

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 41

**HYPERTROPHIE CONGENITALE DES SURRENALES
AVEC VIRILISATION COMPLETE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Mouna OUHENACH
Née le 18 Septembre 1988 à Temara
Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Hyperplasie congénitale des surrénales – virilisation complète

JURY

Mr. A. BENTAHILA
Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mr. A. GAOUZI
Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. I. ZINAB
Professeur de Pédiatrie

Mme. S. TELLAL
Professeur de Biochimie

Mr. M. A. BOUHAFS
Professeur Agrégé de Chirurgie Pédiatrique

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

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 CH
KILI
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. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI 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. OUAZZANI 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. AZZOUI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA 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. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

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

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

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

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

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

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

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

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
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*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale

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
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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
 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 *

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

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

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*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK 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

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
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 HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

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

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

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*
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 Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
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 Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation

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
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*

Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
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

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. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

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
 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*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie

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

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*
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*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
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. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
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

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

Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

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

- 9 JAN 2015



*A ceux qui me sont les plus chers
A ceux qui toujours crus en moi
A ceux qui m'ont toujours encourage*

✍ Je dédie cette thèse à ... ✨



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde



A mes très chers parents

En ce jour, votre fille espère réaliser l'un de vos rêves !

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 endure durant mes longues années d'études. C'est grâce à ALLAH puis à vous que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui. Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que vous m'avez donné. Puisse ALLAH vous accorder sante, bonheur et longue vie. A mes êtres chers, je vous témoigne mon profond amour et mes amour et respects les plus dévoués.



A mes très chères sœurs et belles soeurs Zahra , khadija , hasna

meryem , zineb , fatima et soumia

A mes nièces et neveux

*En témoignage de l'attachement,
de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.*

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

A mes très chers frères Mohamed et said

A mes beaux frères

*Vous être toujours pour moi
des frères bien aimés que j'apprécie énormément.*

*Que tous vos rêves soient réalisés
et que rien ne vous manque.*



A toute ma chère famille

Qui m'a prodigué amour et réconfort, je cite :

-mes oncles et mes tantes

-mes cousines et cousins

*Que ce travail soit le témoin de toute mon affection et de mon
attachement.*

A mes chères amis

*Fatima zahrae chenoufi , fatima zahra momayaze, sahrourdi sara ,
sahli maryem , aida saoud , sguit fadwa , lemwakni siham , wafae ,
safae harrak, Ait Abdelwahab hafsa et chaimae , atanan noura ...*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon
affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des
amis sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs
de tous les moments que nous avons passé ensemble,
je vous dédie ce travail et je vous souhaite
une vie pleine de santé et de bonheur.*



A tous les internes du CHU de rabat

*En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver
dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments
les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur
et de bonne santé.*

Je souhaite de tout mon cœur que notre amitié reste pour toute la vie.



Remerciements



A notre maître et président de thèse

Monsieur A. BENTAHILA

Professeur de pédiatrie

*Vous avez aimablement accepté de présider le jury de cette thèse, nous
en sommes touchés.*

*Nous vous exprimant une grande admiration pour votre haute qualité
morale, humaine et professionnelles.*

*Avec tout le respect que nous vous devons, veuillez trouver ici,
l'expression de notre profond respect et nos vifs remerciements.*



A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur AHMED GAOUZI

Professeur de pédiatrie

*Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous
guider à chaque étape de sa réalisation.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos
obligations professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse
méritent toute admiration.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer
notre profonde gratitude tout en vous
témoignant notre respect.*



A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur

*Mohammed El amine BOUHAFS Professeur agrégé de chirurgie
pédiatrique.*

Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une

Très grande amabilité de siéger parmi notre jury de thèse.

*Veillez trouver en ce travail le témoignage de mon admiration
pour vos qualités humaines et professionnelles, qui sont pour moi un
exemple accompli.*

*Veillez accepter ce travail maître, en gage de notre grand
respect et notre profonde reconnaissance.*



A notre maître et juge de thèse

Madame Imane zineb

Professeur de pédiatrie

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très
grande amabilité de siéger parmi notre jury de
thèse. Veuillez accepter ce travail maître,
en gage de notre grand respect et notre profonde
reconnaissance.*



A notre maître et juge de thèse

Madame Saida Tellal.

Professeur de biochimie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous

Faites en acceptant de juger notre travail.

Votre compétence, votre sens profond de l'humanité ainsi

Que votre modestie sont connus de tous.

Veillez agréer, Cher Maître, l'expression de notre vive

Reconnaissance et de notre respectueuse gratitude.



Au docteur EL Jadi hamza

Résident au service D'endocrinologie

*Nous vous remercions pour votre estimable participation dans
l'élaboration de ce travail.*

*Permettez-nous de vous exprimer notre admiration pour vos qualités
humaines et professionnelles.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre grand respect et nos vifs
remerciements.*



Abréviations

11 β OH	: 11 β hydroxylase
16 α HSD	: 16 α -hydroxy-hydroxystéroïde
17 β HSOR1	: 17 β -hydroxy stéroïde oxydoréductase de type 1
17OHP	: 17 hydroxy progestérone
17 α OHP	: 17 alpha hydroxy progestérone
17 β HSD	: 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase.
21OH	: 21 hydroxylase
3 β HSOR 1	: 3 β -hydroxystéroïde oxydoréductase de type 1
3 β HSD	: 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase
α MSH	: Alpha melanocyte stimulating hormone
A	: androgène
ACTH	: hormone adrenocorticotropique
ADN	: acide désoxyribonucléique
ADNc	: acide désoxyribonucléique complémentaire
AFP	: Alpha-fœtoprotéine
AR	: récepteurs aux androgènes
ATB	: antibiothérapie
CCMH	: concentration corpusculaire moyenne
CLIP	: corticotropin-like intermediate lobe peptide

CRH	: corticotropin releasing hormone
CYP 17	: gène de la 17 α hydroxylase
CYP11B2	: gène de la 11 β hydroxystéroïdes déshydrogénase
CYP21	: gène de la 21 hydroxylase
DHA	: déshydratation aigue
DHT	: dihydrotestostérone
DOC	: désoxycorticostérone
DS	: déviation standard
DSD	: désordres du développement sexuel
E	: œstradiol
ER	: récepteur a l'œstradiol
FC	: fréquence cardiaque
FR	: fréquence respiratoire
FSH	: follicule stimulating hormone
GB	: globule blanc
GnRH	: gonadotropin-releasing hormone
Hb	: hémoglobine
HCS	: hyperplasie congénitale des surrénales
HLA	: <i>human leukocyte antigen</i>
HTA	: hypertension artérielle
IMC	: indice de masse corporelle

IV	: intraveineuse
LH	: hormone lutéale
NADPH	: nicotinamide adénosine dinucléotide phosphate
NFS	: numération formule sanguine
NSE	: niveau socio-économique
OGE	: organes génitaux externes
P	: progestérone
P450C17	: cytochrome P450 17
P450C21	: cytochrome P450 21
Plq	: plaquette
RA	: récepteur d'androgènes.
S-DHEA	: dihydroepiandrostenedione sulfate
SDN	: sexually dimorphic nucleus
SF1	: stéroïdogénic factor 1
SF1-	: stéroïdogénic factor 1 négatif
STAR	: stéroïdogenic acute regulatory protein
Supl	: suppléments
T	: testostérone
TA	: tension artérielle
VGM	: volume globulaire moyen
VN	: valeur normale

Sommaire



Introduction	1
Matériels et méthodes	4
Résultats	7
A.Etude descriptive (les observations médicales).....	8
B.Etudes analytique	17
Discussion	31
I.Historique	32
II.Rappels sur la glande surrénale.....	35
III.Classification	47
IV.Physiopathologie de L'HCS avec virilisation complète :.....	49
A. Conséquences sur la stéroïdogénèse surrénalienne	49
B. Mécanismes physiopathologiques des anomalies du développement sexuel au cours de L'HCS chez la fille	52
C. les blocs enzymatiques responsables	60
1. Le déficit en 21 hydroxylase	61
2. Déficit en 11 β hydroxylase	65
V. Tableau clinique de l'HCS avec virilisation complète	69
A. Signes cliniques.....	69
B. Diagnostic	75

C.Diagnostic différentiel	80
D.Problème de l'identité sexuelle et choix du sexe.....	81
1.Déterminismes de l'identité sexuelle	82
2.Choix du sexe.....	95
E.Prise en charge thérapeutique.....	97
F.Diagnostic et traitement prénatal.....	108
G.Conseil génétique	110
H.Dépistage néonatal de l'hyperplasie congénital des surrénales	110
I.Nouvelle thérapie.....	111
Conclusion	112
Résumé	114
Annexe	118
Références	122



Introduction

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) est une maladie endocrinienne génétique à transmission autosomique récessive, qui résulte du déficit d'une des enzymes de la stéroïdogénèse responsable de la synthèse du cortisol. Il s'agit d'une entité complexe regroupant plusieurs formes cliniques, biologiques et génétiques, qui dépendent du degré de l'atteinte de l'activité enzymatique en cause, et dans la majorité des cas, il s'agit d'un déficit en 21-hydroxylase (95%), plus rarement le déficit porte sur la 11 β -hydroxylase, la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase et 17 α -hydroxylase, ou exceptionnellement sur STAR et la P450 oxydoréductase. [1]

Parmi ces formes cliniques il y a la forme virilisante pure dont le tableau clinique est dominé par l'ambigüité sexuelle chez la fille. Normalement ce tableau clinique amène le plus souvent au diagnostic néonatal, cependant l'ambigüité sexuelle peut être à des stades avancés et le sexe est identifié comme masculin à la naissance ce qui amène à un diagnostic tardif.

En effet le premier cas d'HCS a été identifié dans l'histoire par Luigi de Crecchio en 1865, c'était celui d'un homme décédé à la suite d'un épisode de vomissement profus et de diarrhées, son autopsie a révélé la présence d'organes génitaux internes de type féminins, et l'existence de volumineuses surrénales.

La difficulté de ces tableaux cliniques provient du fait que cette forme d'HCS entraîne une exposition prénatale aux androgènes, donnant naissance à des filles avec un phénotype masculin et sont par conséquence élevées garçon, ce qui pose le problème de l'identité sexuelle.

La prise en charge est complexe et multidisciplinaire entre pédiatre, psychiatre, chirurgien et endocrinologue.

Notre étude s'intéressera à cette forme clinique dont nous rapportons une série de 9 cas cliniques.

L'objectif de ce travail est de:

- 1- Décrire les particularités cliniques d'HCS avec virilisation complète rapportées dans notre série.
- 2- Souligner les difficultés diagnostics et de la prise en charge de ces patients.
- 3- Décrire les étapes cliniques et paracliniques du diagnostic.



Matériels et méthodes

Patients :

C'est une étude rétrospective sur plus de 14 ans.

Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre étude uniquement les cas d'hyperplasie congénitale avec virilisation complète (Prader de **IV** à **V**), qui sont suivis en consultation et ou ont été hospitalisés.

L'étude a porté sur 9 cas au service d'endocrino-neuro-pédiatrie de l'hôpital d'enfant Rabat.

Critères d'exclusion :

On a exclu les autres formes d' HCS notamment, HCS chez le garçon (46XY), La forme avec ambiguïté sexuelle avec virilisation moins sévère (Prader de **I** à **III**).

Méthodes d'étude :

L'analyse rétrospective des dossiers médicaux retenus a été faite sur des fiches d'exploitation recueillant les différents paramètres anamnestiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs.

(voirAnnexe)

- Identité
- Motif d'hospitalisation
- Antécédents
- Histoire de la maladie
- Examen clinique

□□□□ Bilan paraclinique :

Bilan biologique

Bilan morphologique

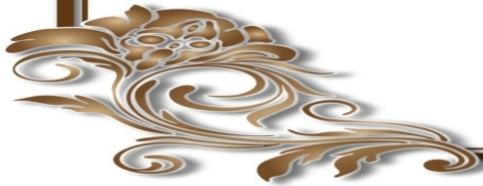
□□□□ Traitement :

Traitement de la phase aiguë et au long cours

Choix du sexe

□□□□ Evolution et surveillance

Résultats



A. Etude descriptive (les observations médicales)

Identité – motif d’hospitalisation :

observations	prénom	âge au moment du diagnostic	Age actuel	sexe d'élevage	Origine	NSE	Motif d'hospitalisation
1	mohemed	8 ans	15 ans	Masculin	–	–	Ambigüité sexuelle
2	Oussama	5 ans	14 ans	Masculin	–	–	Ambigüité sexuelle
3	Hamza	2 ans et 6mois	5 ans	Masculin	Sidi kacem	moyen	puberté précoce
4	Bilal	11 ans	17 ans	Masculin	–	–	Ambigüité sexuelle
5	Mohemed	2 ans	17 ans	Masculin	–	–	puberté précoce et absence de gonade
6	Mustafa	9 ans et 2mois	16 ans	Masculin	Rabat	–	Ambigüité sexuelle
7	Mohemed	15 mois	8 ans	Masculin	Guerssif	–	Ambigüité sexuelle
8	Mohemed	1 an	3 ans et 7 mois	Masculin	Taza	moyen	non
9		5 ans	20 ans	Masculin	–	–	Pseudo-puberté précoce

Antécédents :

Observation	consanguinité des parents	grossesse	Terme	Accouchement	Prise de Médicaments au cours de la grossesse	Cas similaire dans la famille	Autres
1	non	suivie	A terme	Voie basse	non	oui	
2	non	suivie	A terme	Voie basse	non	oui	
3	2emme degré	suivie	A terme	Voie basse	non	non	Notion d'avortement chez la mère de la 2emme grossesse a 3 mois
4	non	suivie	A terme	_	non	non	
5	1 er degré	suivie	A terme	Voie basse	non	non	Signes de virilisation chez la mère
6	non	suivie	A terme	Voie basse	non	non	
7	1 er degré	suivie	A terme	Voie basse	non	non	Antécédent de mort-né dans la fratrie
8	non	suivie	A terme	Voie basse	non	non	
9	1 er degré	suivie	A terme	_	non	oui	

Examen clinique :

Observation	Age de début	symptômes	Examen générale						
			Poids (kg)	taille(m)	DS	IMC (kg/m ²)	TA	vomissement	Déshydratation
1	naissance	Absence de testicule palpable	40	1.47	+2DS	18.5	110/70	non	Non
2	naissance	Absence de testicule palpable	15	1.03	-1DS	14	100/60	non	Non
3	6 mois	Pilosité pubienne	22.5	1.08	+3 DS	19	100/60	non	Non
4	11 ans	Absence de testicule palpable	47	1.39	M	24	150/100	non	non
5	2 ans	Prurits pubien	–	–	+3 DS	18	90/50	non	non
6	naissance	Absence de testicule palpable	–	–	M	–	–	non	non
7	naissance	Absence de testicule palpable	9	76	T :-1 DS P :M	15	–	non	non
8	1 an	Absence de testicule palpable	18	1.07	+2 DS	15	107/50	non	non
9	1 an	Pilosité pubienne	–	–	+2 DS	–	140/100	non	non

Examen des organes génitaux externes :

Observation	Examen des organes génitaux externes							gynécomastie	mélanodermie
	Bourgeon génital	Gonades papales	Bourrelets latéraux	Hypospadias	Nb d'orifices	PRADER	pilosité		
1	4,5/3	non	féminin	–	1 orifice	VI	–	non	non
2	masculin	non	féminin	–	1 orifice	VI	S2 a l'âge de 9 ans	P3 a l'âge de 9 ans	non
3	masculin	non	Scrotum plissé	oui	1 orifice	VI	+++	non	oui
4	6\3	non	Scrotum plissé	–	1 orifice	V	+++	non	oui
5	5	non	–	Oui	1 orifice	VI	P3	S1	oui
6	9\3	non	Scrotum plissé		1 orifice	V	++++	non	non
7	1.5\1	non	scrotum	oui	1 orifice	VI	non	non	non
8	4.5	non	scrotum	non	1 orifice	V	oui	non	non
9	6\3	non	Scrotum plissé	non	1 orifice	V	oui	non	oui

Bilan biologique :

observation	Examen biologiques										
	Numération formule sanguine					Ionogramme sanguin					
	HB	CCMH	VGM	PLQ	G B	Natrémie	Natriurèse	Kaliémie	urée	créatinémie	glycémie
1	normale	normale	normale	normale	normale	normale	–	normale	normale	normale	normale
2	normale	normale	normale	normale	normale	normale	–	normale	normale	normale	normale
3	8.5	32	61.9	329000	9100	138	–	3.60	0.19	3	normale
4	normale	normale	normale	normale	normale	normale	–	normale	normale	normale	normale
5	10.6	32	67	407000	1 3000	136	–	4.94	0.30	5	normale
6	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
7	normale	normale	normale	normale	normale	137	142 nmo/l	normale	normale	normale	normale
8	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
9	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

observation	Dosage hormonale											caryotype
	17 α - OHP ng/ml	T ng/ml	Delta 4-A	DOC	Cortisol nmol/l	11-déoxycortisol Nmol/l	DHEA-S	LH mUI/ml	FSH mUI/ml	Aldostérone	ARP	
1	232	3.59	-	-	-	-	-	-	-	-	-	46 XX
2	> 20	1.79	-	-	-	-	-	5.10	6.6	-	-	46 XX
3	4,1	8.37	-	-	3.64	264.7	-	0.4	0.2	< 28 pmol/l	-	46XX
4	3	1.04	-	-	-	-	-	-	-	-	-	46XX
5	6.4	0.4	-	< 0.10 pmol/l	3.91	545	1032	-	-	-	Bass à 0.02pmol/l	46XX
6	> 20	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	46XX
7	> 20	1.21	-	-	5	-	-	-	-	-	-	46XX
8	10.4	0.18	18.9 ng/ml	6461 pg/ml	-	107	-	>0.1	0.3	-	-	46XX
9	> 20	2	-	-	-	667	-	-	-	-	0.02pmol/l	46XX

Bilan morphologique :

Observation	Bilan radiologique					diagnostique
	AGE OSSEUX	échographie pelvienne	échographie surrénalienne	génitographie	TDM/IRM	présomptif
1	+ 3ans	Utérus+ovaires	hyperplasie bilatérale		non	Bloc 21OH
2	+ 1an	Utérus+ovaires	hyperplasie bilatérale		non	Bloc 21OH
3	+ 6 ans	Utérus+ovaires	hyperplasie bilatérale	Urètre court masculin	Absence d adénopathie et d'épanchement	Bloc 11 βOH
4		Utérus+ovaires	hyperplasie bilatérale	—	non	Bloc 11 βOH
5	De 2ans a 2 ans et 8mois	Utérus+ovaires	hyperplasie bilatérale	Urètre court masculin Abouchement de la cavité vaginale au niveau de l'utricule	non	Bloc 11 β OH
6		Utérus+ovaires	hyperplasie bilatérale		non	Bloc 21OH
7		pas d'utérus ni de gonade	normale	urètre court masculin sans vestige <i>Müllerian</i>	non	Bloc 21OH
8		Utérus+ovaires	hyperplasie bilatérale	Urètre de type masculin	non	Bloc 11 βOH
9		Utérus+ovaires	hyperplasie bilatérale	Urètre de type masculin	non	Bloc 11 βOH

Traitement :

Observation	Traitement de la phase aiguë					Traitement au long cours			
	Réhydratation	Correction des troubles hydro-électrolytiques	HSHC IV	AT B	Autres	Fludrocortisone	Hydrocortisone	Supl NACL	chirurgie
1	non	non	non	non		Non	15mg \j	non	Hystérectomie +anexectomie
2	non	non	oui	non		non	15mg\j	non	Hystérectomie +anexectomie+fermeture de la cavité vaginale
3	non	non	oui	non		non	20mg\j	non	
4	non	non	oui	non	non	non	25 mg	non	Discuté vue les métrorragies
5	non	non	oui	non	non	non	15mg	non	Hystérectomie +anexectomie
6	non	non	oui	non	non	non	oui	non	colpohystérectomie élargie
7	non	non	non	non	non	non	30mg	non	Coelioscopie a la recherche d'uterus
8	non	non	non	non	non	non	30mg	non	
9	non	non	non	non	non		30mg	non	Discuté vue la puberté

Evolution et surveillance :

observation	évolution	Le suivi								
		consultation	poids	taille	Décompensation	bilan de control	décès	Effets secondaire du traitement	puberté	Etat psychique des Patients
1	favorable	régulière	normale	normale	non	17 OH progesterone a 232 nmol/ml	non	non	Précoce hétérosexuelle	bonne
2	favorable	régulière	+2DS	normale	non	17OH progesterone a 85.5 nmol/ml	non	surpoids	Précoce a l'âge de 9 ans hétérosexuelle	Paient était non satisfait sur la taille de sa verge a 14 ans (5.5 cm)
3	favorable	irrégulière	normale	normale	non	–	non	non	Précoce hétérosexuelle	bonne
4	favorable	régulière	normale	normale	non	Œstradiol a 94 pg/ml	non	–	–	–
5	favorable	Régulière	normale	-2DS	non	–	non	non	Précoce hétérosexuelle	–
6	favorable	irrégulière	+2DS	normale	non	–	non	surpoids	–	–
7	favorable	irrégulière	normale	normale	non	–	non	non	–	bonne
8	favorable	régulière	normale	normale	non	–	non	non	Précoce hétérosexuelle	bonne
9	Non favorable	irrégulière	normale	-2DS	non	-	non	non	Précoce hétérosexuelle et homosexuelle	Tentative de suicide(développement des seins)

B. Etudes analytique :

I. Epidémiologie :

1. Incidence :

Sur une période de plus de 14 ans, uniquement 9 cas ont été diagnostiqués dont 7 cas ont nécessité l'hospitalisation : **Incidence extrêmement rare.**

2. Age au moment du diagnostic :

L'âge moyen au moment du diagnostic de nos patients est de 5 ans.

