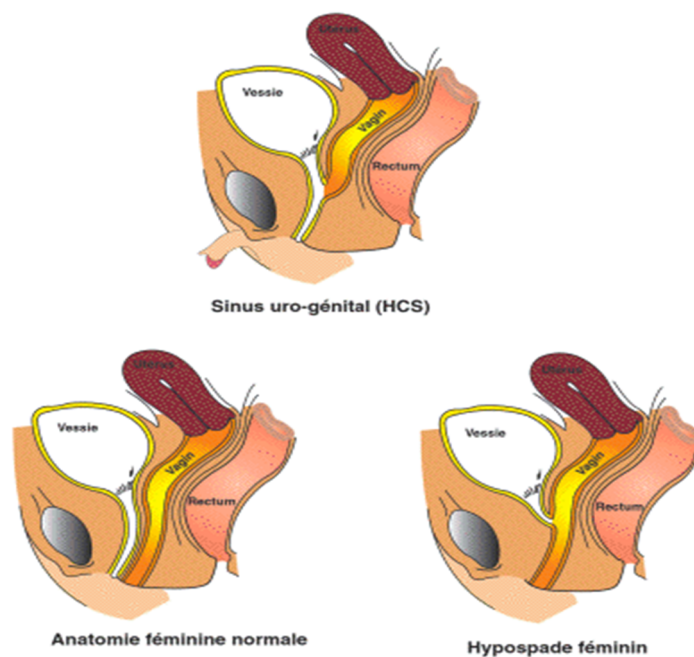
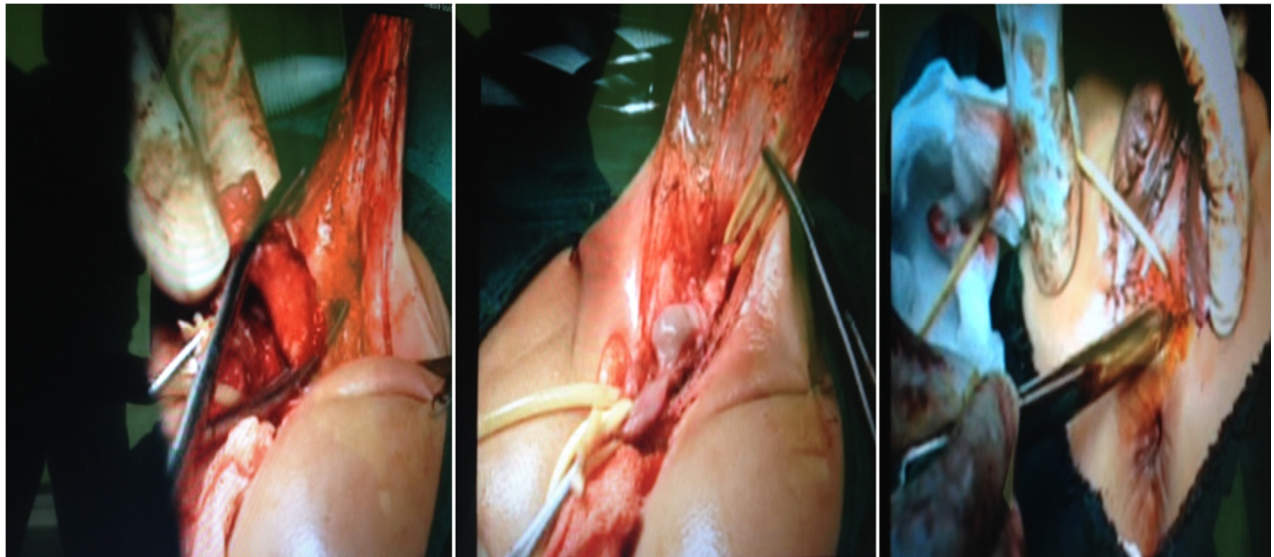


Fig.24 : Anatomie des sinus uro-génitaux comparée à l'anatomie féminine normale et à l'anatomie de l'hypospade féminin [16]

a. La vaginoplastie pour un abouchement vaginal bas : technique de Fortunoff [59,60]

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 puis le gland est resecé au niveau de son corps avec conservation du pédicule vasculo nerveux , la partie du gland conservé devient clitoris et. puis on réalise un abaissement des deux grandes lèvres , avec dilatation du neo vagin en fin d'opération et au cours des seances de contole a J7 et 3 mois post operatoire .



VAGINOPLASTIE DE FORTUNOFF (section du lambeau de la verge)

(Dissection du pedicule vasculo-nerveux pour maintenir le clitoris irrigué)

(Fin de la vaginoplastie , on s'assure de la dilatation et profondeur du neo vagin)

photos empreintées d'une sequence video d'operation réalisé par Pr Kaddouri

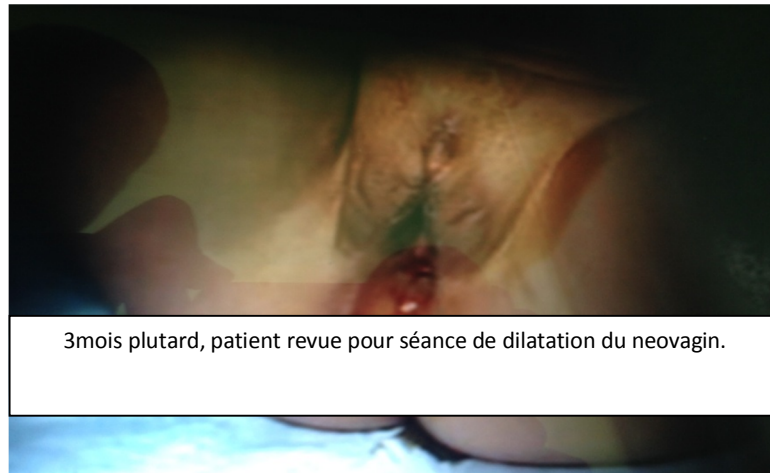


Fig.25 : Vaginoplastie de Fortunoff

**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. [6]

3. La reconstruction vaginale : [61,62,63]

Dans de rares cas, la cavité vaginale résiduelle est trop petite pour être descendue 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.