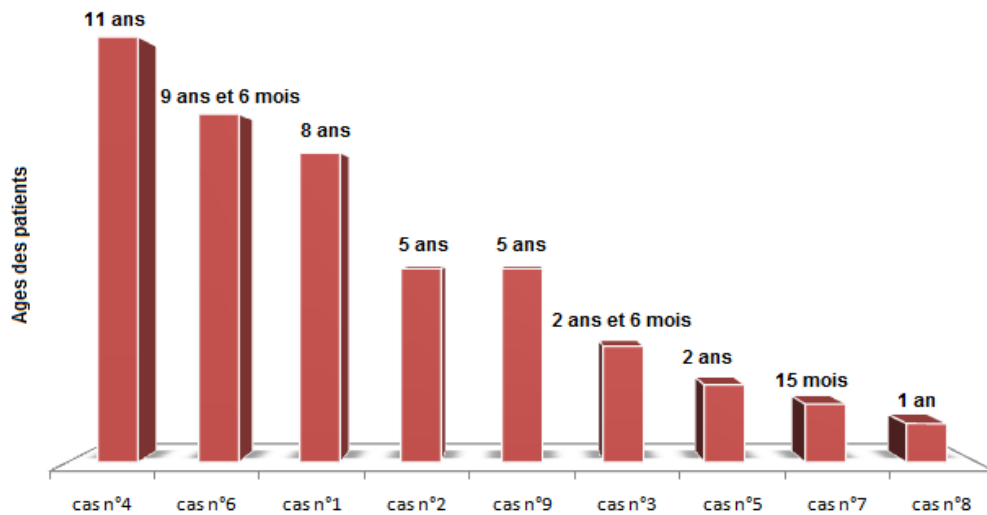


Figure n°1 : Ages des patients au moment du diagnostic.

3. Sexe d'élevage :

Tous nos patients sont élevés garçon.

4. Terrain génétique :

Le mariage consanguin est noté uniquement chez 4 cas (observation : 3, 5, 7,9) dont 3 de 1^{er} degré (observation : 5, 7,9) et 1 de 2^{ème} degré (observation : 3).

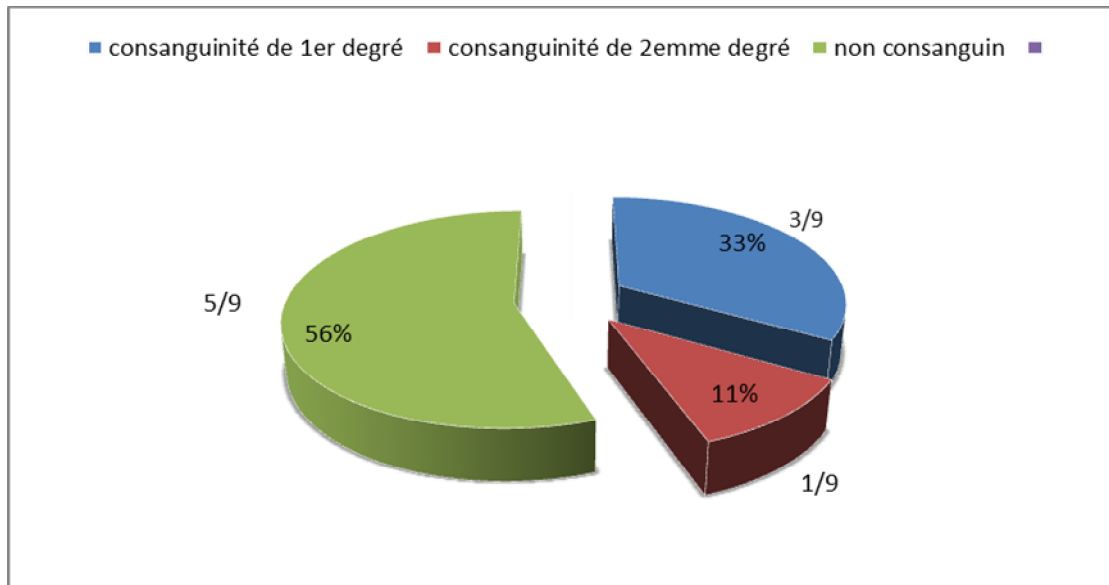


Figure n°2 : répartition des patients selon la consanguinité des parents.

5. Répartition géographique :

On a les données géographiques de 5 patients dont 2 sont de la région de rabat, 3 de la région orientale.

6. Antécédents :

- Grossesse :

Les 9 cas sont tous issus de grossesses suivies.

- Age gestationnel :

Toutes les grossesses ont été menées à terme.

- La prise médicamenteuse au cours de la grossesse :

Absente dans les 9 cas.

- Cas similaires dans la famille :

Le cas n°1 et n°2, il s'agit de deux frères.

Le cas n° 9 a deux frères présentant le même tableau, ils n'ont pas été inclus dans notre étude par la non disponibilité des dossiers.

II. Données cliniques :

1. Motif d'hospitalisation

On a eu 8 cas hospitalisés sur 9 dont le motif est variable, l'ambiguïté sexuelle semble le motif le plus fréquents.

Tableau 1 : répartition des cas selon le motif d'hospitalisation

motif d'hospitalisation	nombre de cas
Ambiguïté sexuelle	5
pseudo-puberté précoce	3

2. Signes fonctionnels :

Le signe fonctionnel majeur c'est la constatation par les parents ou l'enfant lui-même de l'absence de testicules et la pilosité pubienne.

Tableau n° 2 : répartition des patients en fonction des signes fonctionnels

Signes fonctionnels	Nombre de cas
Absence de testicules palpables	6
Pilosité pubienne	2
Prurit pubien	1

3. Signes physiques :

- **Poids et taille :**

Tableau n°3 : données des mesures poids et taille :

	Nombre de cas	DS
Croissance normale	4	Entre -1 DS et M
Retard staturo-pondéral	0	
Retard pondéral isolé	0	
Retard statural isolé	0	
Croissance accélérée	5	Entre +2DS et +3DS

- **HTA :**

Présente chez deux malades (observation : 4, 9).

- **Déshydratation :**

Absente chez tous nos patients.

- **Virilisation :**

Le degré de virilisation est retrouvé à des stades avancés chez la majorité de nos patients.

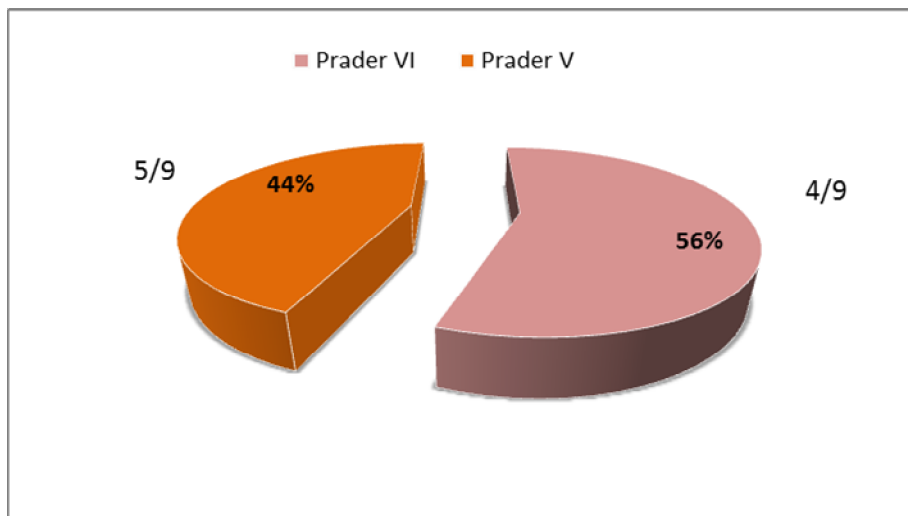


Figure n°3 : répartition des cas en fonction du stade de virilisation Prader.

III. Données paracliniques :

1. Biologie :

1-1) Ionogramme et hémogramme :

Ionogramme était sans anomalies chez tous nos patients, une anémie hypochrome microcytaire chez un cas (observation n°3).

1-2) Dosage hormonaux :

- **La 17-alpha-OH-progesterone :**

Elle est élevée par rapport à la valeur normale correspondante à l'âge de chaque patient. Chez les 9 patients le taux varie de 3 ng/ml à 232ng/ml avec une moyenne de 39,4 ng/ml.

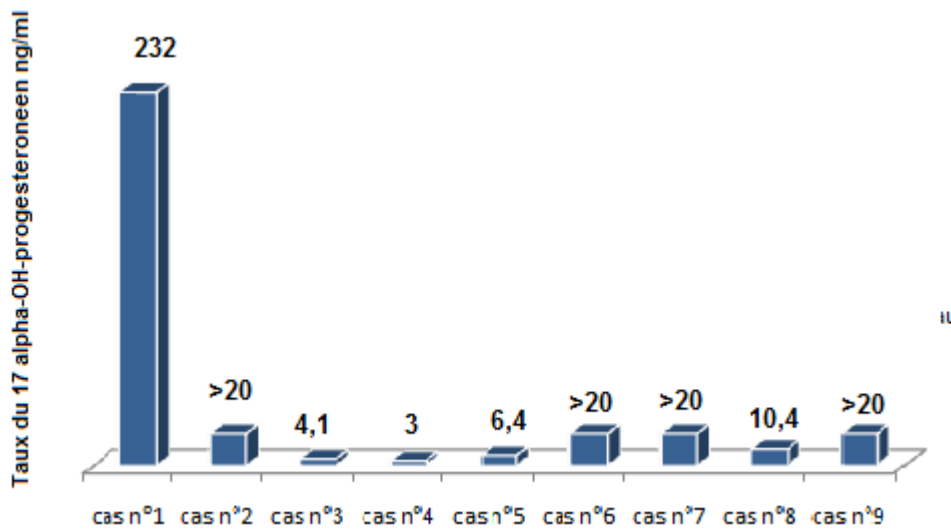


Figure n°4 : les taux plasmatiques de la 17-alpha-OH-progesterone.

- **Testostérone :**

Les valeurs de la testostérone sont variables en fonction du sexe et aussi de l'âge.

Chez la fille la valeur normale retrouvée entre J1 et 1 mois de vie est de $0,34 \pm 0,04$ ng/ml , entre 1 et 5 ans la valeur normale est < 0.14 et à l'âge de 7 à 10 ans la valeur normale est de $0,07 \pm 0,03$.

Les taux sont élevés chez tous les patients qui ont bénéficié du dosage par rapport aux valeurs normales et varient entre 0.18 à 8.37 ng/ml avec une moyenne de 2,59ng/ml.

- **$\Delta 4$ androstènedione :**

Le dosage a été effectué chez un seul patient (observation n°8) est revenue élevé à 18 ,9 ng /ml (valeur normale $< 0,3$ ng/ml).

- **ACTH :**

Le seul dosage qui a été réalisé (observation n°5) a montré un taux élevé à 726 ng/l (valeur normale : 9-52 ng/l).

- **Cortisol :**

Chez les trois patients ayant eu ce dosage : (observations 3et 5) avec des taux à 3.64 μ g/dl et 3.91 μ g/dl respectivement (VN : 8,70-22,4 μ g/dl) et le cas N°7 avec un taux à 5 μ g/dl (VN : 4,2-38.4 μ g/dl). Les dosages sont réalisés à 8hdu matin.

- **11-Désoxycortisol:**

Le dosage a été réalisé chez 4 patients (observation :3 ;5 ;8,9) est revenu avec des taux à 264 nmol/l , à 545 nmol/l , à 107 et à 667 nmol/l : respectivement élevés par rapport aux valeurs normales .

- **S-DHEA :**

Le seul dosage réalisé (observation n° 8) est revenu élevé à 1032ng/ ml.

- **DOC :**

Deux dosages ont été réalisés, Ils ont montré un taux très faible < 0 .10 pmol/l (observation n°5) et un taux très élevé à 6646 pg/ml.

- **Aldostérone :**

Le dosage a été réalisé chez un seul patient (observation n°3), prélèvement fait en position debout est revenue bas < 28 pmol/l (VN 100-850 pmol/l).

- **Activité Rénine plasmatique :**

Le dosage a été réalisé chez deux patients(observation 5 ,9) en position couché et a objectivé une activité très basse à 0.02 pmol/l/s pour une valeur normale entre 0.04 et 0.6 pmol/l/s.

- **FSH-LH :**

Les taux de la FSH et la LH étaient élevés chez un patient (observation n° 2) qui était en pseudo puberté précoce , normale chez le cas n°3 et basse chez le cas n°8. (VN<5UI/ml avant la puberté chez les deux sexes).

1-3) Caryotype :

Le caryotype a été réalisé chez tous nos patients, il est de type féminin 46 XX, ainsi tous nos « patients » étaient des filles élevées garçons.

2-Radiologie :

2-1) Radiographie du poignet gauche

Réalisée chez Quatre cas, avec une estimation d'âge osseux avancé chez 3 cas (observation 1, 2, 3) à +1, +3et +6 ans respectivement ; et normale chez un seul cas (observation n°5).

2-2) échographie abdomino-pelvienne:

L'échographie abdominopelvienne est réalisée chez tous les patients, les différents résultats retrouvés sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau n°4 : répartition des patients selon les résultats de l'échographie

		échographie abdomino-pelvienne			
		Surrénales normales	Surrénales augmentées de volume	Présence d'utérus et ovaires	Absence d'organes génitaux internes
Nombres de cas		1	8	8	1

2-3) la génitographie :

Réalisée chez 5 patients, objectivant un urètre de type masculin chez 3 patients (observation n°:3,8,9) , abouchement de la cavité vaginale au niveau de

l'utricule (observation n°5) et un urètre court sans vestige müllérien (observation n°7).

2-4) TDM abdominopelvienne :

Réalisée chez un seul patient est revenue sans anomalies (observation n°3).

IV. Les diagnostics retenus :

Les diagnostics retenus présomptifs sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 5 : les différents diagnostics retenus

Observations	Diagnostic	Justification
1	HCS par déficit en 21 hydroxylase	-taux élevé de la 17-OHP -syndrome de virilisation
2	HCS par déficit en 21 hydroxylase	-syndrome de virilisation -taux élevé de la 17-OHP
3	HCS par déficit en 11 β hydroxylase	-syndrome de virilisation -Taux du 11-déoxycortisol élevé -taux d'aldostérone bas
4	HCS par déficit en 11 β hydroxylase	-syndrome de virilisation -HTA -hyperplasie bilatérale des surrénales a l'échographie
5	HCS par déficit en 11 β hydroxylase	-syndrome de virilisation -Taux du 11-déoxycortisol élevé -Activité rénine plasmatique basse
6	HCS par déficit en 21 hydroxylase	-syndrome de virilisation -taux élevé de la 17-OHP
7	HCS par déficit en 21 hydroxylase	-syndrome de virilisation -taux élevé de la 17-OHP
8	HCS par déficit en 11 β hydroxylase	-syndrome de virilisation -DOC élevée -Taux du 11-déoxycortisol élevé
9	HCS par déficit en 11 β hydroxylase	-syndrome de virilisation -HTA - Activité rénine plasmatique basse -Taux du 11-deoxycortisol élevé

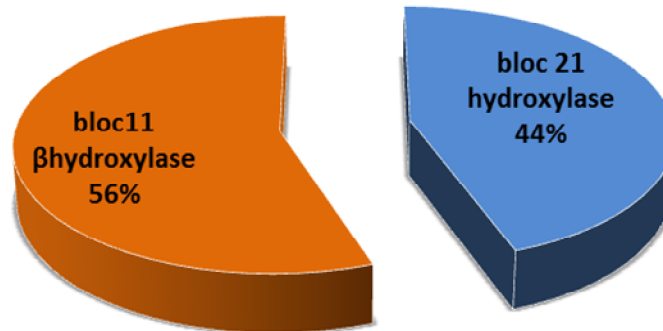


Figure n°5 : répartition des patients selon l'étiologie

Ainsi l'HCS est due dans notre série dans 56 % des cas à un bloc 11 β hydroxylase et dans 44 % des cas au bloc 21 hydroxylase.

V. Traitement :

1) Traitement de la phase aiguë :

Aucun de nos patients n'était en décompensation.

3) Traitement au long cours :

L'hydrocortisone par voie orale a été préconisée chez tous les patients à la dose de 10 à 20mg/m²/j.

4) Choix du sexe :

• Décision du staff multidisciplinaire :

Le staff a été fait entre endocrinologue-pédiatre, chirurgien pédiatre, en tenant compte de l'avis du pédopsychiatre et celui des parents.

La décision était pour la féminisation dans 2 cas (observation n°5 et n°8), sauf que le désir des parents était pour garder le sexe masculin. Pour les autres cas (observation n° : 1, 2, 3, 4, 6, 9) la décision était pour garder le sexe masculin. Concernant le 7ème cas le staff est en cours.

- **Chirurgie :**

Parmi les patients dont la décision était pour garder le sexe masculin, 4 patients (observation 1, 2, 5, 6) ont bénéficié d'une hystérectomie avec annexectomie.

Concernant le cas n° 4 il y a eu un retard diagnostique et le patient a eu des métrorragies, l'indication chirurgicale a été rediscutée.

Pour le cas n° 9, c'était le premier cas diagnostiqué d'une HCS avec virilisation complète dans notre service, la chirurgie était discutée à ce temps.

Une coelioscopie est prévue pour le 7ème cas à la recherche d'utérus et de gonades.

- **Traitement médical :**

Quatre patients ont été mis sous hormonothérapie à base de testostérone (Androtardyl) à l'âge de puberté (observations 1, 2, 4, 5).

VI. L'évolution :

1. Le suivi :

Cinq patients sont suivis régulièrement (observation n°: 1 ,2 ,4 ,5 ,8)

Quatre patients sont suivis irrégulièrement (observation n° : 3 ,6 ,7 ,9)

2. les accidents de décompensation :

Aucun de nos patients n'a eu une décompensation.

3. HTA :

Les deux patients (observation n°: 4,9) ont gardé l'HTA avec nécessité d'un traitement antihypertenseur.

4. La croissance staturo-pondérale :

Malgré la croissance accélérée dans l'enfance, la taille à l'âge de la puberté était inférieure à leurs tailles cibles (observation n°: 5 ,9).

5. Etat psychique des patients concernant leur identité sexuelle :

Tous nos patients s'identifient comme étant de sexe masculin.

Pour le cas n° 4 le diagnostic était à l'âge de 11 ans, et juste après début du traitement le patient a eu une puberté précoce avec des métrorragies urétrales ce qui a perturbé son identité sexuelle.

Le cas n°9, vu le retard diagnostique et le retard de la chirurgie, le patient a eu une puberté hétérosexuelle par rapport à son sexe phénotypique (métrorragie et développement des seins) ce qui a entraîné de mauvaises répercussions psychiques (tentative de suicide).

6. les effets secondaires du traitement :

Deux patients ont présenté un surpoids (observation 6 et 2) secondaire aux glucocorticoïdes.



Discussion

I. Historique :

La découverte du 1^{er} cas d'hyperplasie congénitale des surrénales remonte à 1865. [2]

Cette découverte revient à Luigi De crecchio un anatomopathologiste, qui a publié l'article : (*A Case Report of Masculine Appearance in a Woman*), qui est considéré comme étant le 1^{er} rapport détaillé sur un cas d'HCS , Il s'agit d'un sujet qui a vécu sa vie comme un homme , jusqu'à l'âge de 44 ans puis décédé suite à un tableau clinique faisant rappeler une crise d'insuffisance surrénalienne aiguë .

L'observation est très détaillée par les éléments que le compte-rendu d'autopsie apporte. Il s'agit d'un sujet trapu et barbu , cryptorchide et hypospade de 1^{er} degré. Avec une augmentation du volume des glandes surrénales «< d'un volume qui se rapproche beaucoup de celui des reins >>. Et des organes génitaux internes de type féminin. L'élément frappant de cette observation est la présence d'une prostate qui «< ne présente aucune anomalie >> [2]. **Ainsi on peut en conclure que le premier cas rapporté dans l'histoire de l'HCS est une forme avec virilisation complète.**

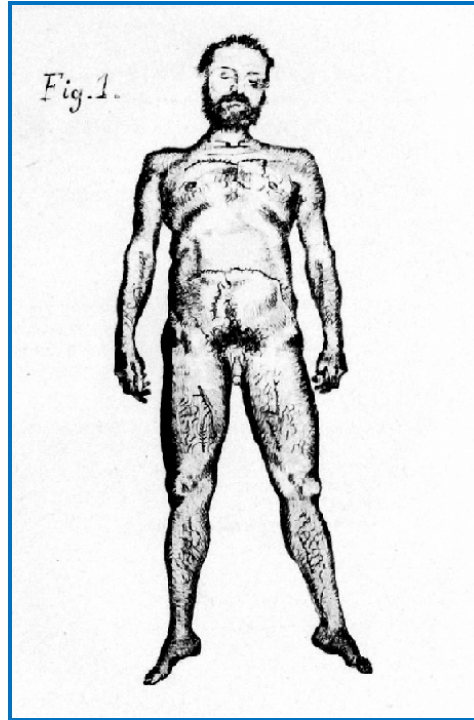


Figure 6 : figure issue du rapport de l'autopsie, il s'agit d'un vrai photographie du corps du cas clinique après l'autopsie [2]

Ce mémoire et les commentaires apportés par son traducteur, le Professeur de Pietra Santa donnent également un aperçu des conceptions psychologiques et sociales de l'époque au sujet de « L'hermaphrodisme », sujet qui passionnait le 19e siècle et qui occupe une place de choix dans les nombreuses publications consacrées à l'ambiguïté sexuelle et au problème de la réassignation de sexe. C'est aussi à cette époque, dans les années 1870-1880, que la chirurgie permettant la reconstruction d'un corps sexué sans équivoque fait ses premiers pas avec le traitement chirurgical de l'hypospadias et de L'épispadias. (Dr Simon Duplay).

En 1952, Jailler et Coll ont décrit pour la première fois la physiopathologie de l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase [3]. La

même année a été marquée par le traitement des premiers cas d'hyperplasie congénitales des surrénales par l'acétate de cortisone et la corticostérone par Wilkins et Coll.[4,5].

En 1974, Winter a défini les principes du traitement actuel.

En 1977, Pang et Al rendent le dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales possible par dosage de la 17 OHP dans un éluât de sang séché. Dans la même année Dupont et Coll ont découvert la liaison entre le système HLA et le gène de la 21-hydroxylase. [6][7][8]

En 1984, White construit une sonde ADNc pour le gène de la 21 OH. [9]

Depuis la découverte du gène responsable du déficit enzymatique en 21OH (CYP 21), les progrès de la biologie moléculaire ont permis d'aborder la complexité des anomalies génétiques concernant cette pathologie. Citons parmi tous ces travaux, ceux de White [10], Morel et Tardy [5] ayant conduit à l'identification des mutations responsables et ainsi à définir les principales formes cliniques.

Le premier cas d'HCS avec virilisation complète de notre service est celui du cas n°9. Du fait que la prise en charge de ces tableaux cliniques n'était pas très bien établie, ainsi que la décision de maintenir le sexe masculin, notre patient n'a pas bénéficié d'hystérectomie ni de traitement hormonal et la survenue d'une puberté précoce (développement des seins et métrorragies) a entraîné un bouleversement de l'identité sexuelle chez ce patient avec des problèmes psychiques graves (tentative de suicide) .Et depuis, les cas similaires ont bénéficié d'une prise en charge complète.

II. Rappels sur la glande surrénale

1. Développement des surrénales :

a) Développement embryologique des surrénales : [11]

La surrénale humaine a une double origine embryologique : mésoblastique et neuroéctoblastique. La corticosurrénale est d'origine mésoblastique et sa formation est étroitement liée à celle de la gonade, les deux organes étant originaires d'une région commune du mésoderme intermédiaire, adjacente au rein en voie de développement. La séparation des ébauches surrénalienne et gonadique s'opère lorsque les cellules germinales primordiales pénètrent dans la région gonadique.

Les premières cellules sont identifiables au niveau de l'épithélium cœlomique dès la 4^e semaine, sous forme d'un épaississement adjacent à la crête génitale.

A la 5^e semaine, ces cellules prolifèrent et migrent à l'extrémité de la partie crâniale du mésonephros, elles forment, de part et d'autre de l'aorte dorsale, une glande arrondie, constituée de grandes cellules.

Entre la 5^e et la 6^e semaine, apparaissent en périphérie des cellules mésoblastiques plus petites qui se disposent autour du cortex fœtal pour former une couche plus superficielle. Ainsi, à partir de la 8^e semaine, s'individualisent les deux zones de la corticosurrénale fœtale : le cortex permanent et le cortex fœtal.

Des études ultrastructurales et biochimiques ont permis de mettre en évidence une troisième zone, appelée zone de transition. Elle s'individualise au cours du 2^e trimestre, entre la zone permanente et la zone fœtale. Cette zone, difficile à visualiser par l'étude histologique classique, a pu être individualisée d'un point de vue fonctionnel grâce à l'immunohistochimie. Les cellules de cette zone ont l'équipement nécessaire pour synthétiser du cortisol et seraient analogues aux cellules de la zone fasciculée de la surrénale adulte.

Pendant les trois premiers mois de la vie embryonnaire, la surrénale subit une hypertrophie considérable, puis sa croissance continue tout au long de la grossesse. Alors que le cortex permanent et de transition se différencie, le cortex fœtal involue. Cette involution commence au 5^e mois de la grossesse et se poursuit après la naissance, le cortex fœtal disparaît totalement un an après la naissance.

b) Fonctionnalité et rôle de la surrénale fœtale :

Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que la surrénale fœtale est capable de produire des stéroïdes avant la 10^e semaine [12]. La production de DHEA-S débute vers la 8^e semaine [13], elle est multipliée par 100 autour de la 12^e semaine. L'origine de cette sécrétion serait le cortex fœtal qui possède toutes les enzymes de la stéroïdogénèse à l'exception de la 3 β -HSD [14].

La production de cortisol débute dès la 8-12^e semaine. Les cellules responsables de cette sécrétion ne sont pas connues. A partir du 2^e trimestre, sa production serait assurée par la zone de transition [15], qui synthétiserait également les androgènes [12].

Différentes études sur la répartition des enzymes de la cortico-stéroïdogénèse dans les surrénales fœtales ont montré les résultats suivants :[12] [15]

- Le cortex permanent exprime toutes les enzymes de la stéroïdogénèse à l'exception de la CYP17(P450 C17). Il est donc capable de synthétiser des minéralocorticoïdes, en particulier l'aldostérone. Cette zone serait l'équivalent de la zone glomérulée de l'adulte.
- La zone de transition exprime toutes les enzymes de la stéroïdogénèse à l'exception de la P45011 β -2. Cette zone synthétiserait le cortisol, elle serait l'équivalent de la zone fasciculée de la surrénale adulte.
- La zone fœtale présente toutes les enzymes de la stéroïdogénèse, sauf la 3 β -HSD. Elle est donc capable de synthétiser du DHEA et du DHEA-S. Cette zone serait l'équivalent de la zone réticulée de l'adulte.

L'origine de ces trois zones de la corticosurrénale adulte est encore discutée [14].La médullosurrénale est d'origine neuroectoblastique. Elle dérive des cellules des crêtes neurales dorsolombaires qui migrent dans l'ébauche mésoblastique à partir de la 8e semaine. Ces cellules se différencient en cellules chromaffines.

La mise en place de ces cellules au cours du développement est peu connue. Le développement de la médullosurrénale se réalisera après la naissance et au cours de la première année.

Ainsi il est clair qu'un bloc enzymatique surrénalien peut se manifester au cours du développement.

2. Le cortex surrénalien : Rappels histologiques.

En formation paire, de forme triangulaire, les deux surrénales sont situées aux pôles supérieurs des reins. Chaque surrénale est constituée d'un cortex extérieur, qui représente 80 à 90 % de la glande, et d'une médullaire interne.

Au niveau du cortex, cellules glandulaires, capillaires fenêtrés et réseau conjonctif se disposent en trois zones d'aspect différent superposées concentriquement de la superficie vers la profondeur : La zone glomérulée où les cellules se groupent en amas plus ou moins arrondis, la zone fasciculée, la plus épaisse, où les cellules se disposent en longs cordons perpendiculaires à la surface et la zone réticulée où les cellules forment un réseau de cordons anastomoses.

Les cellules glandulaires secrètent les hormones corticosurrénales. Celles-ci ont pour point commun d'être des stéroïdes, ce qui explique que, malgré quelques différences de détails, les cellules des différentes zones aient des caractéristiques morphologiques fondamentales communes, celles de cellules sécrétrices de stéroïdes (réticulum endoplasmique lisse très développé, nombreuses mitochondries à crêtes tubulaires, liposomes et amas pigmentaires de lipofuscine).

La localisation cytotologique des multiples enzymes permettant la biosynthèse de ces hormones est assez bien connue : les mitochondries contiennent les enzymes permettant la rupture de la chaîne latérale du

Cholestérol ainsi que diverses enzymes permettant les derniers stades de la synthèse de la corticostérone et de l'aldostérone tandis que le réticulum endoplasmique lisse contient les enzymes permettant la synthèse de la progestérone, des androgènes et des produits conduisant au cortisol.

En définitive, l'aldostérone est sécrétée par les cellules de la zone glomérulée, alors que les glucocorticoïdes ainsi et les androgènes sont sécrétés par les cellules des zones fasciculée et réticulée (sans qu'il soit actuellement possible de dire plus précisément s'il existe une spécialisation des telles ou telles cellules de ces deux zones dans la synthèse de tel ou tel de ces deux groupes d'hormones).

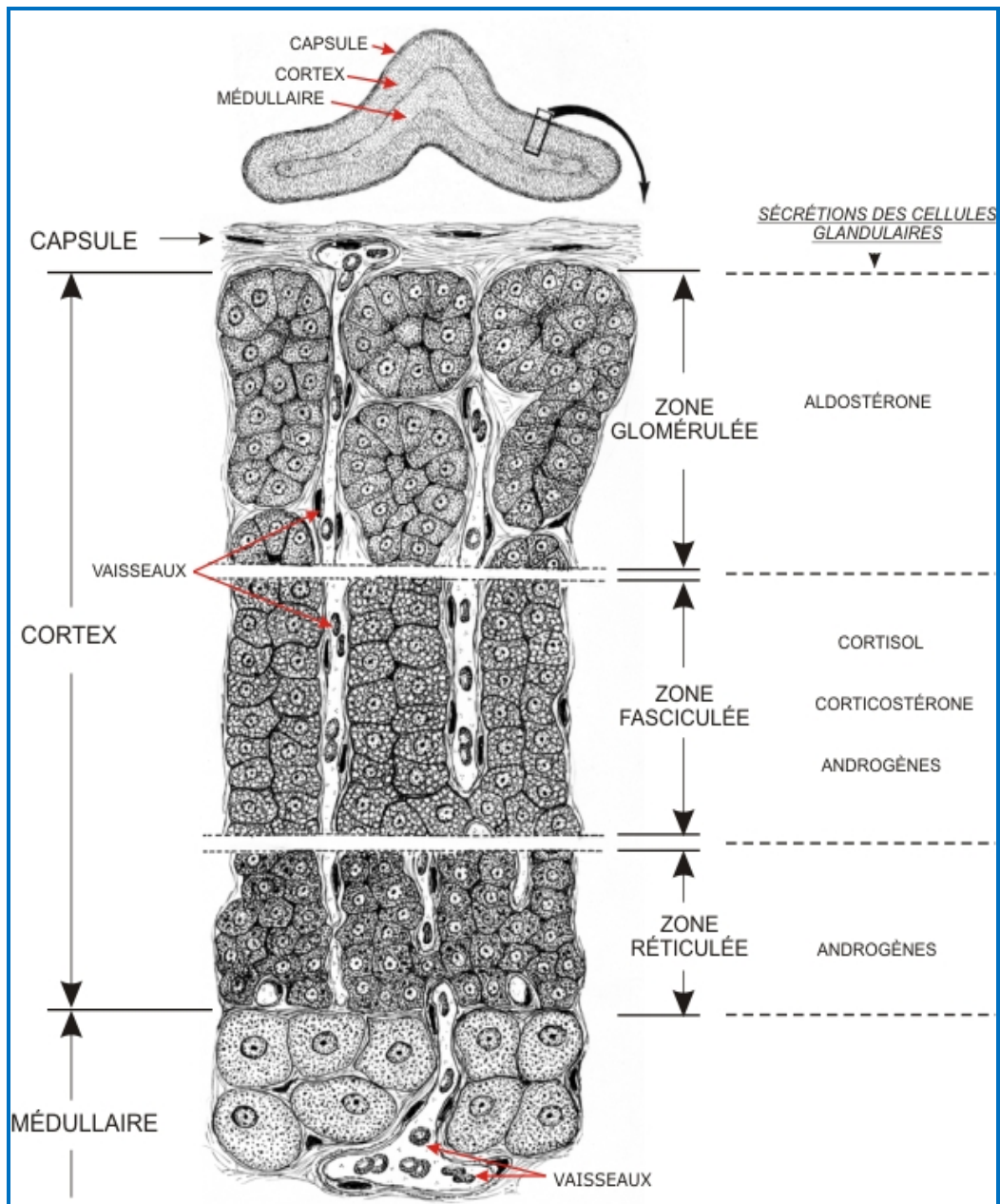


Figure 7: Glandes surrénales : histologie et stéroïdogénèse [16]

3. Biosynthèse des hormones stéroïdiennes :

Les stéroïdes surrénaux sont synthétisés à partir du cholestérol qui provient principalement des lipoprotéines circulantes. Cette synthèse se fait par la succession de réactions enzymatiques. Deux familles d'enzymes sont impliqués dans la stéroïdogénèse surrénalienne : les cytochromes P450 et les hydroxystéroïdes déshydrogénases (ou oxydoréductases).

➤ Les cytochromes P450 sont responsables de l'oxydation des substrats. Les enzymes P450 de type 1 sont localisés dans les mitochondries et les enzymes P450 de type 2 sont localisés dans le réticulum endoplasmique.

➤ Les hydroxystéroïdes déshydrogénases, situées dans le réticulum endoplasmique possèdent des activités catalytiques de type oxydatives ou réductrices.

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des enzymes de la stéroïdogénèse surrénalienne [17]

Gène	Protéine	Activité	Localisation tissulaire	Localisation cellulaire
<i>CYP11A1</i>	CYP11A1 (=P450 _{scc})	22-hydroxylase, 20 α -hydroxylase et 20,22 desmolase	Surrénale et gonade	mitochondrie
<i>CYP17A1</i>	CYP17 (=P450 _{c17})	17 α -hydroxylase et 17,20 lyase	Surrénale et gonade	cytosol
<i>CYP21A2</i>	CYP21 (=P450 _{c21})	21-hydroxylase	Surrénale	cytosol
<i>CYP11B1</i>	CYP11B1 (=P450 _{c11β})	11 β -hydroxylase 18-hydroxylase (+/-)	Surrénale	mitochondrie
<i>CYP11B2</i>	CYP11B2 (=P450 _{c11AS})	11 β -hydroxylase 18-hydroxylase 18-déshydrogénase	Surrénale	mitochondrie
<i>HSD3B2</i>	HSD3B2 (=3 β -HSD)	3 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase	Surrénale et gonade	cytosol

a) Synthèse des minéralocorticoïdes :

Les minéralocorticoïdes sont synthétisés exclusivement dans la zone glomérulée. Les cellules de cette zone n'expriment pas la 17 α -hydroxylase, ce qui pousse la pregnénolone à être transformée en corticostérone par la 3 β -HSD, la 21 OH et la 11 β OH. La conversion de corticostérone en aldostérone, principal minéralocorticoïde, est effectuée par l'aldostérone synthétase (CYP11B2) qui n'est exprimée que dans les cellules de la zone glomérulée.

b) Synthèse des glucocorticoïdes :

La production de glucocorticoïdes est assurée par la zone fasciculée. Les cellules de cette zone expriment la 17 α -hydroxylase ce qui permet la conversion de la pregnénolone en 17 hydroxy-pregnénolone. Ce précurseur peut alors emprunter la voie de synthèse du cortisol, glucocorticoïde majeur chez l'humain. Les cellules fasciculées n'expriment pas l'enzyme CYP11B2, ce qui empêche leur production d'aldostérone.

c) Synthèse des androgènes :

Les androgènes surrénaux sont synthétisés dans la zone fasciculée et réticulée. La présence des deux activités de P450c17 (17 α -hydroxylase et 17, 20-lyase) dans ces deux zones, induit la synthèse des androgènes surrénaux : déhydroépiandrostérone (DHEA) et δ 4-androstènedione. Le déhydroépiandrostérone sulfate (DHEA-S) est synthétisé au niveau de la zone réticulée qui exprime l'enzyme sulfatase SULT2A1 .

Les androgènes surrénaux constituent des substrats pour une synthèse périphérique de testostérone sous l'effet de la 17 β HSD.

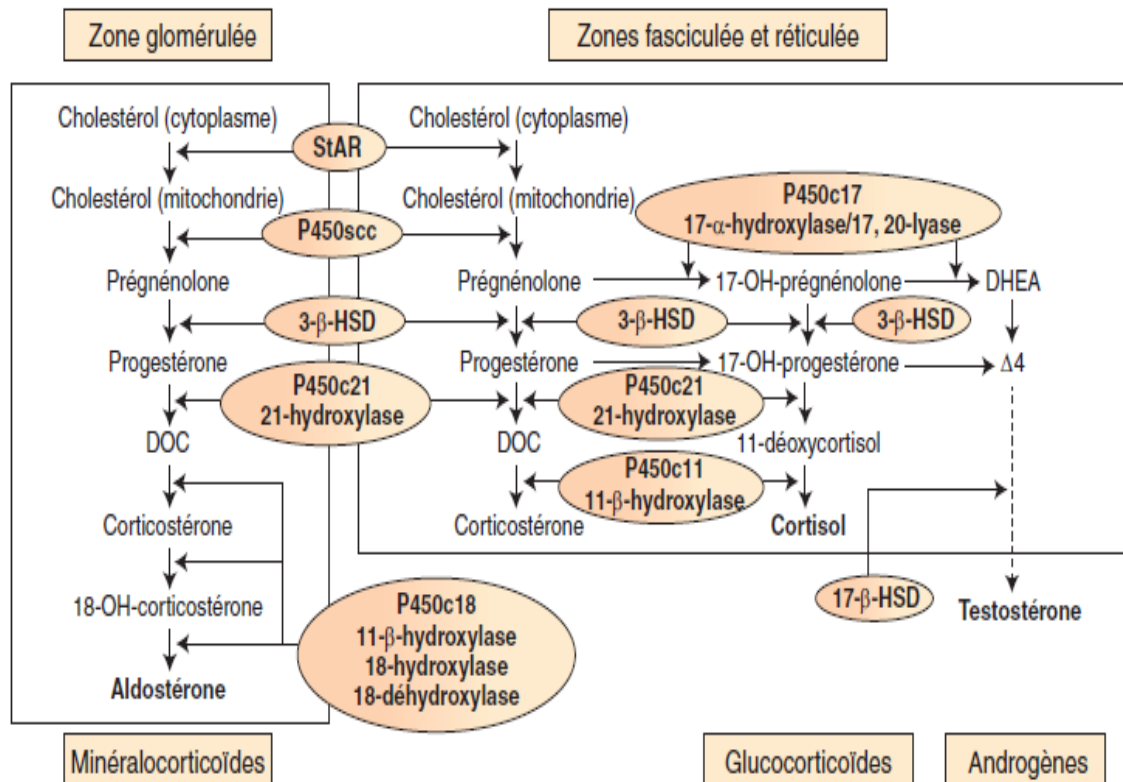


Figure 8 : biosynthèse des stéroïdes surrénaliens.[1]

d) Stéroïdo-synthèses au sein de l'unité fœto-placentaire et régulation des synthèses des surrénaliennes : [18,19]

Au début de la gestation, l'œstradiol nécessaire au maintien de la grossesse est délivré par le corps jaune maternel.