➤ **Reconstruction vaginale utilisant l'iléon :**

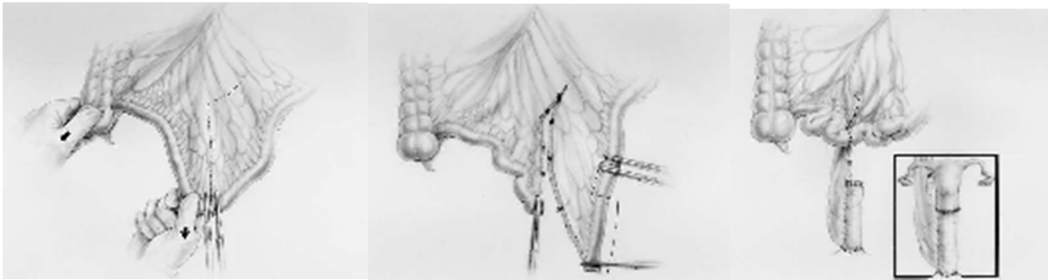


Fig.26 : Vaginoplastie utilisant un segment de l'iléon [16]

➤ **Reconstruction vaginale utilisant le recto sigmoïde**

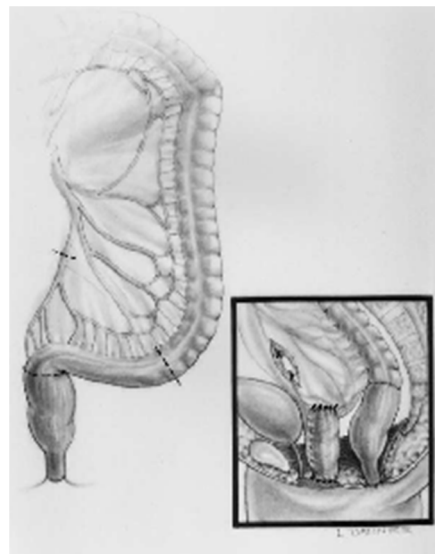


Fig.27 : Vaginoplastie utilisant le recto-sigmoïde [16]

Ainsi que plein d'autres techniques de moins en moins utilisées, actuellement la vaginoplastie de Fortunoff est la plus souvent réalisée.

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'hypospadias 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 cutané 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 l'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 l'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. [64]

c. Technique opératoire : Intervention de Duplay-Snodgrass

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. [64]

➤ Les hypospadias distaux : (fig.32)

- Intervention de DUPLAY :
 - 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.
 - 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. [64]

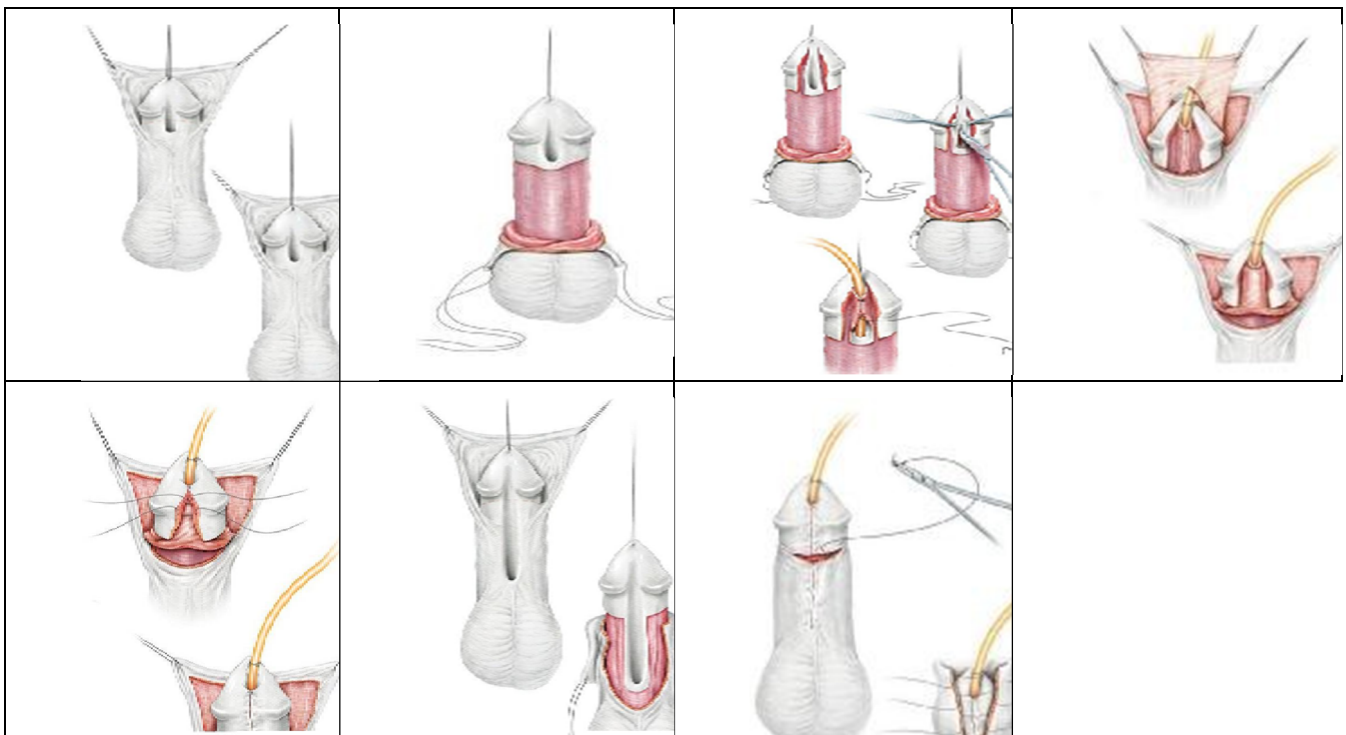


Fig.28 : Technique de Duplay-Snodgrass : hypospadias distal [16]

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

SNODGRASS a proposé en 1994, d'associer au DUPLAY une incision médiane de la plaque urétrale. Cette incision profonde, démarrant 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 urétrale 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 urétrale 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.

➤ **Les hypospadias proximaux : (fig.33)**

Les indications de l'intervention de Snodgrass sont maintenant étendues à certains hypospadias avec division proximale pour assurer le recouvrement de la face ventrale. L'intervention consiste à libérer totalement la verge, l'incision cutanée tenant compte de la circoncision qui ici indispensable pour assurer le recouvrement de la face ventrale. Après libération complète, une épreuve d'érection vérifie s'il existe ou non une courbure.

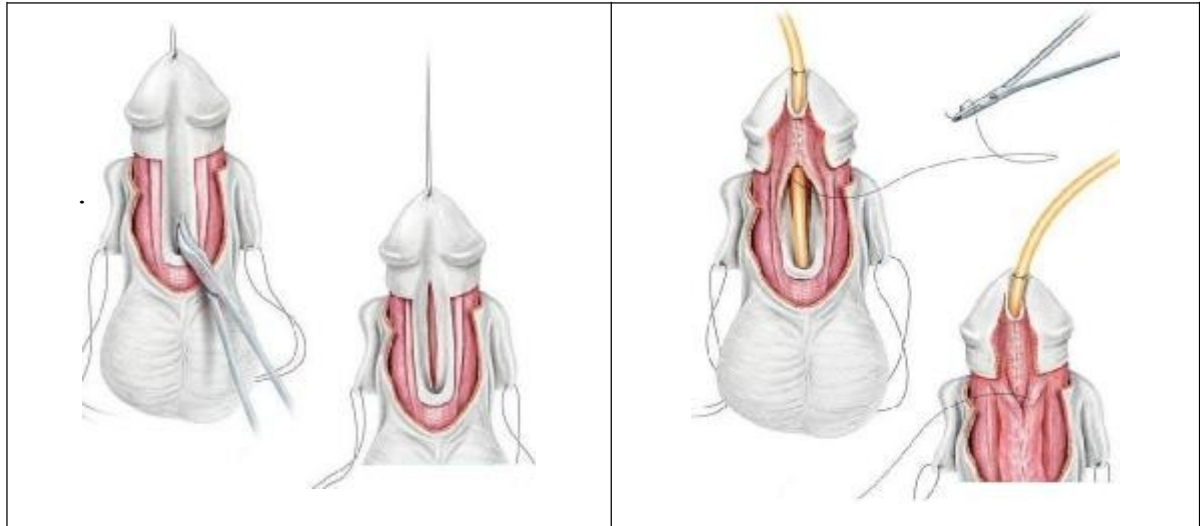


Fig.29 : Technique de Duplay-Snodgrass : hypospadias proximal [16]

La technique de Duplay-Snodgrass suppose que la plaque uréthrale 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 uréthrale pour obtenir un redressement de la verge. Elle apparaît donc limitée aux hypospades avec courbure modérée et avec une plaque uréthrale suffisamment souple pour être tubularisée après une incision médiane. [64]

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 épидидymites récurrentes, l'infertilité et finalement le risque de dégénérescence néoplasique.

L'excision chirurgicale est le traitement de choix. De plus en plus réalisé à l'aide de la coelioscopie

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 clamer 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.

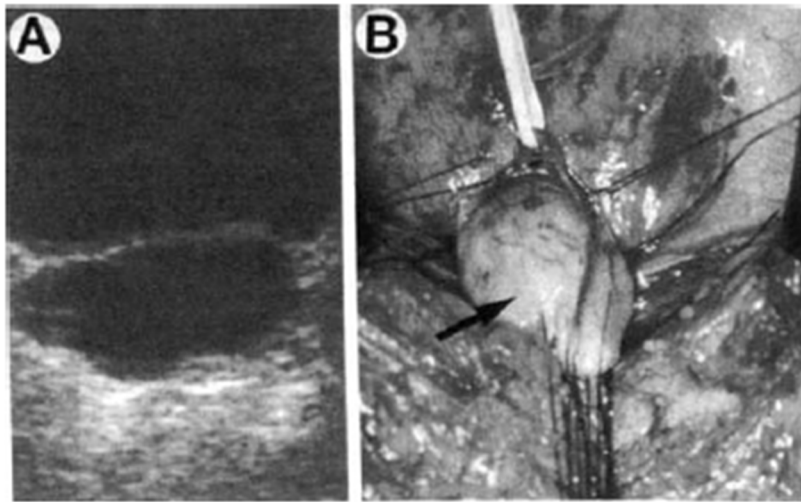


Fig.30 : Ablation des vestiges müllériens par voie trans-vésicale [16]

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.

L'espace retro-urétral est bien visualisé par voie trans-anorectale sagittale postérieure. B : fesses. P : limite postérieure de l'anus. A : limite antérieure de l'anus. V : canal déférent. U : utricule. L : ligne pectinée. S : scrotum.

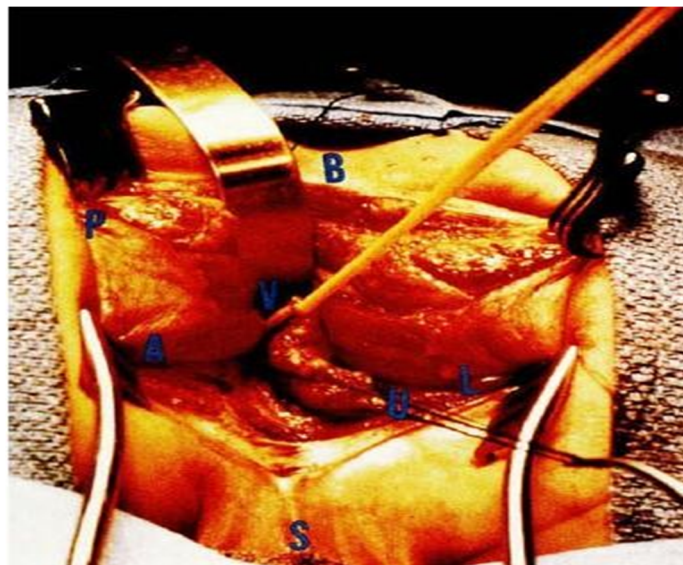


Fig.31 : Ablation des vestiges mülleriens; la voie postérieure trans-anorectale sagittale

[16]

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. [64]

b. Technique laparoscopique :

Sous anesthésie générale et avec le patient en position de lithotomie utilisant un support jambe, une cysto-uréthroscope 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. [64]

Fig.32 : Technique laparoscopique chez un patient avec une persistance de structure mullerienne



Fig.32-a : Vue laparoscopique d'un testicule en intra abdominale en avant d'une structure médiane (uterus)

Fig.32-b : image coelioscopique montrant un testicule accolé a un uterus en intra abdominale .

photos empreintées d'une séquence video réalisé chez un patient opéré par Pr Kaddouri

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, chez les patients 46, XX DSD, la base du traitement est la supplémentation en NACL, et l'hydrocortisone. La chirurgie plastie a été réalisé dans 33% des cas. Chez les patients classés 46, XY DSD, l'androgènothérapie était préconisée chez 79% des patients, une chirurgie de l'hypospadias chez 15% des patients.

E. L'âge de l'intervention: [33]

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. Dilemmes : [65]

Les DSD représentent des situations rares qui font que très peu d'équipes dans le monde ont une expérience et un environnement suffisants pour les prendre en charge. Cela explique l'extraordinaire hétérogénéité des soins prodigués à travers le monde et les résultats rapportés souvent insuffisants pour des traitements pratiqués il y a plus de 20 ans et devenus obsolètes. La difficulté est que nous ne connaîtrons la solidité de nos prises en charge actuelles que dans 20 ans minimum.

Il est demandé aux chirurgiens de ne plus faire de traitements irréversibles chez un individu non consentant qui n'a pas encore affiché ses identités « intimes » (identité sexuelle individuelle et identité comportementale). Le point essentiel de la discussion est donc le timing de cette chirurgie si chirurgie il doit y avoir.