Après la 8e semaine de grossesse, la majorité de l'œstradiol est synthétisée par l'unité fœto-placentaire.

Le cholestérol est converti en DHEAS via les cytochromes CYP11A, CYP17 et la sulfo-transférase (SULT2A1) au sein du cortex fœtal, puis oxydé par le foie fœtal en 16α-hydroxy-DHEAS.

Dans le placenta, la stéroïde sulfate reconvertit le DHEAS en DHEA qui est transformé en androstènedione par la 3β -hydroxystéroïde oxydoréductase de type 1 (3β HSOR1).

L'androstènedione est aromatisé en estrone par le cytochrome CYP19 (aromatase) puis convertit en œstradiol par la 17β -hydroxy stéroïde oxydoreductase de type 1 (17β HSOR1). Le 16α -hydroxy-hydroxystéroïde (16α -HSD) provenant du foie fœtal est convertit en œstriol par les mêmes enzymes que celles impliquées dans la synthèse de l'œstradiol.

La DHEAS est le stéroïde le plus secrété par le cortex fœtal pendant la grossesse. Le cortisol d'origine fœtal est nécessaire en fin de gestation pour la maturation pulmonaire en induisant la sécrétion du surfactant.

Le ratio entre synthèse du cortisol et sécrétion de DHEAS est modulé par l'expression variable de la 3β HSD2 au niveau du cortex fœtal. La 3β HSD2 est présente dès le 50e jour, à l'interface entre les zones fœtales et définitives. Son expression est particulièrement importante à partir de la 8e semaine pour diminuer ensuite et disparaître après la 14e semaine de gestation. Elle réapparaît ensuite à partir de 20e semaine et ce jusqu'à la naissance.

Ainsi, à partir du 2e trimestre de grossesse, la DHEA d'origine surrénalienne peut être un précurseur des androgènes. A ce terme, le fœtus féminin est protégé grâce à l'aromatase placentaire qui convertit cet androgène en estrogènes. Pendant le premier trimestre, l'aromatase placentaire a une faible activité.

C'est le cortisol, synthétisé de façon précoce par l'expression de la HSD3B2, qui inhibe la production d'ACTH au niveau de l'hypophyse et freine

la production de DHEAS. L'axe semble fonctionnel dès la 8e semaine, pendant la période critique de développement du bourgeon génital.

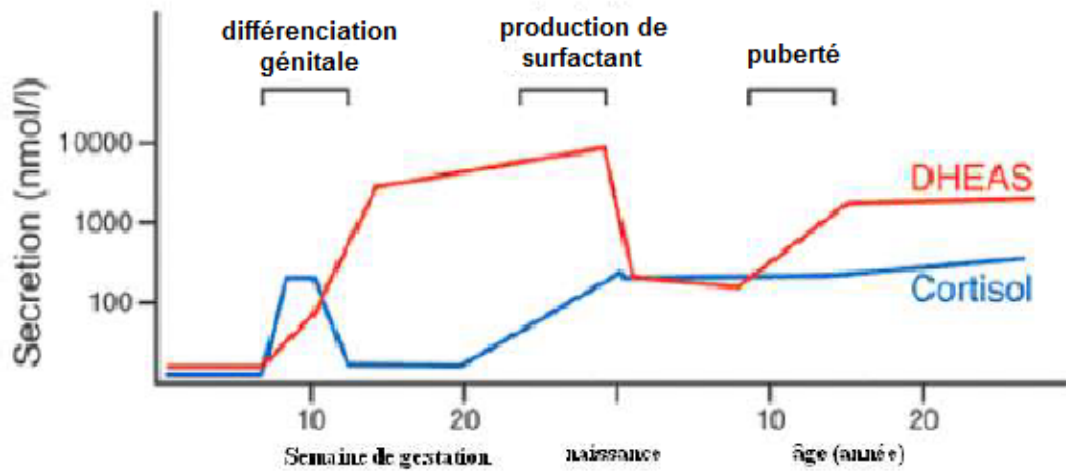


Figure 9: Cinétique de la sécrétion surrénalienne de cortisol et de DHEAS de la conception à l'âge adulte. [18]

4. Régulation des synthèses surrénaliennes

La régulation de la synthèse du cortisol dépend de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien.

Produite par les cellules corticotropes de l'antéhypophyse, l'ACTH détermine essentiellement la sécrétion de cortisol. Cette dernière suit le rythme circadien de la production d'ACTH. Le principal stimulant de la sécrétion de l'ACTH est la CRH qui provient des noyaux hypothalamiques. Le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypothalamus et de l'antéhypophyse.

L'ACTH possède également, en synergie avec des facteurs de croissance, un effet trophique sur les surrénales.

La sécrétion d'aldostérone est régulée principalement par le système rénine-angiotensine-aldostérone mais également par la kaliémie et dans une moindre mesure et de façon transitoire par l'ACTH qui stimule la synthèse des précurseurs de l'aldostérone.

La sécrétion des androgènes surrénaux est stimulée par l'ACTH. Ces androgènes n'exercent pas de rétrocontrôle sur la sécrétion d'ACTH.

Produite par les cellules corticotropes de l'antéhypophyse, l'ACTH détermine essentiellement la sécrétion de cortisol. Cette dernière suit le rythme circadien de la production d'ACTH.

Pendant la vie fœtale, l'ACTH est clivée en α MSH et CLIP. Les rôles de l'ACTH et de ses fragments sur la régulation du fonctionnement des surrénales fœtales sont controversés. Ces peptides sont détectés dans la circulation fœtale vers la 12^e semaine de la grossesse. L'existence d'une régulation hypophysaire est cependant confirmée par l'atrophie des surrénales fœtales observée en cas d'anencéphalie.

III. Classification : [1] [20] [21]

Les blocs enzymatiques surrénaliens à révélation précoce entraînent, quelle que soit l'enzyme déficiente, un défaut de synthèse du cortisol, La synthèse d'aldostérone est déficitaire selon le niveau du bloc et l'activité résiduelle de l'enzyme déficiente, alors que celle des androgènes est déficitaire si le bloc enzymatique est situé en amont de leur voie de synthèse. Certains blocs enzymatiques entraînent un excès de sécrétion d androgènes par une déviation du métabolisme des substrats d'amant. Cet excès est responsable d'une virilisation des fœtus du sexe féminin (46 XX) alors que les fœtus de sexe masculins naissent sans anomalies des OGE. De ce point, on distingue plusieurs déficits enzymatiques responsables de l'hyperplasie congénitale des surrénales :

- **Le déficit en 21-hydroxylase (95%)**
- **Le déficit en 11 β -hydroxylase (5à 8%)**
- **Le bloc en 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (1à 10%)**
- **Le bloc en 17 α - hydroxylase (1%)**
- **Le bloc en SRTAR (rare)**
- **Le bloc en P450 oxydoréductase** : nouvelle cause d'hyperplasie congénitale des surrénales décrite en 2004 chez une fille ayant une anomalie de différenciation sexuelle avec des taux d'androgène faible et une faible activité en 21OH et en 17 α OH, la cause est liée à une mutation de l'enzyme P450 oxydoréductase qui catalyse le transfert d'électron de la NADPH aux enzymes P450C17, P450C21 et à l'aromatase (responsable de l'aromatation des androgènes en estrogènes) nécessaire à leur fonction. Son déficit entraîne donc

un défaut partiel de ces enzymes. On suggère une autre voie dans la synthèse des androgènes de l'homme, présent seulement dans la vie fœtale, ce qui explique la combinaison d'excès d'androgènes prénatals et le déficit androgénique postnatal.

1) La forme classique :

Elle est précoce et de révélation néonatale avec deux sous-groupes : La forme virilisante celle qui fait sujet de notre thèse et la forme sévère avec perte de sel, Dans les deux formes le fœtus féminin présente une virilisation des organes génitaux externes avec ambiguïté sexuelle à la naissance. Il existe un risque vital dans les formes avec perte de sel en cas de crise surrénalienne. Le diagnostic anténatal est facilité par le dosage de 17-hydroxyprogestérone dans le liquide amniotique ou après la naissance dans le sang périphérique, la confirmation par analyse génétique est conseillée. **Il existe également un risque de retard diagnostique dans la forme avec virilisation complète surtout dans notre contexte marocain par défaut dépistage systématique.**

2) La forme non classique : (ne fait pas l'objet de cette étude)

Moins sévère, le début des symptômes non spécifiques d'hyper androgénie survient plus tard après la naissance, souvent au cours de la puberté. Les manifestations sont variables : une pseudo-puberté précoce, hirsutisme, troubles menstruels et acné.

IV. Physiopathologie de L'HCS avec virilisation complète : [1] [22] [23] [24]

Il s'agit d'une forme classique sans perte de sel ou virilisante pure, dont le bloc enzymatique entraîne, en plus du déficit en cortisol et en aldostérone, un excès de sécrétion d'androgènes par déviation du métabolisme des substrats d'amont et ceci au cours du développement in utero, deux blocs enzymatiques sont retrouvés responsables : le bloc 21 OH, 11 βOH.

A. Conséquences sur la stéroïdogénèse surrénalienne :

1) Un déficit en cortisol :

Les blocs enzymatiques surrénaliens à révélation précoce entraînent, quelle que soit l'enzyme déficiente, un défaut de synthèse du cortisol. Le cortisol est une hormone de stress nécessaire dans la régulation du métabolisme glucidique et le maintien d'une glycémie normale, en augmentant la production de glucose et de glycogène dans le foie et les muscles et en diminuant le métabolisme du glucose dans les tissus périphériques et la dégradation du glycogène. Son défaut de synthèse peut entraîner des hypoglycémies parfois sévères surtout chez le nouveau-né avec des risques de complications neurologiques (convulsions et séquelles). La synthèse de cortisol se fait sous l'action de la CRH et ACTH (hormones hypothalamo-hypophysaires).

La carence en cortisol est à l'origine de la levée du rétrocontrôle négatif hypothalamo-hypophysaire, augmentant la sécrétion de CRH et d'ACTH. Cette élévation de l'ACTH est responsable de l'hyperplasie du cortex surrénalien et de l'augmentation de la sécrétion des précurseurs du cortisol en amont du bloc enzymatique.

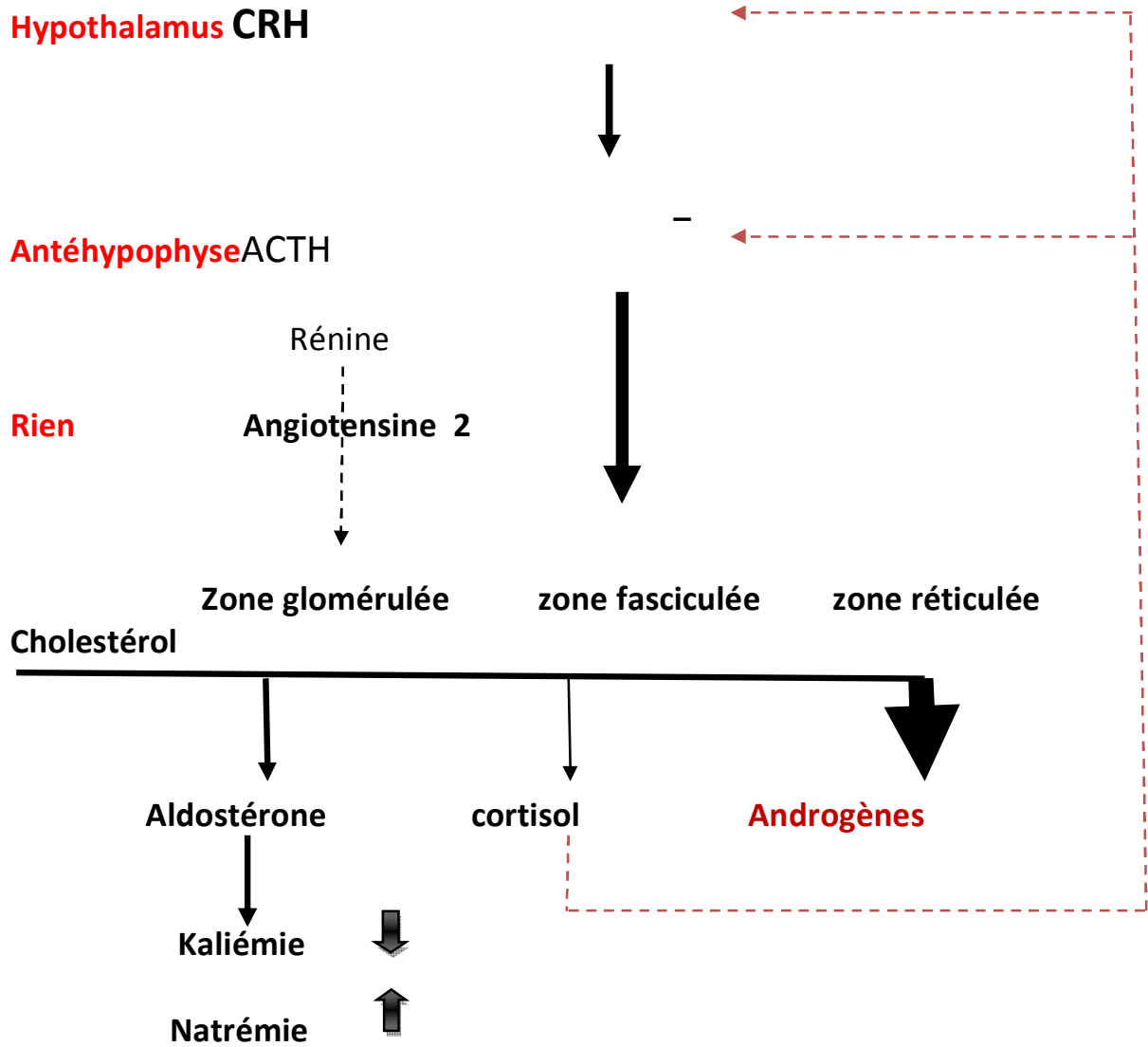


Figure 10: Schéma de la biosynthèse et régulation des hormones surrénaliennes en cas de bloc enzymatique avec excès d'androgènes

2) Déficit en aldostérone :

La synthèse d'aldostérone est déficitaire selon le niveau du bloc et l'activité résiduelle de l'enzyme déficitaire. L'aldostérone régule l'équilibre hydroélectrolytique en agissant sur la rétention hydrosodée et l'élimination du potassium par le rein. Un déficit en aldostérone est donc responsable d'une perte d'eau et de sel dans les urines et donc d'une déshydratation avec une hyponatrémie, une hyperkaliémie et un risque de choc hypovolémique. La synthèse d'aldostérone est régulée principalement par le système rénine-angiotensine. L'angiotensine II dont la synthèse dépend de la rénine, stimule la conversion du cholestérol en prégnénolone et de la corticostérone en aldostérone. Cette dernière effectue un rétrocontrôle négatif sur ce système enzymatique. Le déficit sodé est aggravé secondairement par l'effet anti-aldostérone de la progestérone et de la 17-OHP par inhibition compétitive au niveau du tubule rénal distal.

3) Excès des androgènes :

Dans la forme avec virilisation complète le bloc enzymatique entraîne un excès de sécrétion d'androgènes par une déviation du métabolisme des substrats d'amont. En effet l'élévation de l'ACTH est responsable de l'hyperplasie du cortex surrénalien et de l'augmentation de la sécrétion des précurseurs du cortisol, en particulier de la 17-OHP et des androgènes surrénaliens, dont le principal est la delta 4-androstènedione, cet androgène peut alors être métabolisé en testostérone puis en dihydrotestostérone dans les tissus cibles. La synthèse accrue de testostérone entraîne chez le fœtus féminin (46 XX) une

virilisation des organes génitaux externes variable en fonction du degré de déficit enzymatique.

B.Mécanismes physiopathologiques des anomalies du développement sexuel au cours de L'HCS chez la fille :

Afin de bien comprendre la physiopathologie de l'ambigüité sexuelle dans notre forme clinique, il est bien important de comprendre la physiologie du développement sexuelle.

1. Physiologie du développement sexuelle :

Entre la détermination du caryotype et la réalisation du phénotype sexuel, se déroulent un certain nombre d'étapes qui conduisent à la présentation sexuelle externe et interne de l'individu (phénotypique) :

- ✓ Détermination gonadique,
- ✓ Organogenèse,
- ✓ Mise en place des sécrétions hormonales,
- ✓ Différenciation du tractus génital.

Chacune de ces étapes peut être le siège de dysfonctionnement aboutissant à une ambigüité sexuelle.

Le **sexe génétique** XX ou XY de l'embryon est établi lors de la fécondation. Il conditionne le sexe gonadique, c'est-à-dire l'orientation gonadique en testicule lorsque le sexe génétique est XY, et en ovaire lorsqu'il est XX.

Les gonades vont alors être le siège de sécrétions hormonales hautement spécifiques de chaque sexe gonadique :

- ✓ Hormone antimüllérienne (AMH)
- ✓ Testostérone, dans l'ordre de leurs interventions pour le testicule : ce sont les deux hormones clés de la différenciation chez le fœtus de sexe masculin.
- ✓ Estrogènes pour l'ovaire. Cependant, la quantité d'estrogènes est faible par rapport aux estrogènes placentaires et maternels.

Les hormones de la différenciation sexuelle interviennent lors des périodes critiques des étapes successives de la différenciation sexuelle du tractus génital, principalement au cours des périodes fœtale, périnatale et pubertaire. Elles assurent, par ailleurs, les inductions ou répressions de structures primitivement communes aux deux sexes et enfin, elles sont chargées de réaliser le sexe phénotypique masculin ou féminin au niveau des organes-cibles des récepteurs spécifiques des stéroïdes sexuels.

Une anomalie dans la production hormonale, in utero, peut donc induire des anomalies de développement du tractus génital.

a) Stades indifférenciés :

a)-1 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 4ème semaine. Au 30ème 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 6ème et la 8ème 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 Müller 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 8ème semaine où les canaux de Muller sont au contact du sinus urogénital [25].

a)-2 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 6ème semaine.

A partir de la 7ème semaine, les systèmes masculin et féminin empruntent des voies divergentes.

b) Stades différenciés :

b)-1 Différentiation des voies génitales internes :

Depuis les travaux d'Alfred Jost datant de 1950, on sait que **la différenciation sexuelle du tractus génital dépend essentiellement de facteurs hormonaux.**

Chez l'embryon masculin, lorsque les cellules pré-sertoliennes entament leur différenciation morphologique en réponse à **SRY**, elles commencent à sécréter l'hormone antimüllérienne. L'expression de cette hormone débute aux environs de la 8^e semaine et provoque une régression rapide des canaux de Müller entre la 8^e et la 10^e semaine. Dans le même temps, les cellules de Leydig se différencient. Elles produisent la testostérone qui assure la survie des conduits mésonéphrotiques, nécessaires au développement du tractus reproducteur masculin et qui, ultérieurement, va jouer un rôle important dans le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires.

En l'absence de testostérone et d'AMH, l'évolution des voies génitales se fait vers le sens féminin. Les structures mésonéphrotiques disparaissent rapidement, à l'exception de quelques vestiges. Deux résidus s'observent dans le méso de l'ovaire, l'épophoron et le paraophoron, et un groupe de minuscules résidus sont éparpillés près du vagin, les kystes de Gartner.

Les canaux müllériens, quant à eux, se développent. Les parties céphaliques non accolées des canaux de Müller forment les trompes. Leurs extrémités ouvertes dans la cavité cœlomique deviennent l'ostium tubaire et le pavillon. Les parties accolées des canaux de Müller forment l'utérus et contribuent probablement à former la partie supérieure du vagin.

L'organogenèse du vagin est encore mal comprise et elle fait l'objet de controverses avec différentes théories : origine müllérienne, origine sinusale, origine wolffienne, origine mixte.

La théorie « classique », [26] [27] [28] mixte, propose une double origine sinusale et müllérienne. La face postérieure du sinus urogénital donne deux évaginations pleines en regard de l'extrémité des canaux de

Müller, les bulbes sino-vaginaux. Le tubercule de Müller, extrémité borgne des canaux de Müller au contact de la paroi dorsale du sinus urogénital, s'épaissit. Les deux structures mésoblastiques et entoblastique forme la plaque vaginale. Elle émet à sa partie supérieure une évagination circulaire entourant le pôle inférieur du canal utérin. La perméabilisation de la lame vaginale prolonge vers le bas la cavité de l'utérus et forme la cavité vaginale. Le vagin est séparé du sinus urogénital par l'hymen. Selon cette théorie, la partie supérieure du vagin (4/5 ou 2/3) est donc d'origine mésoblastique et la partie inférieure est d'origine entoblastique.

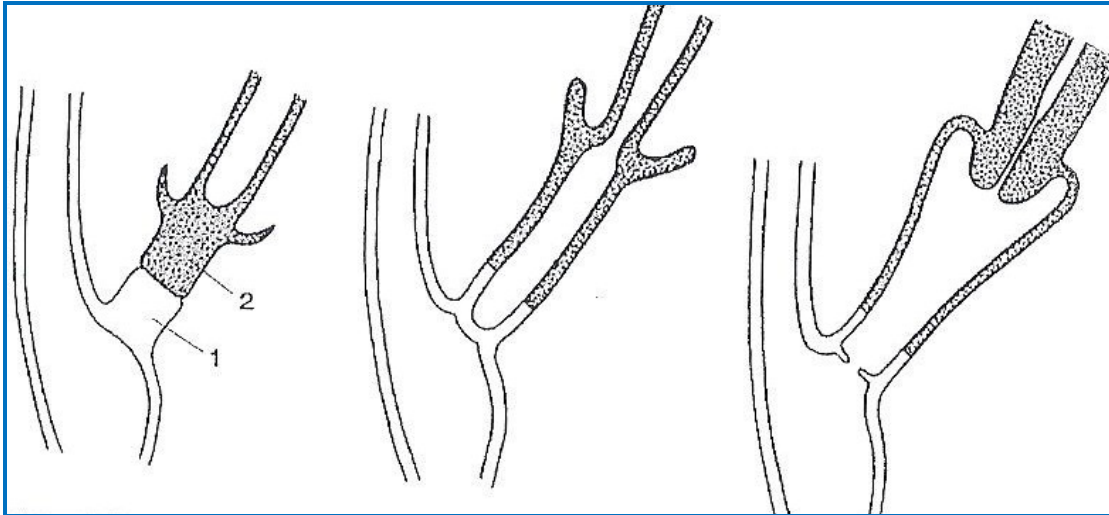


Figure 11: théorie classique : la lame vaginale est formée par les bulbes sino-vaginaux entoblastiques (1) et le tubercule de Müller mésoblastique(2)[28]

Dans la théorie « sinusale » [29] [30], la totalité du vagin est dérivée du sinus urogénital. La lame vaginale est ici formée uniquement par la fusion des bulbes sino-vaginaux , elle se développe en direction céphalique, refoulant la partie caudale de l'utérus.

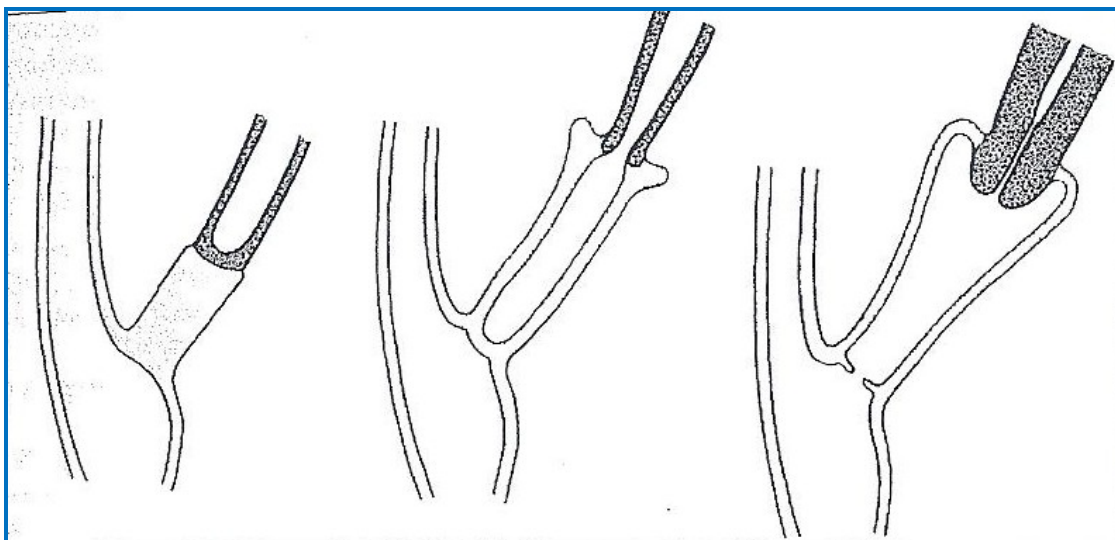


Figure 12: Formation du vagin : théorie sinusale : la lame vaginale est entièrement formée par les bulbes sino-vaginaux.[28]

Enfin, certaines études, [31] « théorie wolffienne », suggèrent que la totalité du vagin prend son origine par une croissance vers le bas des conduits mésonéphrotiques et müllérien et que les bulbes sino-vaginaux sont en réalité des dérivés des segments les plus caudaux des conduits mésonéphrotiques. Selon ces études, le développement du vagin serait soumis à un contrôle négatif dépendant des androgènes de la part des conduits wolffiens.

b)-2 différenciations des Voies génitales externes :

La différenciation des voies génitales externes débute au 3ème 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 32ème semaine.

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

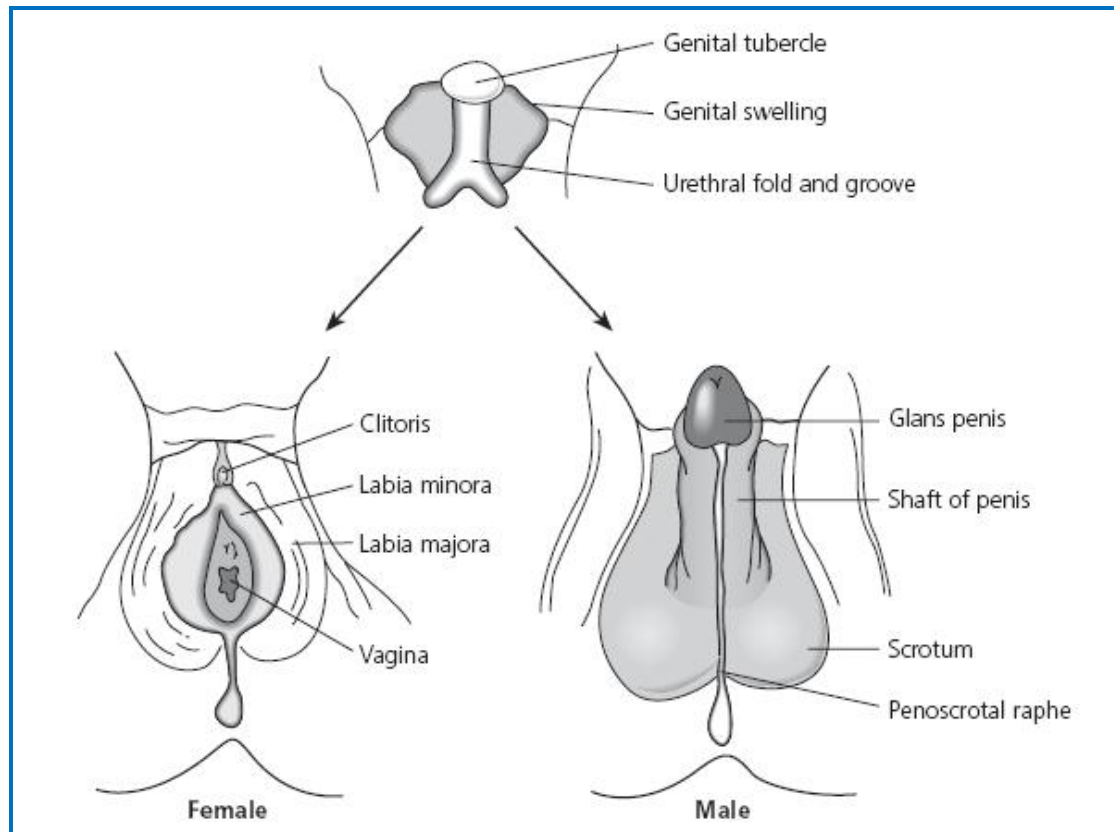


Figure 13: Développement des organes génitaux externes [32]

Il est admis classiquement que la différenciation féminine se ferait de manière passive en l'absence de dihydrotestostérone. Cependant, l'action initiatrice des stéroïdes de l'ovaire fœtal sur le développement des OGE féminins est aussi supposée.

Par ailleurs, des études récentes de fœtus au 2^e trimestre, révèlent qu'il n'y a pas de différence de répartition des récepteurs aux androgènes dans les OGE selon le sexe. En revanche, les récepteurs aux estrogènes ne sont observés que chez les fœtus féminins.

2) Physiopathologie de la virilisation en cas d'HCS :

Il est important de noter, qu'en plus des récepteurs aux androgènes l'embryon de sexe féminin possède comme l'embryon de sexe masculin tout le système de réceptivité aux androgènes : 5α réductase et récepteurs sont à des taux identiques, au niveau des organes génitaux externes dans les deux sexes.

Puisque Le développement d'un **phénotype sexuel féminin** ne nécessite pas la présence d'œstrogènes, c'est plutôt un phénomène plus tardif. **Ainsi la masculinisation d'un fœtus féminin ne peut s'expliquer que par un excès d'hormones virilisantes.**

Après réduction par la 5α -réductase, la DHT, dérivé actif de la testostérone, se fixe sur les récepteurs spécifiques et réalise la virilisation des OGE et du sinus urogénital.

Cette imprégnation androgénique peut également entraîner le développement des reliquats embryonnaires qui subsistent à partir des canaux de Wolff : organes de Gartner, hydatide pédiculée, epoophore et paraphore. Ainsi, à partir du sinus urogénital, un reliquat embryonnaire stimulé par les androgènes pourrait conduire à la présence d'un tissu prostatique, ce qui explique la présence de prostate chez le 1^{er} cas découvert dans l'histoire d'HCS .

C.les blocs enzymatiques responsables :

Deux bloc enzymatique sont retrouvés responsables dans les autres séries également :

- ✓ **Bloc 21-hydroxylase**
- ✓ **Bloc 11-Béta-hydroxylase**

Dans notre série 44% uniquement des cas ont un bloc 21OH et 56% au bloc 11 β OH. Ce qui montre une grande fréquences du bloc 11 β OH dans cette forme par rapport à sa fréquence globale dans l'HCS .Ceci rejoint les autres séries.

1. Le déficit en 21 hydroxylase :

a) Épidémiologie :

La prévalence de l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-OH dans diverse expériences retrouve : un cas pour 15000 naissance dans la forme classique, dont 33% des formes classique sont des formes virilisantes pour 67 %formes avec perte de sel [1] [33] [34].

La fréquence des formes hétérozygotes est de 1 pour 60 individus dans la population générale. [35]

L'incidence varie selon la région géographique et l'appartenance ethnique, Elle est la plus élevée chez les Esquimaux d'Alaska ou l'incidence est estimée à 1 sur 280 naissances [35] et dans l'île de la Réunion ou elle est de 1 sur 210. [2]

Au Maroc la prévalence de l'hyperplasie congénitale des surrénales n'est pas encore connue, vu l'absence de programme national de dépistage.

Cette prévalence élevée dans les deux formes peut être expliquée par la fréquence des unions consanguines [36] [37] qui sont également fréquentes dans notre pays.

b) Physiopathologie :

L'enzyme 21-hydroxylase (P450c21) permet la transformation de la 17-hydroxyprogestérone (17OHP) en 11-désoxycortisol sur la voie de synthèse du cortisol et de la progestérone en désoxycorticostérone (DOC) sur la voie de synthèse de l'aldostérone, en cas de déficit complet en 21-hydroxylase (activité résiduelle enzymatique nulle), la surrénale ne peut synthétiser ni le cortisol ni l'aldostérone. La persistance d'une activité résiduelle minimale (environ de 2 %) permet le maintien d'une synthèse d'aldostérone suffisante pour éviter le syndrome de perte de sel.

La carence en cortisol est à l'origine de l'absence du rétrocontrôle négatif sur l'axe corticotrope, augmentant la sécrétion de CRH et d'ACTH. Cette élévation de l'ACTH est responsable de l'augmentation de la sécrétion des précurseurs du cortisol, en particulier de la 17OHP et des androgènes surrénaliens, dont le principal est la Δ^4 - androstènedione, leur synthèse ne nécessitant pas de 21OH. Cet androgène peut alors être métabolisé en testostérone puis en DHT dans les cellules cibles. La synthèse accrue de la testostérone entraîne chez le fœtus féminin une virilisation des organes génitaux externes variable en fonction du degré du déficit enzymatique.

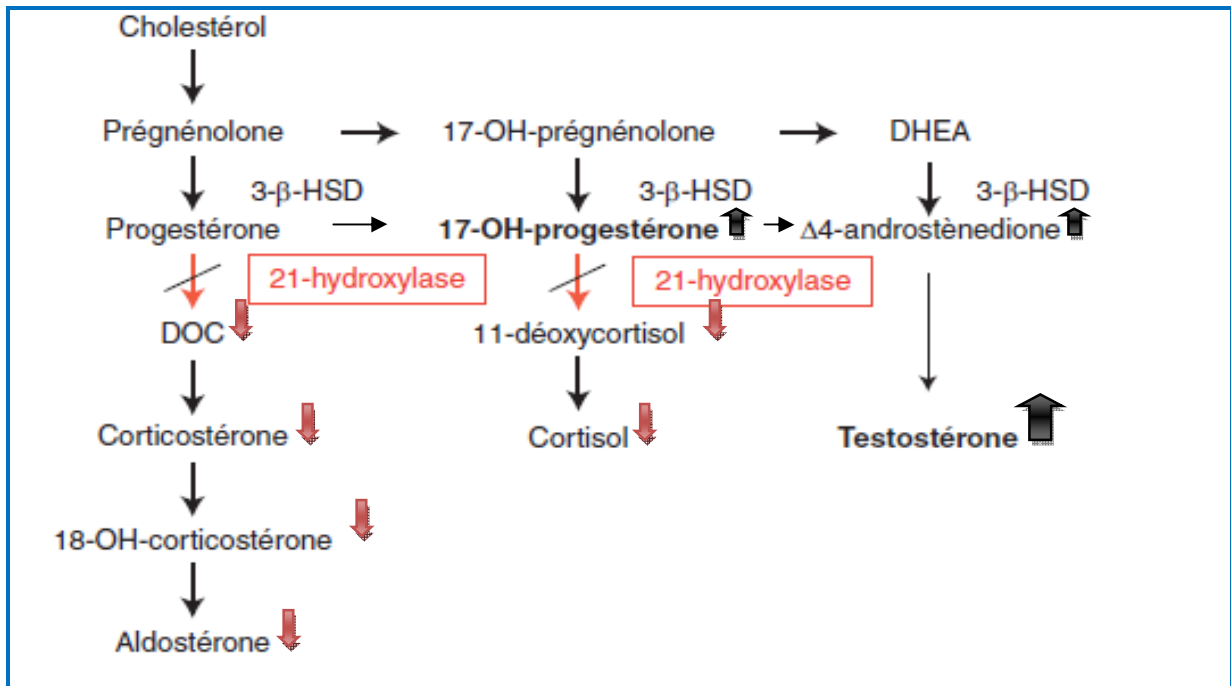


Figure14 : schéma simplifié du déficit en 21 hydroxylase [1]

c) Génétique du déficit en 21-hydroxylase :

L'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21OH est une affection autosomique récessive par atteinte du gène codant pour le cytochrome P450c21, médiateur de la 21hydroxylation qui est une protéine située dans le microsome du réticulum endoplasmique.

c-1) Gène de la 21-hydroxylase : localisation et description [2]

[33] [38] [39] [40]

Le gène de la 21OH est situé sur le bras court du chromosome 6 (6p21.3), dans la région du système majeur d'histocompatibilité (HLA III), à proximité des gènes C4B et C4A codant pour la fraction C4 du complément.

La 21OH a deux gènes homologues le CYP21B actif , et son pseudo gène CYP21A qui est inactif, situés à trois Kb l'un de l'autre, et sont constitués de 10 exons et 9 introns avec un haut degré de ressemblance, 98% pour les nucléotides des exons et 96% pour ceux des introns. Le pseudo gène est inactif vue plusieurs mutations (88) délétères empêchant sa traduction.

c-2) Lésions génétiques et corrélation génotype-phénotype : [1]

[33] [38] [40]

Deux mécanismes majeurs sont responsables du déficit en 21-hydroxylase :

❖ Les réarrangements (délétions et conversions géniques) et les mutations ponctuelles.

❖ Les délétions sont responsables de 12 % des cas de forme classique d'HCS. Ce sont de grandes délétions de 30 kb situées entre l'exon 3 et 8. Les larges conversions géniques sont, elles, responsables de 10 % des formes classiques. Elles se situent dans la région dupliquée C4-CYP21. Dans ce cas, il n'y a pas de perte de matériel génique.

Dans 75 % des cas d'HCS, le déficit est dû à une mutation du gène CYP21A2. Douze des 50 mutations les plus fréquentes sont présentes naturellement dans le gène CYP21A1P, évoquant un mécanisme de micro-conversion génique. Seuls 1 à 2 % des HCS sont dues à des mutations de novo. Les plus fréquentes mutations entraînant une forme classique sont la mutation dans l'intron 2 dans le site d'épissage (30 %), les délétions géniques (20 %), la mutation I172N (environ 20 %) et les larges délétions (7 %). **La mutation I172N est la mutation la plus fréquente retrouvée dans ces formes cliniques (sans perte de sel).** Les mutations les plus fréquemment responsables de forme

non classique sont la V281L (55 %), P30L (4 %) et P453S (4 %). La corrélation entre le génotype et le phénotype a été bien identifiée chez des races et des ethnies variables. Le déficit enzymatique dépend de la lésion génétique en cause de ce point on distingue trois groupes :

➤ Le premier groupe :

L'activité enzymatique est totalement supprimée, il s'agit généralement de délétion, c'est le cas des patients ayant un syndrome de perte de sel. Dans notre étude, la seule analyse moléculaire réalisée a montré une mutation Q318X chez un patient qui a présenté un syndrome de perte de sel associé à une virilisation des organes génitaux externes.

➤ **Deuxième groupe :**

C'est des mutations qui sont à l'origine de la synthèse d'une enzyme avec 1 à 2% de l'activité enzymatique normale, exemple Ile 172Asn (I172N). Ces mutations qui permettent une synthèse adéquate de l'aldostérone sont retrouvées dans la forme virilisante pure.

➤ Troisième groupe :

Inclus plusieurs mutations comme VAL 281 Leu (V281L) et Pro 30 Leu (P30L) qui produisent une enzyme avec 20 à 60% de l'activité 21OH normale, elles sont associées à la forme non classique.

2. Déficit en 11 β hydroxylase[1] [41]

a) Épidémiologie :

L'hyperplasie congénitale des surrénales est due dans 5 à 8 % des cas à un déficit en 11 β -OH. Son incidence est d'environ 1/200 000 dans la population

générale. Un grand nombre de cas ont été rapportés dans les populations juives d'origine marocaine où la fréquence est estimée à 1/5 000 -1/7000 naissances. **Cependant sa prévalence dans les cas d'HCS avec virilisation complète est plus importante par rapport à sa prévalence dans toutes formes confondues d'HCS.**

b) Physiopathologie :

La 11 β -hydroxylase (également appelée CYP11B1 ou P450c11) est responsable de l'hydroxylation de la 11désocortisol (composé S) en cortisol sur la voie des glucocorticoïdes et de la DOC en corticostérone sur la voie des minéralocorticoïdes. Son déficit entraîne donc un défaut de synthèse du cortisol et de l'aldostérone, une accumulation des métabolites en amont, soit le composé S et la DOC, et un excès de synthèse des androgènes surrénaux par la seule voie métabolique possible. La DOC ayant une action minéralocorticoïde, son excès entraîne une hypertension artérielle. La synthèse accrue d'androgènes pendant la vie embryonnaire et fœtale est responsable de la virilisation des fœtus de sexe féminin.