Les traitements précoces répondent souvent aux attentes des parents et se font dans des conditions anatomiques et psychologiques propices. Le problème est l'absence de participation du patient à la décision. Les traitements tardifs permettent cette adhésion du patient mais se font dans une période critique de la construction de l'individu (adolescence) avec une morbidité du geste chirurgical potentiellement plus importante. Il n'y a actuellement aucune publication solide sur la chirurgie tardive et les publications sur les résultats de la chirurgie précoce sont contradictoires et de méthodologie critiquable. Certaines situations

complexes ne connaissent pas de « bonnes » réponses mais seulement de « moins mauvaises».

L'absence d'évidence scientifique actuelle sur telle ou telle attitude doit conduire à la plus grande prudence sur les interprétations que certains avancent. Faut-il rappeler que la « non-décision » est une « décision» et que laisser l'individu entre parenthèses sociales depuis la naissance et une hypothétique conscience du choix relève jusqu'à présent d'une pure spéculation.

G. 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 [2].

Money et Hampson [10] 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[7] 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 [2].



Conduite à tenir pratique

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

➤ Evaluation clinique des DSD: [23]

✓ Enfant 46,XY

Tableau.27 : 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.28 : 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

➤ **Evaluation hormonale des DSD :**

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.29 : Principaux examens à prescrire

<p>Examens dont le résultat peut être obtenu en moins de 48 h</p>	<ul style="list-style-type: none"> -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)
<p>Examens à prélever en période néonatale</p>	<ul style="list-style-type: none"> -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, Δ4, DHT, 17OHP
<p>Autres en fonction de l'orientation, en centre spécialisé</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Diagnostic étiologique d'une DSD 46,XY ou 46,XX -Bilan anatomique (indication et date en fonction du contexte)

En résumé

Anomalie de la différenciation sexuelle 46, XY [66]



Fig.33 : Anomalie de la différenciation sexuelle 46, XY ou gonadepalpable.



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.

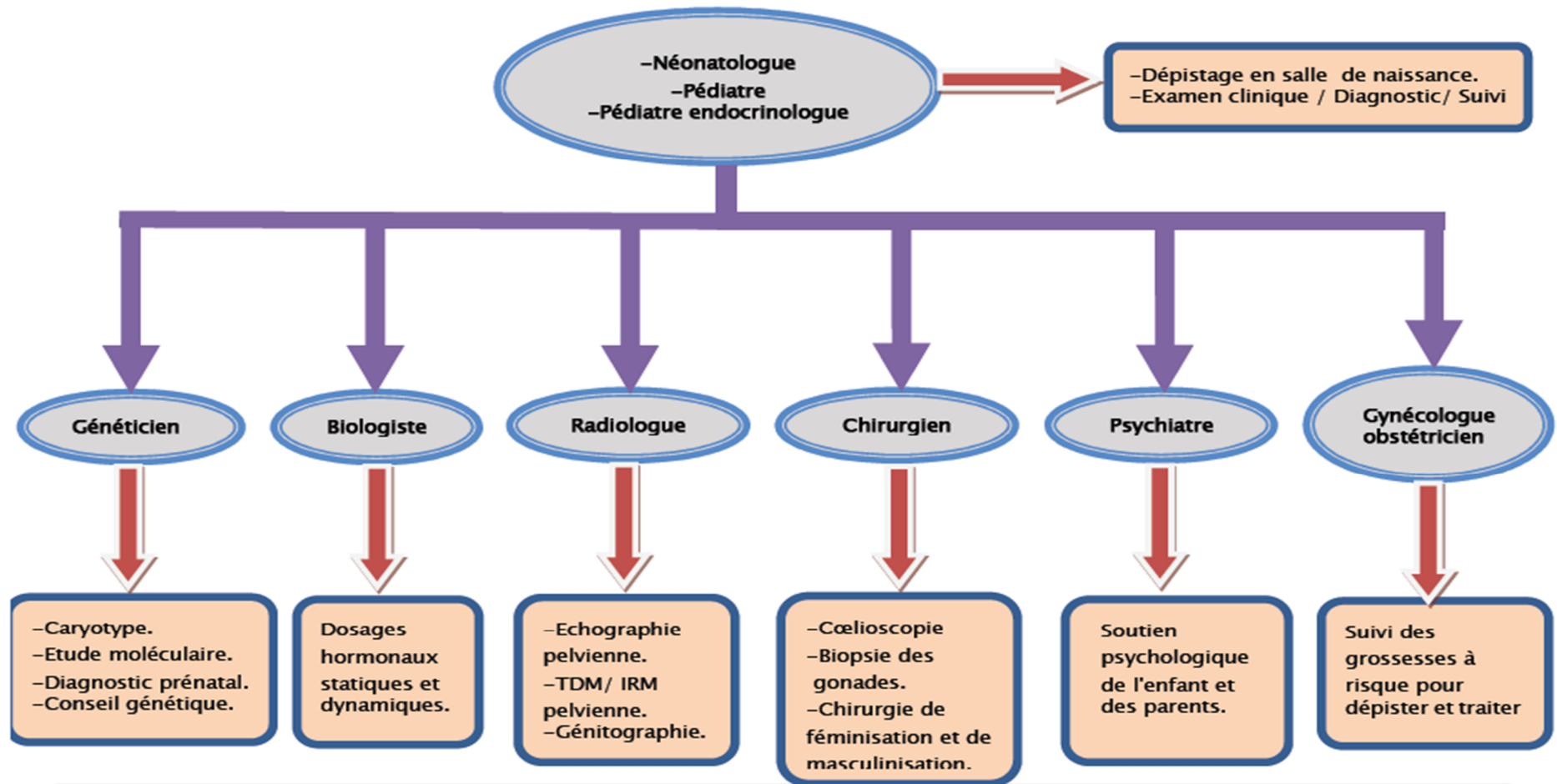
A travers notre étude, on a conclu à :

- La fréquence élevée de la consanguinité et de décès dans la fratrie.
- Le diagnostic est porté à un âge très tardif, car les DSD 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.





Le rôles des différentes disciplines médicales dans la Prise en charge des anomalies de différenciation sexuelle



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



Déficit en 21OH chez une petite fille [15]



Déficit en 5α réductase [15]



Déficit en 3 bêta HSD [15]



**Asymétrie des organes génitaux externes chez un enfant atteint de
dysgénésie gonadique mixte 46 XY/46 X [16]**



**Aspect de l'appareil génital externe chez un patient atteint de dysgénésie
gonadique 46 XY partielle [16]**

Résultats après génitoplastie masculinisante précoce.[33]



Avant l'intervention.



Après l'intervention.

Résultats satisfaisants dans le cas d'une génitoplastie féminisante précoce.[33]



Avant l'intervention.



Trois mois après l'intervention.