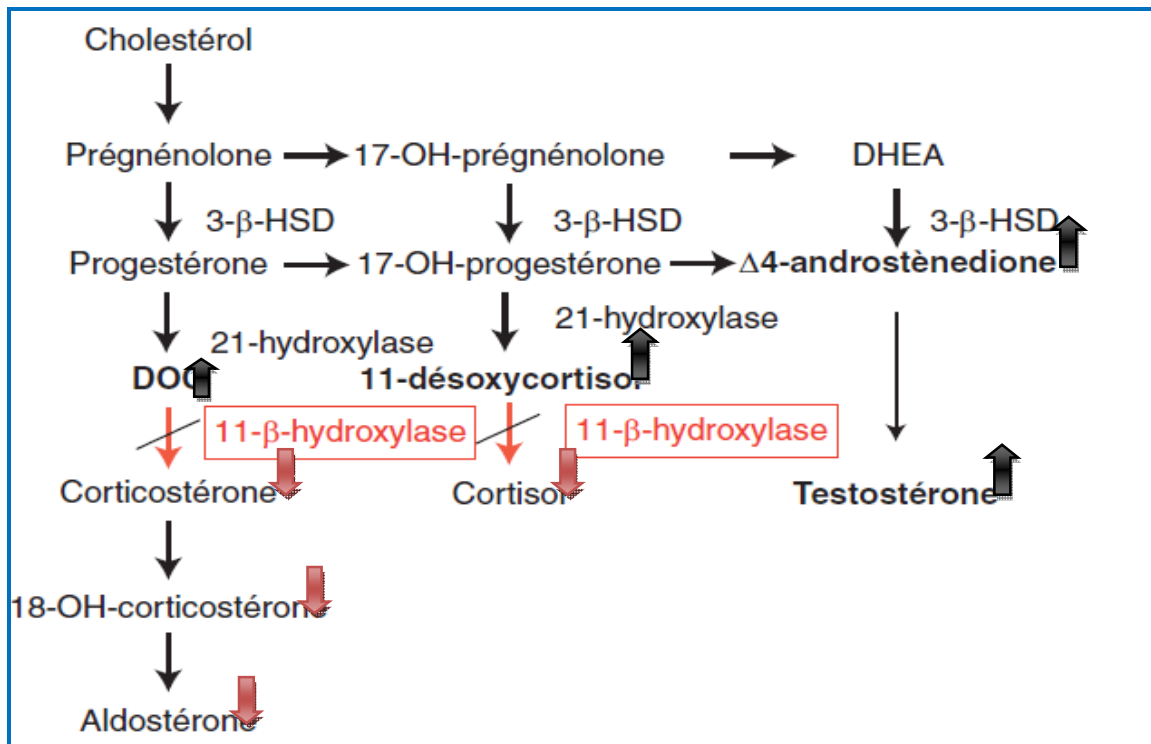


Figure 15 : schéma simplifié du déficit en 11β hydroxylase[1]

c) Génétique du déficit en 11 β- hydroxylase :[42]

Le gène codant pour la 11β-OH, formé de 9 exons, se situe sur le chromosome 8 (8q21-22). La première mutation décrite et la plus fréquente est la mutation R448H se situant sur l'exon 8.

Cette mutation entraîne une abolition de l'activité de la 11β-OH. Uniquement une cinquantaine de mutations ont été décrites jusqu'à ce jour La transmission est autosomique récessive. La corrélation génotype-phénotype n'est pas actuellement établie. En effet, dans la population juive porteuse de la même mutation R448H, les phénotypes sont différents que ce soit pour le degré de

virilisation, la sévérité de l'hypertension artérielle ou les taux de DOC et de composé S.

Récemment au Maroc 3 nouvelles mutations ont été découvertes chez trois familles incluant la famille du cas n°9. Il s'agit d'une mutation faux sens qui a entraîné le remplacement d'un acide aminé non polaire alanine par un acide hydrophobe, acide aspartic, théoriquement perturbant l'environnement hydrophobe, ainsi perturbant l'interaction de l'enzyme avec les substrats stéroïdes.

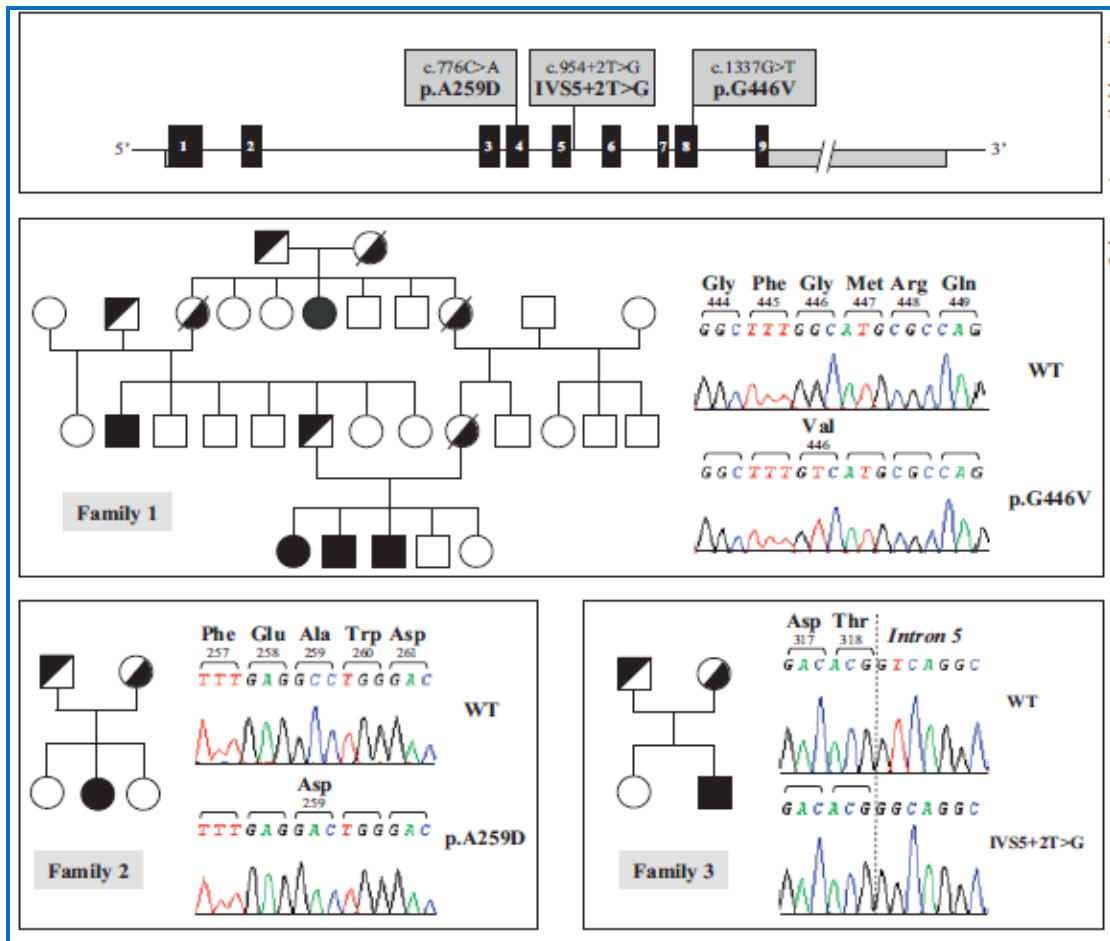


Figure 16 : analyse de la mutation du gène CYP11B1 chez trois famille marocaines.(Family 1= famille du cas n°9)[43']

V. Tableau clinique de l'HCS avec virilisation complète :

Il s'agit d'une forme classique d'HCS avec virilisation complète sans perte de sel dont l'excès d'androgènes pré et post natale est responsable d'une virilisation sévères des OGE donnant naissance à des nouveaux nés 46XX mais avec un phénotype masculin.

Nous avons comparé nos données cliniques avec deux études de deux séries de patients portants le même tableau clinique que notre série :

- une série de 16 patient faite à **Children's Hospital of Zürich, Switzerland en 2002 par J.woelffe .[42].**
- Une série de 6 patients faite à **Children's Hospital of Pittsburgh en 2005 par A. Peter [44]**

A.Signes cliniques :

1. Signes h'hyper-androgénie prénatale :

Il s'agit essentiellement de la virilisation des organes génitaux, qui est retrouvée à des stades avancés, dans notre série elle va du stade **IV** au stade **V** de Prader. Ce qui rejoint les autres séries (Prader **IV** pour les patients de la série de **A. Peter** et Prader **V** pour la serie de **J.woelffe**).Le signe commun entre ces patients était l'absence de testicule palpable. Ceci rejoint notre série.

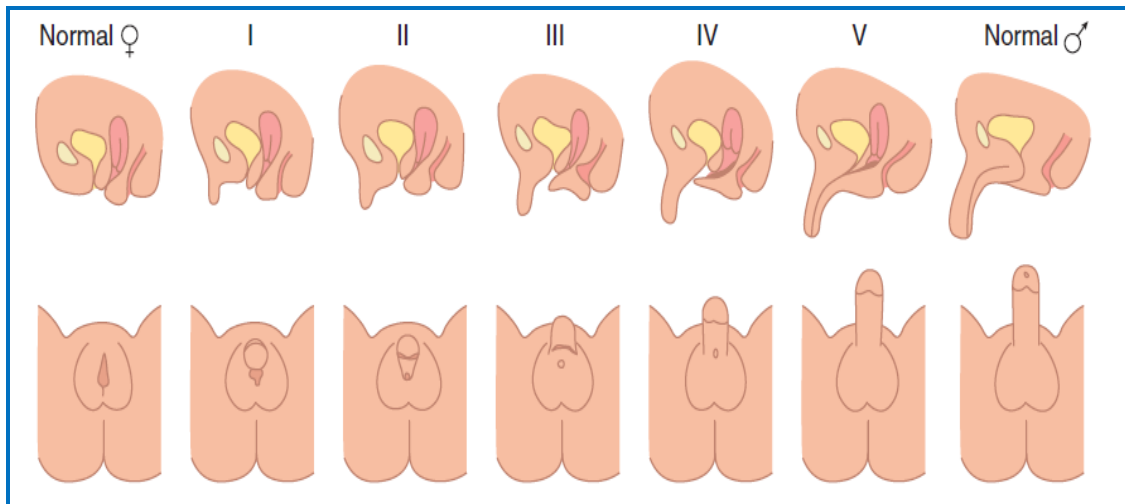


Figure 17: Classification de Prader des anomalies de développement des OGE chez la fille [1]

Stade I : Vulve normale avec hypertrophie clitoridienne.

Stade II : Large vestibule en entonnoir s'ouvrant sur la base du clitoris (sinus urogénital à 2 orifices séparés par l'urètre et le vagin)

Stade III : Clitoris volumineux à la base duquel s'ouvre l'orifice unique d'un sinus urogénital étroit dans lequel se jettent urètre et vagin. Grandes lèvres partiellement soudées.

Stade IV : Aspect de garçon avec verge hypoplasique et souvent coudée. Hypoplasie périnéale, orifice d'allure urétrale s'ouvrant à la face inférieure (hypospadias) correspondant à un sinus longitudinal dans

Le quel s'abouche à quelques centimètres du méat un vagin hypoplasique. Grandes lèvres soudées.

Dans le **stade IV bis**, le vagin ne communique pas avec le sinus et ne peut donc pas être démontré par la génitographie.

Stade V : Aspect de garçon cryptorchidie. Le vagin s'abouche très haut dans l'urètre. Dans le **stade V bis**, le vagin ne communique pas avec l'urètre.

Les anomalies des OGE sont confondues avec celles observées chez les garçons, en particulier :

➤ **Hypospadias**

Anomalie de la fermeture de la gouttière urogénitale à la face inférieure du pénis. On distingue plusieurs variétés anatomiques :

- L'hypospadias balanique se caractérise par une ouverture du méat urétral sous le gland.
- L'hypospadias pénien se caractérise par une ouverture de l'urètre milieu du pénis.
- L'hypospadias péno-scrotal résulte en une fusion incomplète des plis labio-scrotaux et se caractérise par une ouverture de l'urètre à la face inférieure du pénis au niveau du scrotum.

➤ **Epispadias**

Ouverture de l'orifice urétral externe sur la face dorsale du pénis. Elle résulte d'une anomalie de la migration du mésoderme entre l'ectoderme et le cloaque au cours de la 4^e semaine. Selon son degré, elle aboutit soit à une extrophie de vessie avec épispadias, soit à un épispadias isolé.

➤ **Cryptorchidie / ectopie testiculaire**

Les testicules restent dans la cavité abdominale, ou n'importe ou sur leur trajet de migration normale, le plus souvent dans le canal inguinal. Ainsi l'examen clinique note l'absence de testicule au niveau de la région scrotale.

2. Signes d'hyper-androgénie post-natale [42] [1] :

Puisque dans la majorité des cas l'hyper androgénie persiste en postnatale ,les anomalies des OGE s'accroissent avec des signes de virilisation a type de pilosité , d'acné. Voire même une pseudo puberté précoce parfois hétérosexuelle.

a) Pseudo puberté précoce :

Dans les 2 autres séries les patients ont eu une puberté précoce après le début du traitement à l'hydrocortisone. En effet La longue exposition aux androgènes chez ces patient peut entrainer une puberté centrale précoce ceci due à la maturation de l'axe hypothalamus-hypophysaire .une fois l'hyperandrogénie surrénalienne était supprimé par le traitement, il s'est produit une augmentation des gonadostéroïdes sous l'effet des gonadotropines.

Dans notre cas 6/9 patient ont fait un tableau de pseudo-puberté précoce hétérosexuelle (observation n° : 1, 2, 3, 5, 8, 6 ,9), survenue avant le début du traitement par l'hydrocortisone.



Figure 18 : OGE du patient n° 9 ayant présenté une pseudo-puberté précoce à l'âge de 5 ans hétérosexuelle.

Le même patient, quatre ans après traitement sous hydrocortisone , a développé une vraie puberté précoce (développement des seins , métrorragie)

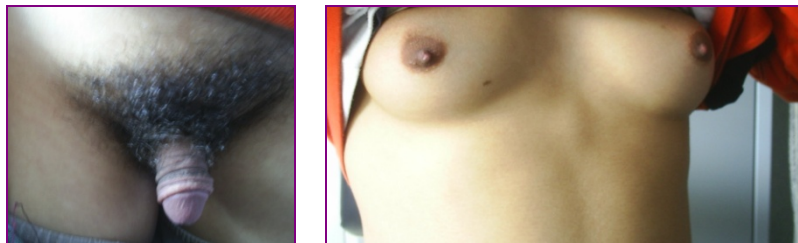


Figure 19: Aspect des organes génitaux externes et des seins chez le patient n°9 ayant développé une puberté homosexuelle au sexe génétique.

b) Maturation osseuse :

L'importante exposition en post-natale aux androgènes peut entraîner une accélération de croissance dans la petite enfance, L'accélération de la maturation osseuse aboutit à une fusion précoce des cartilages de conjugaison et donc possiblement à une petite taille finale. Ainsi les patient peuvent atteindre leur taille cible a l'âge de 10 ans. Parfois ils n'atteignent pas leur taille cibles et ces patients risquent d'avoir une petite taille à l'âge adulte.

Dans notre série 5 patients présentent une accélération staturo- pondérale dont deux présentent une petite taille à l'âge post-pubertaire (observation 9 ,5). Ce qui rejoint les autres séries.

3. Signes du déficit en minéralocorticoïdes :

a) Syndrome de perte de sel :

Il s'agit généralement d'une forme sans perte de sel, ce qui est le cas dans notre série : aucun de nos patients n'a présenté un syndrome de perte de sel. Dans d'autres séries les patients ont présenté une crise de perte de sel ayant amené au diagnostic mais jamais à la période néonatale. C'était généralement au-delà d'un mois (série de **J.woelffe**).

b) HTA :

Est retrouvée chez les patient porteurs d'un déficit 11 bêta hydroxylase dont les deux tiers des cas, elle peut régresser sous hydrocortisone. Dans notre série 2/5 des patients porteurs du bloc 11 bêta avaient une HTA qui a persistée malgré le traitement (observation : 4 ,9).

4. Signes d'hypocorticisme :

L'hypocorticisme est présent dans tous les tableaux d'hyperplasie congénitale des surrénales à des degrés variables .Le déficit en cortisol peut se manifester par l'hypoglycémie dans la période néonatale, et La mélanodermie secondairement à l'augmentation de l'ACTH.

Dans notre série aucun patient n'avait présenté une hypoglycémie et 4/9 patients avaient une mélanodermie (observation 3, 4, 5 ,9).

B.Diagnostic :

1. Terrain génétique :

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive, sa fréquence élevée est corrélée à la fréquences des unions consanguines, dans notre série , uniquement 4/9 cas (44%) sont issus d'un mariage consanguin .

Il s'agit donc d'une maladie familiale, dans notre série nous avons deux frères portant le même bloc 21OH (observation n° : 1,2) et le cas n°9 avaient 2 frères portant le même bloc enzymatique 11 β OH avec le même tableau clinique.

2. Age au moment du diagnostic :

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic est de 5 ans, qui est élevée par rapport aux autres séries.

Cependant dans toutes les séries, le diagnostic était rarement posé dans la période néonatale.

3. Signes cliniques amenant au diagnostic :

Dans notre série c'était l'absence de testicules palpables (6/9 cas), dont les investigations ont guidé vers le diagnostic et les deux autres cas ; c'était devant des signes d'hyper-androgénie.

Ce qui rejoint les donnée de la série de **J.woelffe**, 10 patients ont été diagnostiqués devant l'absence de testicule palpable et 6 devant une pseudo-puberté précoce.

4. Les explorations para cliniques :

a) Le bilan biologique :

Testostérone : le taux de testostérone est toujours élevés dans ces formes cliniques ce qui rejoint notre série.

Le 17-OH-progestérone : les taux de la 17-OH-progestérone sont élevés dans les deux bloc enzymatique mais de façon plus importante dans le bloc 21OH. Dans notre série le dosage a été effectué chez tous nos patients et est revenu très élevés chez les patient ayant un déficit en 21OH (observation 1,2,6,7) , et pour les autres patients il est revenu modérément élevé.

11-désoxycortisole ou composé S: est revenu élevé chez 3 patients ayant effectué ce dosage est qui présentent un déficit en 11 β OH(observation N° : 3 ;5 ;8). Ce qui rejoint les autres séries.

DOC : le dosage du Doc de base a été effectué chez 2 patients ayant un déficit en 11 β OH (observation N° 5 avec un taux très faible et observation N°8 dont le taux est revenue très élevé). Le dosage du DOC après stimulation n'a pas

été effectué chez aucun patient, normalement ce dosage est effectué lorsque le taux du DOC est normal ou bas.

Caryotype : Il permet de confirmer le pseudo hermaphrodisme féminin il est indiqué devant toute anomalie de différenciation sexuelle.

Le caryotype a été réalisé chez tous nos patients, mettant en évidence l'erreur de sexe.

b) Les explorations morphologiques :

b)-1 L'échographie [45] :

L'échographie a un double intérêt, rechercher les gonades et examiner les surrénales. En effet l'échographie permet de repérer le siège exact d'une ou des gonades non palpables avec une sensibilité de 76% et une spécificité de 100%, mais ne renseigne pas sur sa fonctionnalité. Il permet aussi de visualiser un éventuel utérus. Dans l'hyperplasie congénitale des surrénales, la taille des surrénales est augmentée avec une forme lobulée ou cérébriforme.

Dans notre série l'échographie a pu objectiver une hyperplasie congénitale des surrénales dans 8/9 cas, et a mis en évidence la présence d'utérus avec ovaires chez 8 patients. Alors qu'elle n'a pas pu visualiser l'utérus et les ovaires chez un patient (observation N°7)

b)-2 La génitographie ou urétrogénitographie [46] :

Le but de cet examen est pour analyser la morphologie et la longueur de l'urètre, étudier la cavité vaginale et le niveau de son abouchement.

L'examen comporte également un temps cystographique

Technique:

Après désinfection locale comme pour une cystographie:

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

S'il n'existe qu'un orifice, il faut essayer d'obtenir une opacification rétrograde.

Dans un premier temps afin de mettre en évidence un abouchement éventuel d'un vagin dans l'urètre. Un bon moyen est d'utiliser une sonde à ballonnet, l'extrémité de la sonde est introduite dans le bas urètre, le ballonnet gonflé à l'extérieur obstrue l'orifice.

Dans un 2ème temps, la sonde est poussée jusque à la vessie comme pour une cystographie.

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

La génitographie est souvent un examen difficile qui nécessite:

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

Résultats de la génitographie :

Les éléments importants sont:

- La morphologie et la longueur de l'urètre (cliché de profil en cours de miction).
- La morphologie et la taille de la cavité müllérienne qui correspond soit à un utricule prostatique soit à une cavité vaginale.
- L'existence d'une empreinte de col utérin à la partie supérieure de la cavité.
- Il faut évaluer la distance col vésical - orifice vaginal qui conditionne la chirurgie d'abaissement du vagin.