Résumés

Resume

Auteur : Yassine SMITI

Titre : Les anomalies de différenciation sexuelle chez l'enfant Etude descriptive et analytique (A propos de 79 cas)

Mots clés : OGE - ADS- Caryotype - Trouble de l'hormonosynthèse - Dysgénésie gonadique

Introduction :

Les anomalies de la différenciation sexuelle correspondent aux atypies congénitales chromosomiques, gonadiques ou anatomiques du développement sexuel.

Le but de ce travail, est de faire une étude analytique et descriptive des anomalies de développement sexuel chez les enfants.

Matériel et méthodes:

Etude rétrospective de 79 cas d'anomalie de différenciation sexuelle (colligés par le service P2a de l'hôpital d'enfant de Rabat entre l'année 2005 et 2015).

Résultats:

L'âge de diagnostic est variable dans notre série, allant de la naissance à 15 ans, avec une moyenne de 7,5 ans.

Le motif de consultation était dominé par une DHA et OGE ambigus.

La consanguinité des parents était rapportée chez 40% de nos patients

Au terme des examens clinique et para cliniques, le diagnostic d'HCS (46,XX DSD) a représenté 15 % des cas , les 46 XY DSD : 68 % des cas , les DSD avec anomalie gonosomique : 4% des cas et enfin l'ovotestis 13% des cas.

Le traitement hormonal a été instauré chez 75 % des cas, alors que la chirurgie a été réalisé dans 41%.

Discussion :

Tout comme dans la littérature, La DHA et L'ambiguïté des OGE étaient les motifs de consultation les plus fréquents. Le taux de consanguinité était élevé dans les différentes séries.

Par contre, l'âge moyen de diagnostic , la fréquence et le sexe d'élevage sont différent d'une série à une autre suite au biais de sélection.

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

Abstract

Author: Yassine Smiti

Title: Abnormalities of sexual differentiation in children; descriptive and analytical study (about 79 cases)

Keywords: OGE - ADS karyotype - Disorder hormonesynthèse - gonadal dysgenesis

Introduction:

Abnormalities of sexual differentiation correspond to congenital chromosomal atypia , gonadal or anatomical sex development. The aim of this study is to make an analytical and descriptive study of disorder sexual development in children.

Patient and methods:

A retrospective study of 79 patients with DSD (collected at the children hospital of Rabat, department P2a between 2005 and 2015).

Results:

The age of diagnosis in our series is very variable (birth to 15 years old) with an average of 7,5 years old. Acute dehydration and malformed external genitalia were the reasons of consulting the most frequent.

Inbreeding of the parents was reported in 40% of our patients.

At the end of the clinical and paraclinical examinations , diagnosis HCS (46, XX DSD) accounted for 15 % of cases, the 46 XY DSD accounted for 68 % of cases, the DSD with gonosomal anomaly represented 4 % of cases and finally ovotestis accounted for 13 % of cases.

Hormone therapy was initiated for 59 patients (75 % of all our the cases) , and only 41 % of cases have benefited of the surgical treatment.

Discussion:

As in literature, DHA and Ambiguity EMB are the most common reasons for anomalies in 46, XX DSD. The inbreeding rate is very high in different series this suggests that there are genetic factors that influence.

The average age of diagnosis, the frequency and the breeding sex are different from one series to another due to selection bias.

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

ملخص

الكاتب : ياسين سميطي

العنوان : تشوهات النمو الجنسي لدى الأطفال. دراسة تحليلية ووصفية. بصدد 79 حالة

الكلمات الأساسية : تشوهات النمو الجنسي - الاعضاء التناسلية - النمط النووي - اضطرابات إفراز الهرمونات - خلل تكون الغدد التناسلية

مقدمة

تشوهات النمو الجنسي هي عبارة عن سوء او عدم نمو الاعضاء التناسلية الخارجية بطريقة طبيعية , او حالة عدم انسجام بين الاعضاء التناسلية الخارجية و الباطنية

معدات و منهجية

دراسة استيعادية من 79 حالة لتشوهات النمو الجنسي جمعتها الخدمة الطبية لقسم الأطفال بمستشفى الأطفال في الرباط بين سنتي 2005 و 2015.

نتائج

سن التشخيص متغير جدا ، يبدأ من الولادة و يصل الى 15 سنة مع متوسط يبلغ سبع سنوات و نصف .

الاسباب الرئيسية للزيارة الطبية كانت جفاف في البدن و الأعضاء التناسلية الخارجية الغامضة

وذكر زواج الأقارب في 40 ٪ من الحالات

تم تشخيص 12 حالة تضخم الغدة الكظرية ما يمثل 15 ٪ من الحالات ، وشكلت تشوهات النمو الجنسي الذكورية 68 ٪ من الحالات، بينما مثلت تشوهات النمو الجنسي بالاضافة الى مشكل الكروموسومات الجنسية 4 ٪ من الحالات فقط

وقد استفاد 59 مريضا من العلاج الهرموني (اي 75 ٪ من الحالات) بينما استفادت من العلاج الجراحي 41 ٪ من حالات

مناقشة:

كما هو الحال في الدراسات الأخرى ، جفاف البدن و الأعضاء التناسلية الخارجية الغامضة هي الأسباب الأكثر شيوعا ل حالات الشذوذ 46 ، XX

و يعتبر معدل زواج الأقارب عالية جدا في مختلف الدراسات وهذا يشير إلى أن هناك عوامل وراثية تؤثر في حدوث تشوهات النمو الجنسي عند الأطفال ، اما بالنسبة لمتوسط عمر التشخيص ، وتيرة تشوهات النمو الجنسي و جنس التربية فهو يختلف من سلسلة إلى أخرى بسبب التحيز في الاختيار

وأخيرا، فإننا نؤكد على الفائدة من الفحص السريري الدقيق للاعضاء التناسلية عند الولادة و المعاينة المتعددة التخصصات لكل حالات تشوهات النمو الجنسي من اجل توجيه سليم



Bibliographies

- [1]. **Petit dictionnaire des mots qui ont une histoire gilles henry 02/2012**
- [2]. **SEKKAT REDA SALIMI**: Troubles de réceptivité périphérique aux androgènes. à propos de 4 cas (Thèse de médecine n° 14/2000)
- [3]. **ABBAD HIND** : Hermaphrodisme vrai et dysgénésie gonadique mixte. (Thèse de médecine N°345/2000)
- [4]. **Atlas Anatomie du corps humain**. P430 – 1998
- [5]. **D.K.EDMONDS MBBS, FRCOG .FRANZCOG**: Congenital malformations of the genital tract “Obstetrics and Gynecology clinics, volume27, number H- Y, March 2000”
- [6]. **LINQUETTE M. et SAVARY J.-B** : Généralités sur les états intersexués « Encycl.méd.chir., paris, Glandes, 10033A-I0, 1-1980 »
- [7]. **F.Poulat P. BERTA** : Détermination du sexe et chromosome Y. « Annales d'endocrinologie (PARIS) 1991,52,410-414 »
- [8]. **LANGMAN** : Embryologie médicale. « Edition Masson et cie , P 173-192 » 2001
- [9]. **PERLMAN R,AMIEL TISON CL, DEBOIS JC** : Périnatalogie. « Pédiatrie pratique, édition Malone, 1985,P 526-593 »
- [10]. **EL IDRISSE HICIAM**: Les Aspects cytogénétiques de l'ambiguïté sexuelle à propos de 99 cas. « Thèse de médecine no218/1998 »
- [11]. **GOMPEL A, MOWSZOWICZ.1, POITOUT PH**: Pseudohermaphrodismes masculins. « Edition technique-EMC (Paris-France) Endocrino-nutrition,1 0- 033-B- 10, 1993 »
- [12]. **WACHTEL SS; OHNO S; KOOG, C; BOY SE E.A**: Possible role for H-Y antigen in the primary determination “Advances in genome biology Vol 4 1996 , 235-236”