A. Axe génital féminin implanté
à la face postérieure de l'urètre
de façon masculine



B. Axe génital masculin avec sur
un urètre segmenté

Figure 20: Aspect de l'axe génital interne lors de la génitographie [46]

Dans notre série on a les données de la génitographie de 5 patients (observation : 3 ,5,7 ,8,9) dont les résultats avait objectivé un urètre de type masculin chez ces 5 patients. L'abouchement de la cavité dans l'utricule (observation N°5) et l'absence de vestige müllerien (observation N°7).

Ces données de l'échographie ainsi que de la génitographie laissent évoquer l'hypotrophie des organes génito-internes comme un effet des androgènes (observation N°7)

❖ **coelio-chirurgie :**

Peut être nécessaire afin de mieux définir l'anatomie interne, d'apprécier la nature et le volume des gonades et de réaliser des biopsies afin d'en préciser leur qualités, parfois elle demander pour rechercher les gonades lorsque celle-ci ne sont pas visible a l'échographie (observation N°7).

C.Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel se pose avec les autres anomalies qui aboutissent à la virilisation d'une fille à la naissance

1. 46 XX DSD par anomalie gonadique :

Les gènes de la détermination masculine peuvent être par leur présence à l'origine d'une virilisation d'un fœtus 46XX : il s'agit de la translocation du gène SRY et de la duplication du gène SOX 9.

La présence de gène SRY (localisé sur le chromosome Y (Yp11.3)) par translocation sur le chromosome X est à l'origine d'une virilisation d'un fœtus 46 XX. Ce gène est un des principaux gènes de la détermination masculine

(OMIM 48000). La gonade est dysgénésique, de type ovotestis. Ce gène SRY se recherche en biologie moléculaire.

Un cas de duplication de gène SOX 9 (Chromosome 17 q24.3- q25.1) a été décrit chez un enfant présentant un hypospadias sévère. Son caryotype a mis en évidence une mosaïque 46XX, du p (17)/46 XX , cette duplication a été transmise et elle est d'origine maternelle (2).

Généralement ces patients ont un phénotype masculin avec des OGE de type masculin, a la puberté ces patients nécessite une hormonothérapie à base de testostérone.

2. Les autres étiologies Hyperproduction d'androgènes :

- ❖ D'origine placentaire : Déficit en aromatase.
- ❖ 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 progestatifs (19nortestostérone) ou d'anti-androgènes.

D.Problème de l'identité sexuelle et choix du sexe :

L'identité sexuelle correspond au sexe dont la personne s'y identifie (je pense de moi-même comme étant homme ou femme) .Dont La construction relève de mécanismes intriqués et complexes dont beaucoup nous échappent.

1. Déterminismes de l'identité sexuelle :

a) Le sexe génétique :

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'embryon mâle et femelle sont indiscernables avant le quarante deuxième jour de gestation. Puis l'information portée par la composition chromosomique est traduite en sexe gonadique.

Le développement embryonnaire passe par une étape bipotentielle où les deux embryons mâle et femelle sont indiscernables et ceci jusqu'au 42 jours de gestation.

b) Le sexe 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. Puis l'information portée par la composition chromosomique est traduite en sexe gonadique. Ainsi en présence du chromosome Y la croissance, gonadique est accélérée.

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

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

En l'absence du chromosome Y, le développement sera plus lent, les cellules germinales continuent à se diviser, puis s'arrêtent en cours de prophase pour former des ovocytes. Chacun d'entre eux s'entoure d'une couche de cellules granuleuses, la gonade est devenue ainsi un ovaire [29].

c) Les androgènes :

- **L'hormone antimüllérienne (AMH)** : sécrétée essentiellement par les cellules de Sertoli va provoquer la régression des canaux de Müller et influence le développement du testicule chez l'homme. L'AMH est détectée également chez le fœtus féminin mais uniquement après le début du développement des canaux de Muller. La présence de l'AMH chez les femelles suggère un second rôle dans le développement fœtal.

- **La testostérone** : la synthèse de la testostérone par les cellules de Leydig commence à partir de la 8ème semaine de gestation et atteint son maximum autour de la 13ème semaine de gestation .elle va être responsable de la différenciation masculine des canaux de Wolff et du Sinus uro-génital. A noter que les tissus des voies génitales externes dans les deux sexes comportent tout le système de réceptivité aux androgènes : 5 α réductase et récepteurs sont à des taux identiques, au niveau des organes génitaux externes.

- **Les œstrogènes** : La conversion des androgènes aux œstrogènes se fait par une enzyme spécifique : Aromatase . cette enzymes a été détectée dans les tissus fœtales des deux sexes indiquant que l'aromatation des androgènes en

œstrogènes est faisable durant la vie fœtale. Chez le fœtus féminin après la différenciation de l'ovaire, La fonction endocrine apparaît dès la 8ème semaine avant même la différenciation histologique. Elle repose sur la synthèse d'œstradiol par aromatisation des dérivés androgéniques au niveau de la thèque interne. Cependant c'est la surrénale qui est la source principale d'androgènes chez la fille.

d) Différenciation sexuelle du cerveau :

Le cerveau a-t-il un sexe ? question difficile qui a toujours été sujet de recherches. L'homme et la femme bien qu'ils ont le même patrimoine génétique à l'exception des chromosomes sexuel, diffèrent non seulement au niveau des organes génitaux, au niveau hormonal mais aussi sur leur manière de résoudre les problèmes.

Des études élaborées sur l'animal ont pu objectivé l'existence d'une différenciation sexuelle du cerveau dont les androgènes jouent un rôle majeure avec la présence de tous les récepteurs nucléaires des gonadostéroïdes dans de nombreuses régions du système nerveux.

d)-1 Dimorphisme sexuel du cerveau :

Situé à la base du cerveau, L'axe hypothalamo-hypophysaire contrôle les fonctions de reproduction. Via un système hormono-synaptique, l'hypothalamus joue un rôle important dans le contrôle de la fonction gonadotrope de la glande hypophysaire. En réponse à la libération GnRH, les cellules gonadotropes de l'hypophyse sécrètent deux hormones (FSH et LH). Ce sont ces deux hormones qui déclenchent la sécrétion des hormones sexuelles par

les gonades. Elles provoquent la survenue cyclique de l'ovulation chez les femmes grâce à un pic ovulatoire que l'on ne retrouve pas chez l'homme.

Plus haut dans le cerveau, différentes structures (limbiques, corticales...) contrôlent l'expression des comportements sexuels du mâle et de la femelle, très différents chez certaines espèces (parades nuptiales, chants chez certains oiseaux). Il est donc logique que sur un plan strictement biologique, les cerveaux des mâles et des femelles soient différents. Chez les oiseaux chanteurs, on trouve une région dédiée au chant appelée « le noyau du chant ». Ce noyau est plus gros chez le mâle que chez la femelle [47]. Chez ces espèces, le chant remplit diverses fonctions parmi lesquelles la séduction du partenaire, rôle qui incombe habituellement aux mâles.

Les comportements sexuels chez les mammifères diffèrent moins entre le mâle et la femelle que chez les oiseaux. Malgré tout, le dimorphisme sexuel du cerveau est reconnu depuis l'étude pionnière de Raisman et Field en 1971. Ils comparent l'aire préoptique située à proximité de l'hypothalamus antérieur des rats mâles et femelles (3). Ceux-ci découvrent une structure qu'ils appellent le **SDN** «**sexually dimorphic nucleus**». Ce noyau est plus gros chez le mâle que chez la femelle, il comporte environ cinq fois plus de neurones chez les mâles que chez les femelles. [48]

En 1985 Ces résultats ont poussé vers la recherche d'un dimorphisme similaire au niveau de l'aire pré-optique chez l'homme, en effet le **SDN** est décrit comme étant deux fois plus gros chez l'homme que chez la femme. Cependant, la différence de taille est basée sur une moyenne calculée sur des mesures individuelles et la grande variabilité interindividuelle permet d'émettre

des doutes sur cette conclusion. De plus, l'observation est faite à partir de coupes histologiques. Il s'agit donc d'une étude post mortem, ce qui pose le problème des pathologies liées au vieillissement qui peuvent toucher le cerveau et donc biaiser les résultats.[49]

Avec l'invention de l'imagerie par résonance magnétique ainsi la possibilité d'examiner in vivo le cerveau humain sur le plan structural et fonctionnel de nombreuses études sur le dimorphisme sexuel du cerveau ont été réalisées. Le volume de 45 régions différentes du cerveau a été mesuré sur 27 hommes et 21 femmes en bonne santé (tous du même âge, d'une même catégorie socioprofessionnelle, de même ethnie, sans antécédent de maladie ni de psychopathologie). Des différences ont été trouvées dans le volume de certaines régions, comparativement au volume total du cerveau. Les femmes ont le cortex préfrontal significativement plus gros que les hommes, tandis que les hommes ont le cortex frontomédial, l'hypothalamus, l'amygdale et le gyrus angulaire plus gros comparativement aux femmes [50].

Il est donc clair qu'il existe des différences de structures entre le cerveau des hommes et des femmes, ainsi il en est aussi évident qu'il existe une différenciation sexuelle du cerveau.

d)-2 Différenciation sexuelle du cerveau :

❖ Rôle des hormones :

Une fois la différenciation de l'appareil génital est établis notamment la formation du testicule ou ovaire selon le patrimoine génétique, la différenciation sexuelle du cerveau se fait sous l'effet des hormones sexuelles, qui vont jouer deux rôles principaux: un rôle organisationnel permanent et un rôle

activationnel. Le rôle organisationnel s'observe au cours de la période périnatale, les gonado-stéroïdes provoquent la différenciation sexuelle de l'organisme. À la puberté, les hormones ont un rôle d'activation et de contrôle du comportement. Elles exercent un contrôle temporel saisonnier et œstral et permettent la coordination du comportement de reproduction avec la physiologie de l'appareil reproducteur.[51]

C' est en 1959 que le groupe phoenixa illustré pour la 1ère fois l'action des stéroïdes sexuels. L'étude a été faite sur le cobaye , caractérisée par La longue période de gestation (65 jours). Ils ont comparé l'effet d'un traitement prolongé au propionate de T, administré soit pendant la gestation soit après la naissance, sur l'expression ultérieure à l'âge adulte, du comportement sexuel des femelles alors ovariectomisé et mises sous traitement à l'E et la progestérone (P) pour permettre le réflexe.

Ils font les observations suivantes : Le traitement prénatal prolongé à la T a aboli ou réduit considérablement la capacité d'expression du réflexe de lordose, même si la T est appliquée à des doses insuffisante pour masculiniser l'appareil génital externe. L'expression du comportement de monte est accrue. En revanche, même aux doses les plus fortes, le traitement prolongé postnatal à la T n'a pas eu d'effet durable. Chez les mâles, le traitement pré- ou postnatal n'a pas d'effet. En somme, **la présence de T pendant le développement des femelles semble avoir eu un effet irréversible de déféminisation et de masculinisation.** [48][52]

Il est clair que la T est l'hormone responsable de la masculinisation du cerveau irréversiblement in utero, ceci peut sous-entendre que en l'absence de T la féminisation s'impose. Sauf que des études qui ont été faites sur le SDN des cerveaux des rats traités à la naissance par un antagoniste de l'œstradiol, le SDN de ces femelles contient moins de neurones que chez les femelles normales. Il semble donc que le développement du SDN dans le sexe femelle requiert aussi une influence de l'E, ainsi on peut dire que **le cerveau féminin subit lui aussi une différenciation sous l'action des œstrogènes** .[48]

En effet chez le fœtus male la testostérone circule dans le sang puis au niveau du tissu nerveux où il est converti en œstradiol par un complexe enzymatique : Aromatase , l'œstradiol ainsi produit agit sur les récepteurs alpha et bêta qui sont impliqués dans la masculinisation et la déféminisation du cerveau male. Pour les femelles au cours du développement ils sont protégés contre l'effet masculinisant de l'E, grâce à L'Alpha-fœtoprotéine qui se couple à l'œstradiol dans le plasma l'empêchant ainsi d'atteindre le cerveau . [48]

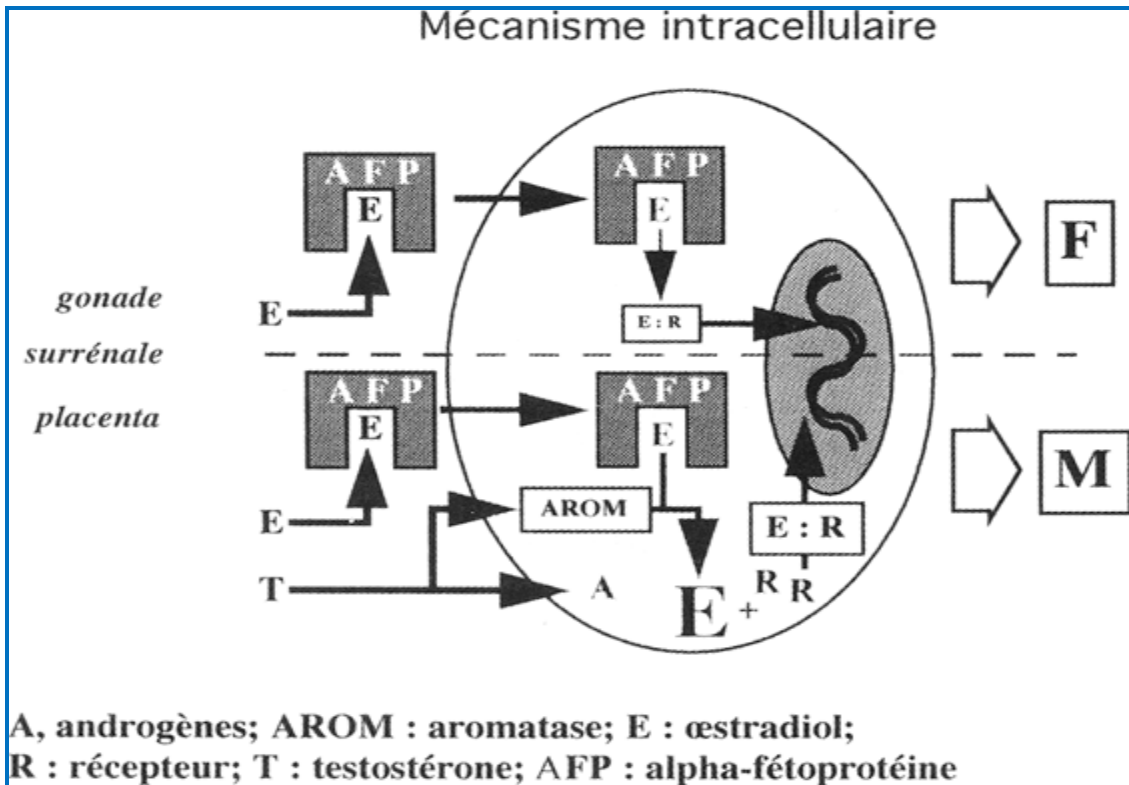


Figure 21: mécanisme de la différenciation sexuelle du cerveau [48]

Le testicule embryonnaire libéré de la T qui est aromatisée en E par le cerveau. Chez les femelles, l'E circulant est piégé par l'AFP d'origine hépatique et cérébrale. Dans les deux sexes, l'AFP agirait comme un tampon de l'E intracellulaire. Certaines régions cérébrales ne sont sensibles qu'à l'E, d'autres nécessitent la coopération de l'E et des A, d'autres encore dépendent des A seuls. La progestérone semble aussi impliquée.

De nombreuses études réalisées sur des modèles animaux montrent que les différences sexuelles du cerveau sont contrôlées par les concentrations hormonales à différents stades de la vie. L'exposition pendant la vie fœtale des mâles et des femelles à un milieu endocrine différent modifie de façon

irréversible la réponse aux stéroïdes et donc le comportement à l'âge adulte. Les hormones sexuelles ont donc un rôle important dans le développement du cerveau.

❖ **Rôle des gènes :**

Théorie dite « classique » qui a longtemps été avancée considère que la différenciation sexuelle des tissus non gonadiques, comme le cerveau, est uniquement due aux hormones sexuelles. Mais celle-ci semble incomplète car elle n'explique pas le développement de différences entre les tissus non gonadiques des 2 sexes de certains modèles animaux. [53][54]

La théorie émergente suggère que les gènes des chromosomes sexuels jouent également un rôle dans la différenciation sexuelle des tissus somatiques incluant le système nerveux. [53]

Une autre approche pour étudier indépendamment l'effet des gonadostéroïdes sur la différenciation sexuelle, des animaux chez qui aucun des testicules ou des ovaires sont formés ont été utilisés. Ils s'agit de souris ayant un déficit du gène SF1 (stéroïdogénic factor 1), en effet ces souris ont développé initialement des gonades indifférenciées mais qui ont régressé par la suite. En plus chez ces animaux les glandes surrénales ne sont aussi pas formées (les animaux sont maintenus en vie par des glucocorticoïdes). Ainsi ces souris fournissent la possibilité d'étudier le rôle des chromosomes sexuels en l'absence des hormones gonadiques. Et il y a eu une perturbation dans le développement d'au moins une région du cerveau, le noyau ventro-médian de l'hypothalamus, dont le développement est indépendant de l'effet de la SF1 de gène sur les tissus périphériques. Cependant de nombreuses différences entre les deux sexes dans le

corps, le cerveau et le comportement sont supprimées. Par exemple, le dimorphisme sexuel observé du noyau SDN est disparu, ceci renforce la théorie classique et le rôle important que jouent les hormones dans le dimorphisme sexuel. [55,56,57]

Il y a toutefois des exceptions. Les souris mâles de type sauvage ont plus de l'enzyme oxyde nitrique neuronale synthase dans le noyau périventriculaire antéroventral (AVPV) que chez les femelles, et cette différence persiste chez les souris SF1-. L'existence d'une différence de sexe dans les SF1- suggère une contribution des gènes des chromosomes sexuels au développement de ce type de neurones. [58][59]

D'autres études ont mis en évidence un des gènes responsables, il s'agit du gène SRY porté sur les chromosomes Y [60]. **Ainsi on peut conclure que l'expression de certains gènes sexuels agit directement sur le cerveau et influence son développement, on parle d'effet génétique direct.**

❖ Et chez l'homme ?

Les différentes expériences réalisées chez l'animal ont expliqué en grande partie le mécanisme de la différenciation sexuelle dont les androgènes jouent un rôle crucial.

La distribution dans le cerveau des neurones possédant ER et/ou AR est remarquablement similaire chez l'Homme et chez l'animal, ce qui suggère que certains des effets d'organisation et d'activation des stéroïdes sexuels sur le cerveau se retrouveront dans notre espèce [61, 62,63]. La difficulté d'expérimenter, d'une part, et d'autre part la rareté du matériel autopsique de

qualité, expliquent une littérature encore relativement peu abondante ou controversée.

Les études psychomotrices, quant à elles, insistent souvent sur l'influence inhérente du contexte socioculturel dans la différenciation psychosexuelle.

Deux études récentes chez les filles avec HCS fournissent la preuve d'une relation entre les androgènes prénataux et la masculinisation comportementale. Berenbaum et ses collègues [48] ont démontré que le jeu de garçon typique chez les filles avec HCS était significativement présumé associé à un excès d'androgène prénatal (classés par degré de virilisation des organes génitaux et de la gravité de la perte de sel néonatale) mais pas avec un excès d'androgènes postnatals. Par la suite, Nordenstrom et ses collègues ont démontré que les filles avec des HCS ont joué avec des jouets de garçons plus que les filles de contrôles (filles normaux), et qu'il y avait une corrélation significative entre le degré de sévérité de la maladie, évaluée par CYP21 génotype, et la quantité de temps passé à jouer avec jouets de garçon.