- [13]. **D.K.EDMONDS MBBS, FRCOG .FRANZCOG:** Congenital malformations of the genital tract. “Obstetrics and Gynecology clinics, volume27, number H- Y, March2000”
- [14]. **SANDRINE BARBAUX; ERIC VILAN; KEN-Mc EL REAVEY; MARC FELLOUS:** Le point sur détenninisme du sexe chez les Mammifères « Médecine/Science 1995, II ,529-36 »
- [15]. **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 2009 »
- [16]. **EL HOUSSEIN HICHAM:** Actualité de prise en charge en matière de dysgénésie gonadique. « Thèse de médecine N ° 18/2011 »
- [17]. **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 »
- [18]. **Rodolfo A. Rey, MD, PhD, Senior Researcher, Professor, Romina P. Grinspon, MD** Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development; Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 25 (2011)
- [19]. **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.

- [20]. **Haider SG. Leydig cell steroidogenesis:** Unmasking the functional importance of mitochondria. *Endocrinology*. 2007 Jun; 148(6): 2581–2.
- [21]. **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
- [22]. **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
- [23]. **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 (juin 2009)
- [24]. **HICHAM SALLAHI:** Les ambiguïtés sexuelles, à propos de 18 cas.
Thèse de médecine N° 413/2003
- [25]. **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 36 observations. « *Revue Maghrébine de pédiatrie*, Vol VII N°5 - sep-oct 1997 »
- [26]. **FTOUHLI.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 »
- [27]. **JOB JC. PIERSON M: Endocrinologie pédiatrique et croissance.**
Les états intersexuels. « *Médecine/sciences* 1978, 2, 273-293 »

- [28]. **AGUILAR MARTINEZ.P ; MONTOYA.F ; LAFFARGUE.P ; VIALA.J.**: Pseudohennaphrodismes masculins: facteurs anténatals.
« J.Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 1990, 19, 285-289»
- [29]. **JOSEPH G. , VICTOR W.NITM and KENNETH I. GLASSBERG:**
Mixed gonadal dysgenesis and dysgenetic male pseudohermaphroditism.
“The journal of urology Vol 153, 1267-1273, April 1995”
- [30]. **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 »
- [31]. **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”
- [32]. **THESE D’AMEZRINE :** Les désordres du développement sexuel a propos de 09 cas-2008
- [33]. **Traitement androgénique des hypoandrismes :** Jean-Marc Kuhn, Gaëtan Prévost Novembre 2013
- [34]. **Michael Hanschild, Gérald Theintz, Lausanne :**
Le développement de la fonction testiculaire. Vol.19 N°3. 2008
- [35]. **CORNET.L, LOUBIERE.R,SERRES.J, LESQUERRE.C
CRISTOFARI.D.J**

- Pseudohermaphrodisme gonophorique avec cryptorchidie abdominale et cancer du testicule. J.Chir (paris) Avril 1971, t.101,n°4,pp 415-422
- [36]. **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.
- [37]. **Luigi Laino,** Disorders of sex development: a genetic study of patients in a multidisciplinary clinic, Endocrine Connections, 2013
- [38]. **CARDON.A, DE FRANCISCIS.P, LANDOL.L.E, VENDITTO.H, and SINISI AA:** Laparoscopic-hysterectomy pseudohermaphrodisme. 1999 Feb,23 ,p113
- [39]. **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
- [40]. **Bailez M.M., Dibenedetto M., Elmo G.:** Laparoscopic sigmoid vaginal replacement. San frasisco Presented at American Academy of Pediatric Section on Urology, 2001.
- [41]. **Ch Sultan, S Lumbroso. :** Exploration d'une ambiguïté sexuelle néonatale. s.l. Immunoanal Biol Spec, 2001, Vol. 16. 110-112
- [42]. **Raphaël Rappaport, Maguelone G. Forest:** Disorders of sexual differentiation. Pédiatrie Endocrinology 1993, 307-331
- [43]. **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

- [44]. **GLASSBERG K.I: Classification des ambiguïtés sexuelles. journées urologiques de Necker.** Masson, Paris, 1990.
- [45]. **Amrhein J.A, Klingsmith G.J, Mc Kusik V.A, Migeon C.J:** Partial androgen insensitivity; the Reifenstein syndrome revisited. N. Engl.J.Med, 1977,297, 350-360
- [46]. **Amrhein J.A, MeyerW. J, Johns H.W. Jr et coll: Androgen insensitivity in man: evidence for genetic heterogeneity.** Proc. Nat Acad.sci, 1976,73, 891
- [47]. **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 2005
- [48]. **ABBADI FATIMA: Pseudohermaphrodismes masculins à propos de 27 cas Thèse de médecine N°360-2011**
- [49]. **IMBEAUD.S, JOSSO.N, BELVILLE.C, MESSIKA- ZEITOUN.L, REY.R, PICARD.TY:** Molecular biology of the persistent Mullerian duct syndrom. Contracept-febtil- sex 1996, Sep, 24(9), 613-6
- [50]. **VAN. NIEKERK W.A: True hermaphroditism. An analytic review with a report of 3 new** AM J obstet.Gynecol, 1976, 126; 890-904
- [51]. **MOWSZOWICZ L BERTHAUT I. MESTAYER C. WRIGH F.**

- KUTTENN F.MAUVAIS , JARVIS P. :** Les 5 alpha réductases: physiologie et pathologie. Annales d'endocrinologie 1995 :56 :555-559
- [52]. BATTINI R. BERTELLONI S. FEDERICO G. BROWN TR.**
- SAGGESE G. :** Endocrinological receptorial and molecular evaluation of male Pseudohermaphroditism J. Endocrinol invest 1993:16:5
- [53]. Rink, Elizabeth B. Yerkes and Richard C: Chapter 36: Surgical Management of Female Genital Anomalies Disorders of Sexual Development.** Richard C. Rink, Pierre D. E. Mouriquand John Gearhart. Pediatric urology. s.l. : Saunders Elsevier, 2001.
- [54]. Jones. HW, L Wilkins: Gynecological operations in 94 patients with intersexuality. s.l. : Am J Obstet Gynecol, 1961, Vol. 82. 1142-1153**
- [55]. [Hinderer U.T: Reconstruction of the external 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**
- [56]. Brown J :** A single-stage operative technique for castration, vaginal construction and perineoplasty in transsexuals.s.l. : Arch. sex. behav, 1978, Vol. 7. 313
- [57]. 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
- [58]. 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

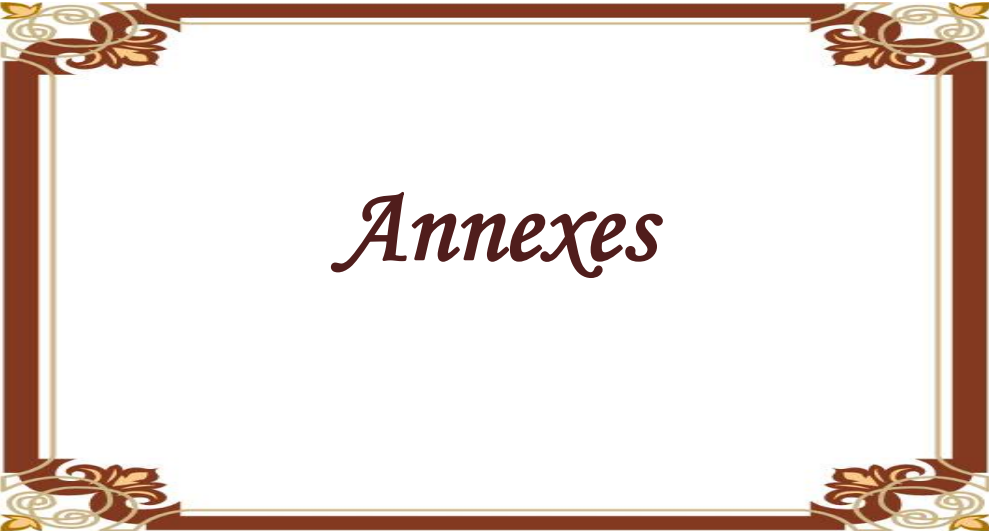
- [59]. **MOLLARD P., MOURIQUAND P.D.E., VIGUIER J.L:** Chirurgie des ambiguïtés sexuelles. Techniques, indications, résultats. s.l. : Pédiatrie, 1990, Vol. 45. 87-93
- [60]. **Oesterling. JE, JP Gearhart, RD Jeffs.** A unified approach to early reconstructive surgery of the child with ambiguous genitalia s.l. : J. urol.,1987, Vol. 138. 1079-1084
- [61]. **HENSLE T.W., REILEY E:** Vaginal replacement in children and young adult s.l. : J. Urol., 1998, Vol. 159. 1035-1038
- [62]. **TILLEM S.M., STOCK J.A., HANNA M.K:** Vaginal construction in children s.l. : J. Urol., 1998, Vol. 160. 186-190
- [63]. **WESLEY J.R., CORAN A.G:** intestinal vaginoplasty for congenital absence of vagina s.l. : J. Pediatr. Surg., 1992, Vol. 27. 885-889
- [64]. **Pierre D.E. Mouriquand, Delphine Demède, Daniela Gorduza, and Pierre-Yves Mure:** Chapter 41: Hypospadias. [book auth.] John P., Rink, Richard C., Mouriquand, D. E., Gearhart. Pediatric urology. s.l. : Saunders Publisher, 2001.
- [65]. **Mise au point sur la prise en charge chirurgicale des anomalies congénitales du développement génito-sexuel (Disorders of Sex Development: DSD) :** P. Mouriquanda, et le Centre national maladie rare sur les anomalies congénitales du développement génito-sexuel (CNMR DSD) 2014
- [66]. **PRISE EN CHARGE DES ANOMALIES DE DIFFERENCIATION**

SEXUELLE (A propos de 16 cas) These 87/11

[67]. Carte de soins et d'urgence insuffisance surrenale

(Centre de référence de maladies endocriniennes rares croissance
CRMERC)

www.crmerc.aphp.fr



Annexes

		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 : adrenocorticotrope hormone ; LPH : lipotropine hormone.

1 – Glossaire de la figure 10 :

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

-**SF1** = steroidogenic factor 1 : gène situé sur le bras long du chromosome 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 devant une insuffisance surrénalienne (HCS) [67]

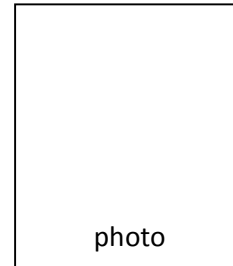
Nom.....

Prenom.....

Né le

Adresse.....

Tel..... Date.....



Signature du titulaire ou du représentant légal

En cas d'urgence contactez les gens de l'entourage

1- Nom..... 2- Nom

Prenom..... Prenom.....

Tel..... Tel.....

Adresse..... Adresse.....

3- Nom.....Prenom.....

Tel.....

Adresse.....

Informations médicales personnelles

(Personalized medical information)

Cochez la case correspondante en cas de réponse positive (Please tick the boxes as appropriate)

1 - Sur la maladie :

● Type d'insuffisance surrénale :

- Primaire due à une pathologie surrénalienne, précisez :
- Secondaire due à une pathologie hypophysaire, précisez :
- Secondaire due à un traitement par corticoïdes, précisez :

● Date du diagnostic : ... / ... / ...

2 - Sur le traitement substitutif quotidien :

● Traitement substitutif habituel :

(utiliser les cases pour actualiser les informations sur le traitement en cours)

Date (jour/mois/année)	Glucocorticoïdes Nom du produit : Modalités de prescription (dosage et nombre de prises par 24H)	Minéralocorticoïdes Nom du produit : Modalités de prescription (dosage et nombre de prises par 24H)
... / ... / ...		
... / ... / ...		
... / ... / ...		

Informations médicales personnelles

(Personalized medical information)

- Autres traitements au long cours :

.....
.....
.....
.....

- 3 - Antécédents, pathologies associées et mentions utiles en cas d'urgence :

.....
.....
.....
.....



Nom, fonctions, cachet, date et signature du médecin remplissant la carte :
(Name, affiliation, stamp, date and signature of the physician who filled in this card)

.....
.....
.....
.....

Conduite a tenir devant insuffisance surrénalienne (HCS) [67]

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'un stress, d'une émotion, mais aussi spontanément

1 - Ne jamais interrompre le traitement substitutif quotidien et veillez 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 assurant la prise en charge habituelle.
- Rechercher un facteur favorisant (infection intercurrente, traumatisme...) et traiter, si besoin.
- Attendre l'amélioration clinique et l'efficacité du traitement du facteur
- déclenchant pour reprendre progressivement le traitement substitutif à la dose habituelle.

3 - En cas de signes de gravité : vomissements répétés, déshydratation, troubles de l'hémodynamique ou de la conscience : hospitaliser le malade (appel du 15 ou du 112),

- débiter un traitement d'hémisuccinate d'hydrocortisone (1 ampoule de 100mg = 2 ml), par voie parentérale, si possible avant le transfert à la dose de : chez l'enfant : 2 mg/kg/6 à 8h en IM ou /4 à 6h en IV, chez l'adulte : 100 mg en IM puis 50mg/6h en IM ou 50mg/4h en IV.
- en cas de déficit minéralocorticoïdes associé, administrer l'Acétate de Désoxycorticostérone, (ampoule de 10 mg = 1 ml), 1 dose par voie IM par 24h (1 mg < 1 an ; 2 mg de 1 à 5 ans; 3 mg de 6 à 10 ans ; 4 mg > 10 ans; 5 à 10 mg chez l'adulte),
- maintenir l'hémodynamique stable, corriger l'hypoglycémie et compenser les pertes ydro-électrolytiques par voie intraveineuse (surveillance de la glycémie, du ionogramme sanguin et de l'ECG, en raison du risque d'hyperkaliémie), traiter le facteur déclenchant.
- prendre contact avec le médecin assurant la prise en charge habituelle du malade

4 - Adapter le traitement afin de prévenir le risque de décompensation lors de certaines situations à risque.

- En cas de fièvre ou de tout incident, doubler les doses d'hydrocortisone.
 - En cas de vomissements répétés ou de diarrhées :
 - > Appliquer le traitement substitutif prévu au point 3.
 - > Surveiller l'état d'hydratation et la glycémie et compenser les pertes glucidiques et hydro-électrolytiques, s'il y a lieu.
 - En cas d'anesthésie générale, d'intervention chirurgicale, de situation de réanimation, d'accouchement, ou d'accident grave, appliquer préventivement les mesures préconisées pour le traitement des décompensations :
 - > La veille d'une intervention programmée, doubler les doses d'hydrocortisone, par voie orale s'il s'agit d'un enfant.
 - > Le jour de l'intervention ou en situation d'urgence, appliquer le protocole prévu au point 3.
 - > Les jours suivants, avant la reprise du transit intestinal et/ou de l'alimentation, continuer le traitement substitutif par voie parentérale :
 - Hémissuccinate d'Hydrocortisone : chez l'enfant : 2 mg/kg/4 à 6 h si IV, /6 à 8 h si IM; chez l'adulte : 25 mg/4 h si IV ou /6 h si IM,
 - si déficit minéralocorticoïde, continuer l'Acétate de Désoxycorticostérone à la même dose que la veille (à adapter en fonction du ionogramme sanguin et de la pression artérielle).
- > Après la reprise du transit intestinal et/ou de l'alimentation, reprendre le traitement par voie orale par :
- Hydrocortisone : dose double ou triple de la posologie habituelle, répartie en 2 à 3 prises, puis diminution progressive de la posologie avec retour au traitement habituel en 2 à 6 jours.
- En cas d'insuffisance minéralocorticoïde :
- Fludrocortisone à la dose habituelle.
 - Assurez un apport hydro-électrolytique et glucidique adapté.
- En cas d'anesthésie légère ou d'examen, nécessitant d'être à jeun (à organiser de préférence le matin) : Hémissuccinate d'hydrocortisone; **chez l'enfant** : 2mg/kg/4 à 6 h en IV ou /6 à 8 h en IM; **chez l'adulte** 100 mg/4 h en IV ou /6 h en IM, à renouveler si le jeûne se poursuit, puis reprendre les doses habituelles d'Hydrocortisone per os.
- En cas d'anesthésie légère ne nécessitant pas d'être à jeun ou d'anesthésie locale, doubler les doses, la veille, le jour et le lendemain de l'anesthésie, la voie injectable ne devant être utilisée qu'en cas de troubles digestifs.

Pour tout problème de prise en charge, contacter le médecin suivant au :

zoom de la page entière.

En cas d'urgence contacter les médecins responsables de la prise en charge du malade

(Physicians in charge of treatment of the cardholder)



Médecin du centre spécialisé de traitement de la maladie :

Nom :

Nom du service :

Adresse :

Permanence téléphonique :

.....

Service d'urgence de proximité :

Nom du service :

Adresse :

Téléphone :

Médecin endocrinologue assurant le suivi :

Nom du médecin :

Adresse :

Téléphone :

Médecin traitant :

Nom :

Adresse :

Téléphone :

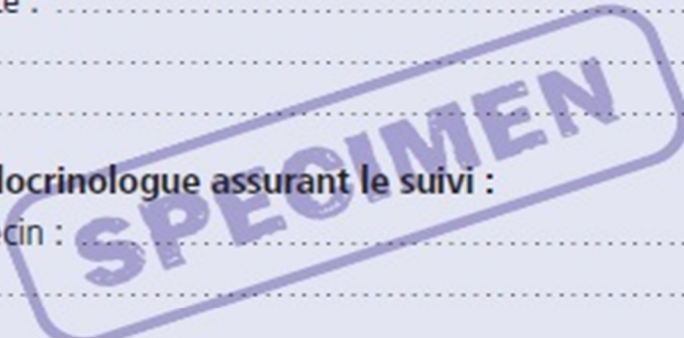
Autre professionnel de santé :

Nom :

Fonction :

Adresse :

Téléphone :



Serment d'Hippocrate

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرية في جاعلا صحة مريضى هدى في الأول.
- ◀ وأن لا أفشى الأسرار المعهودة إالى.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدى من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لى.
- ◀ وأن أقوم بواجبى نحو مرضاى بدون أى اعتبار دينى أو وطنى أو عرقى أو سياسى أو اجتماعى.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتى الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرى فى.

تشوهات النمو الجنسي لدى الأطفال دراسة تحليلية ووصفية

بصدد 79 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : ياسين سميطي

المزاد في: 22 أكتوبر 1990

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: تشوهات النمو الجنسي - الأعضاء التناسلية - النمط النووي -
اضطرابات إفراز الهرمونات - خلل تكون الغدد التناسلية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : نور الدين القدوري

أستاذ في جراحة الأطفال

مشرف

السيد : أحمد كاوي

أستاذ مبرز في طب الأطفال

السيدة : ايمان زينب

أستاذة مبرزة في طب الأطفال

أعضاء

السيدة : أمال تهيمو ايزكا

أستاذة مبرزة في طب الأطفال

السيدة : سعيدة طلال

أستاذة مبرزة في الكيمياء الحيوية