En outre, Slijper et ses collègues ont signalé que le comportement a été masculinisé dans les deux filles atteintes de diabète sucré et les filles avec des CAH et a conclu que la maladie chronique influence fortement sur le développement de comportements masculinisés chez les filles. Cependant une étude qui a comparé le comportement entre les filles porteuses d'HCS et celles atteintes d'un diabète sucré, avaient objectivé une masculinisation très significative chez les filles porteuses d'HCS et que cette masculinisation est corrélée au degré de la virilisation, par rapport aux filles atteintes du diabète sucré chez qui le comportement n'était pas loin des normes. **Ces études ont**

conclu que l'exposition des fœtus féminin aux androgènes entraîne une masculinisation du système nerveux central. [64]

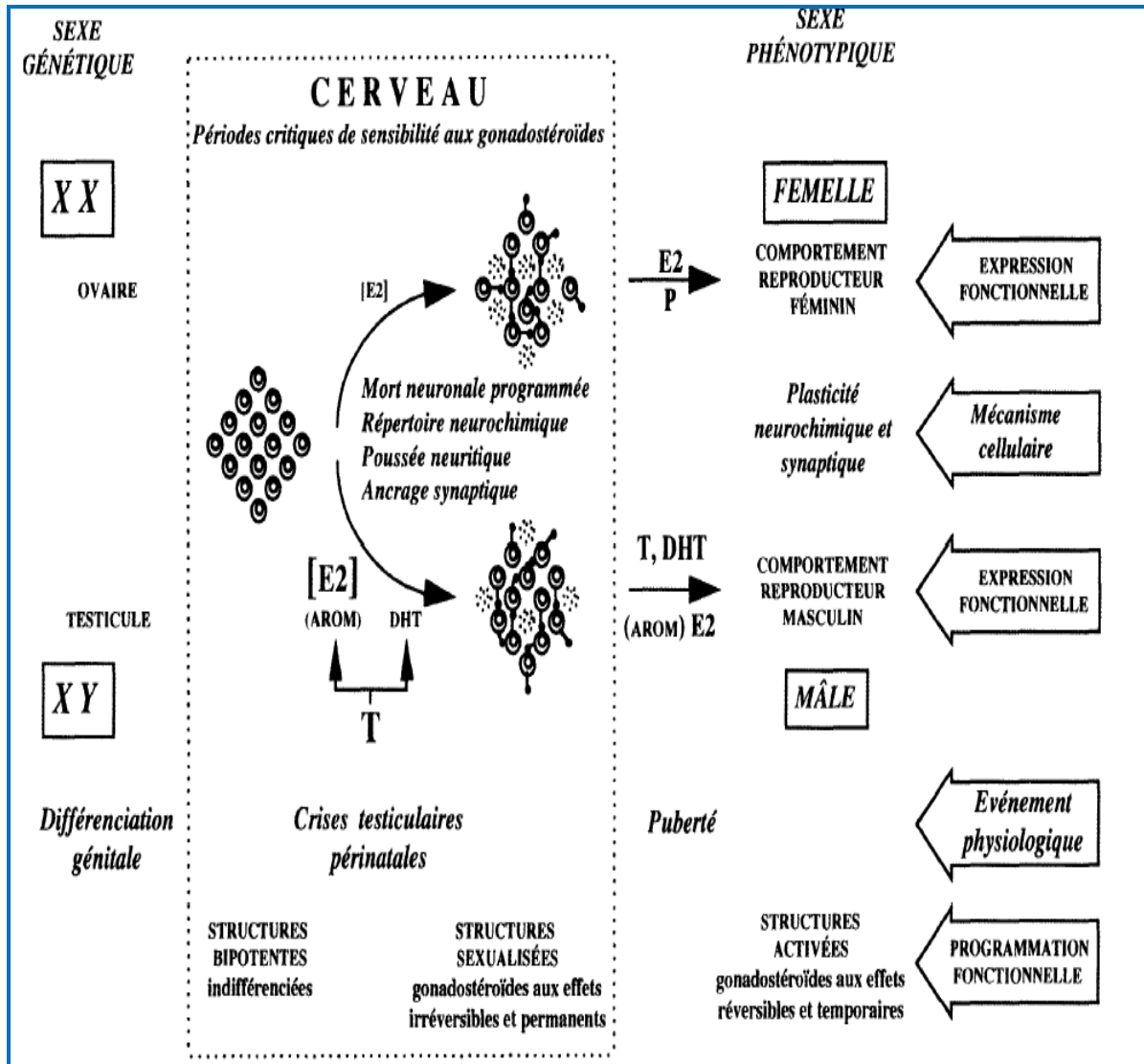


Figure 22: différenciation sexuelle du cerveau [48]

On peut conclure que les androgènes jouent un rôle important dans la différenciation sexuelle au cours du développement. Ainsi que les fonctions de reproduction à l'âge adulte, la croissance d'organes non reproducteurs (muscles et follicules pileux) et l'organisation du système nerveux central pendant la vie périnatale. Les effets des androgènes impliquent les récepteurs nucléaires des androgènes (AR), un facteur de transcription de la famille des récepteurs des hormones stéroïdes.

e) Le sexe phénotypique :[65] [66] [67]

Le sexe phénotypique correspond essentiellement à l'aspect des voies génitales internes et externes .la présence de testostérone et de l'AMH entraîne chez le fœtus male le développement des canaux de Wolff et l'involution du système müllerien, ainsi que la masculinisation des voies génitales externes qui commence à partir du 3ème mois de gestation et si ces androgènes ne se présentent qu'au-delà du 12 semaine la masculinisation complète des voies génitales externes n' aura pas lieu.

Chez le fœtus féminin l'absence de testostérone entraîne le développement du système müllerien et la régression des canaux de Wolff ainsi que l'évolution des voies génitales externes dans le sens féminin.

Même si l'aspect des organes génitales externes reste la base pour l'identification du sexe à la naissance, autres différences phénotypiques sont présentes, généralement les nouveaux nés de sexes masculins ont un poids de naissance relativement plus importants que chez les nouveaux nés de sexe féminins, la structure osseuse surtout au niveau du pelvis est différente entre les deux sexes. Même au niveau du système nerveux central un dimorphisme sexuel

peut expliquer le dimorphisme comportemental. **Tous ces dimorphismes semblent être le résultat d'effet direct et indirect de deux facteurs : génétiques et hormonaux.**

2. Choix du sexe[68] [44]:

Dans notre cas il s'agit de patients (46 XX) dont l'HCS avaient entraîné un excès d'androgènes au cours du développement entraînant la masculinisation des voies génitales externes et parfois l'involution du système müllérien (observation N° 7).

Le choix de sexes en cas d'HCS chez les filles avec ambigüité, dans la période néonatale, se fait toujours vers la féminisation, selon la politique actuelle du choix du (meilleur sexe), soulignée par l'historique selon les données de Money *et al.* (1955) qui a démontré qu'une modification de sexe d'élevage est possible jusqu'à l'âge de 18 mois.

Cette procédure permet d'offrir une concordance phénotypique au génotype de ces patients avec possibilité de conserver la fertilité.

D'autre argument en faveur de la féminisation en cas du diagnostic précoce, c'est la possibilité d'avoir des organes génitaux internes fonctionnels avec également la possibilité d'une puberté normale sous l'effet d'androgènes endogènes. **Cependant le taux de fertilités chez ces patients est remarquablement faible et certains d'entre eux sont plus susceptibles d'être homosexuels ou bisexuels, comparativement à la population générale.**

Les données des patients 46 XX avec HCS identifiés comme male ont été revues par Lee et Huke , ils ont suggéré que l'identité sexuelle masculine chez ces patients est reliée à des degrés variable de virilisation des organes génitaux

externes, et que les patients qui sont nés avec un aspect masculin des organes génitaux externes, généralement nécessitent peu ou pas la chirurgie génitale et donc l'identité masculine de ces patients peut être retenue. On peut dire que l'assignation du sexe des patients 46 XX avec HCS avec virilisation stade 4 et 5 diagnostiquées dans l'enfance doit être réévaluée. La plupart des données utilisées proviennent des pauvres résultats qui découlent de femmes qui sont actuellement adultes. Des Questions spécifiques soulevées par ces personnes âgées à propos :

- **les multiples interventions chirurgicales inadéquates :**

Laissant le patient avec une perte de la réceptivité sexuelle en raison des dommages neuro-vasculaires.

- **les ovaires polykystiques dysfonctionnel** avec la maladie secondaire de l'ovaire et l'infertilité.

- **le genre masculin :**

L'insatisfaction à l'identité de genre féminin et faible estime de soi a conduit certains à choisir le sexe masculin.

Ainsi on peut dire que 3 facteurs sont essentiels pour le choix du sexe chez ces patients :

- **L'âge du diagnostic :** inférieur ou supérieurs à 18 mois.
- **Degré de virilisation :** avancé (Prader 4 ou 5) ou non.
- **La possibilité de féminisation :** en fonction des donnée de la génitographie.

- **Le désir du patient et des parents** : une approche psychologique afin d'avoir une idée sur l'identité sexuelle que le patient admet pour lui-même.

Et pour se faire, la décision doit être multidisciplinaire entre endocrinopédiatre, chirurgien pédiatre et pédopsychiatre.

Dans notre série 3 patients uniquement ont été diagnostiqués à un âge relativement précoce (observation n°8 : 1 an, virilisation stade 5 ; observation n°5 : 2ans, virilisation stade 3) La décision chez les deux patients était vers la féminisation. Le troisième cas (observation n°7 : 15 mois, virilisation stade 4) dont la décision est en cours.

Les autres cas ont été diagnostiqués plus tardivement (entre 2 et 16 mois et 11 ans), ils avaient tous des signes d'hyper-androgénie dont certains avaient développé une puberté précoce hétérosexuelle (observations n° : 1,2 ,3 ,9) et ils s'identifient tous comme étant de sexe masculin selon l'avis du pédopsychiatre.

Ceci rejoint les autres séries où le sexe masculin a été maintenu chez les patients avec un retard diagnostique et une virilisation à un stade avancé (4 à 5)

E. Prise en charge thérapeutique :

1. Traitement médical :

a) Traitement des blocs surrénaliens [69][1] :

La supplémentation en glucocorticoïdes permet de freiner l'ACTH et la sécrétion d'androgènes. L'hydrocortisone est administrée à la dose de 18 à 25 mg/m² par jour en 2 ou 3 prises. L'adjonction de minéralocorticoïdes à la dose de

25 à 100µg de fludrocortisone et de sel (2 à 3 g/jours) est nécessaire s'il existe un syndrome de perte de sel. La prévention des accidents d'insuffisance surrénale nécessite une éducation des parents. On double les doses d'hydrocortisone en cas de stress, de fièvre ou d'intervention chirurgicale. On administre de l'hydrocortisone par voie parentérale en cas de vomissements.

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

La surveillance du traitement est clinique, radiologique et biologique.

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

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

b) Traitement androgénique :

Si le sexe masculin a été retenu un traitement androgénique est indiqué à base de testostérone, il est démarré dans la période pré-pubertaire et continué à vie.

2. Traitement chirurgical :

Selon la décision de retenir le sexe masculin ou la féminisation.

a) *La féminisation :*

La réparation chirurgicale pour ces enfants inclus :

- 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. [70]

a) -1 La clitoridoplastie :

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 [71] et plus tard par Brown [72]. 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 » [73].

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".

a) – 2 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 [73] qui correspondent à une malformation rare où l'urèreféminin fusionne avec la paroi antérieure du vagin à tout niveau entre la partie haute et basse du vagin.

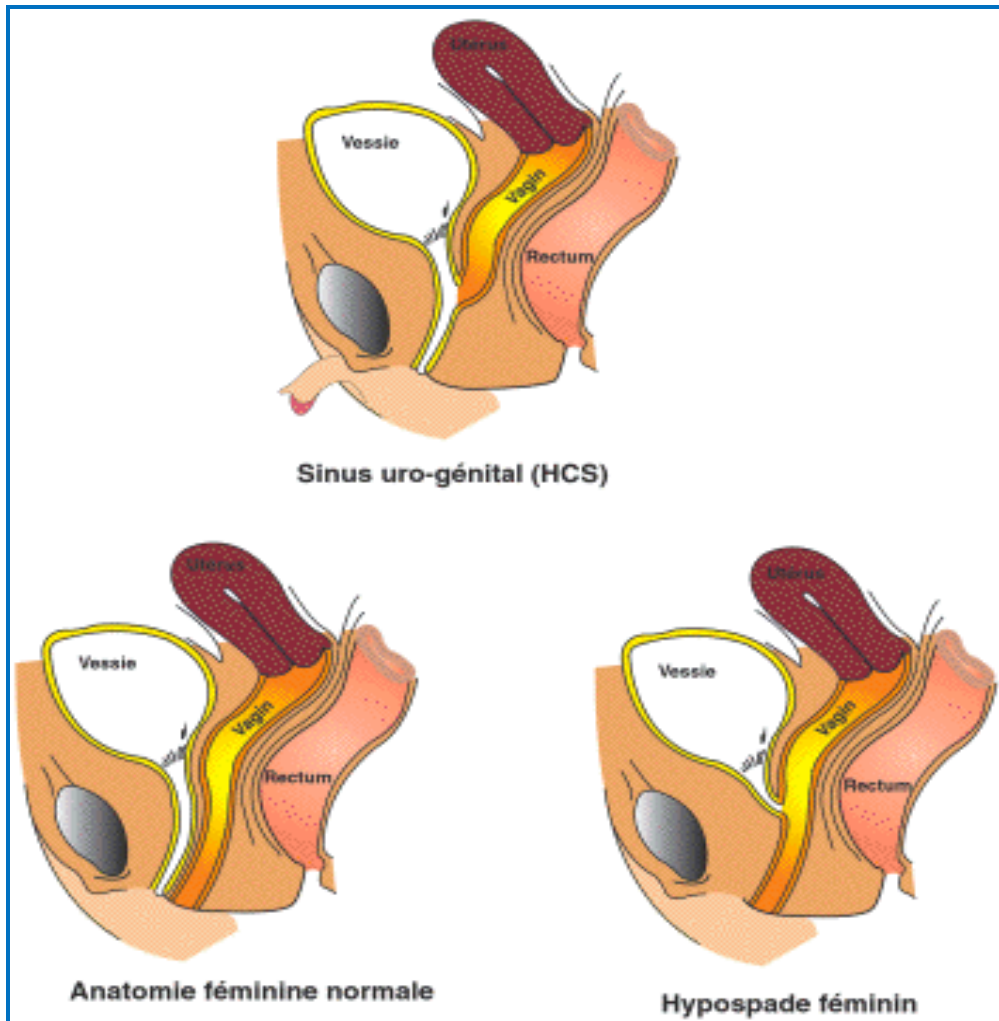


Figure 23: Anatomie des sinus uro-génitaux comparée à l'anatomie féminine normale et à l'anatomie de l'hypospade féminin [75]

❖ **La vaginoplastie pour un abouchement vaginal bas : technique de Fortunoff[76][77]**

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.

❖ La vaginoplastie pour un abouchement vaginal moyen et haut : technique de Hendren et Crawford : [78]

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-through" 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. [77]

a) – 3 La reconstruction vaginale : [79][80]

Dans de rares cas, la cavité vaginale résiduelle est trop petite pour être descendu jusqu'au plancher pelvien et une vaginoplastie de substitution apparaît nécessaire. Dans leur grande majorité, les chirurgiens pédiatres préconisent l'utilisation d'un substitut intestinal pour remplacer le vagin, plutôt que l'utilisation d'un lambeau périnéal ou d'autres techniques impliquant la réalisation de dilatations vaginales qui sont particulièrement mal acceptées chez l'enfant.

Cette technique consiste à isoler un segment intestinal de faible longueur (10 à 20 cm) prélevé aux dépens de l'iléon ou du colon sigmoïde. Le méso de ce segment intestinal est largement libéré dans le but de réaliser une anastomose au périnée avec le minimum de tension. L'iléon est préféré par certains chez l'enfant, alors que le colon sigmoïde est plutôt utilisé lors de reconstruction vaginale chez les adolescentes.

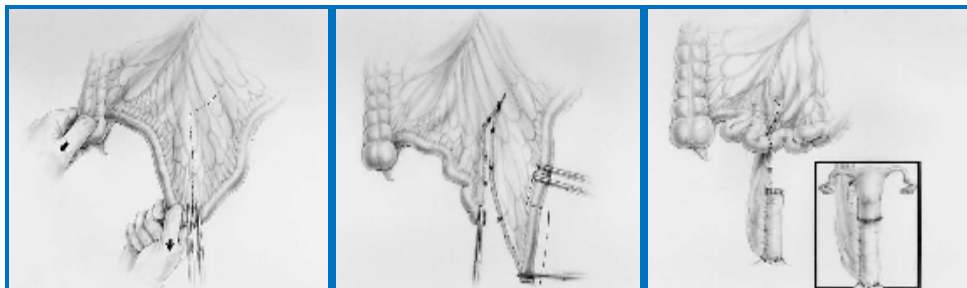


Figure 24: Vaginoplastie utilisant un segment de l'iléon [75]

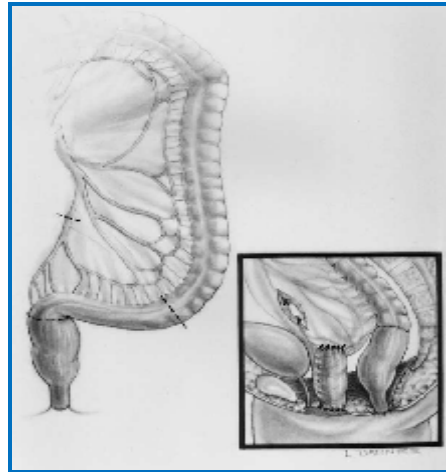


Figure 25: Vaginoplastie utilisant le recto-sigmoïde [75]

Ainsi il est bien clair que la chirurgie de féminisation surtout chez ces patients stade 4 et 5 de Prader est très lourde exposant aux risques d'insatisfaction.

Une étude portant sur 35 patientes âgées en moyenne de 29 ans, porteuse d'un déficit en 21-OH avec ambigüité sexuelle à la naissance et chez qui Une chirurgie de féminisation a été réalisée (interventions plastiques reconstructrices : vulvoplastie, clitoridoplastie et vaginoplastie). **L'étude de ces patientes a révélé une proportion inattendue de difficultés sexuelles : absence ou rareté des rapports sexuels (40 % des cas) et douleurs lors des rapports (80 % des cas), Les grossesses ont été rares, et 6 enfants seulement sont nés de ces 35 femmes. Si l'identité sexuelle de ces patientes est féminine, 20 % d'entre elles déclarent avoir une orientation sexuelle homosexuelle. L'anatomie des organes génitaux externes et les gestes chirurgicaux imposés à ces patientes rendent difficile l'appréciation des troubles de l'orientation sexuelle.[65]**

b) La chirurgie au cas où le sexe masculin est retenu :

Si le sexe masculin est retenu chez ces patients, le traitement chirurgical repose sur le traitement de l'hypospadias et l'enlèvement des organes génitaux internes féminins.

b) -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, il existe plusieurs techniques chirurgicales. Ses Objectifs sont :

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

b)-2 Ablation des organes génitaux internes féminins :

Dans ce cas d'HCS La plupart des patients ont des organes génitaux internes de type féminin, dans notre série un de nos patient a fait exception (observation : 7).

Cette chirurgie est décidée chez le patient dont le choix du sexe est masculin, le but c'est d'éviter une puberté hétérosexuelle au sexe choisi et donc éviter les mauvaises répercussions psychiques que cela pourrait envisager.

Le meilleur exemple est celui du cas n° 9 qui n'a pas subi cette chirurgie à temps ce qui a entraîné chez le patient une dépression avec tentative de suicide.

3. Prise en charge psychologique:

Le choix du sexe de ces patients 46XX virilisés nécessite, parallèlement une évaluation précise de la dimension psychologique [81].

Money et Hampson [82] ont étudié 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 [83] 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 quel que soit les autres déterminants du sexe: chromosomique, gonadique, hormonal, génital interne et externe.

Prise en charge des anomalies de différenciation sexuelle.

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 éducatives 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**

Hélas, quand le choix du sexe est fait, et l'enfant est 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 [81].

F. Diagnostic et traitement prénatal :

En 1965, Jeffcoate et AL ont réussi le premier diagnostic prénatal du déficit en 21-OH pour la forme classique par la mesure de la 17-cétostéroïde et prégnanetriol dans le liquide amniotique obtenu par amniocentèse vers la 16^{ème}- 17^{ème} semaine de gestation. [84] [85]

Le diagnostic peut se faire par typage HLA du fœtus (16^{ème}-17^{ème} semaine de gestation) et permet de connaître les sujets atteints quel que soit leur forme.

Actuellement, le diagnostic hormonal est remplacé par l'étude de l'ADN fœtal obtenue à partir des prélèvements des villosités choriales. L'analyse de l'ADN permet de faire un diagnostic précoce (7-10^{ème} Semaine d'aménorrhée), d'identifier les mutations responsables du déficit, et de prédire le phénotype. [84] [85]

En cas d'indication d'un traitement prénatal, la détermination du sexe fœtal fait partie du diagnostic, soit par caryotype des cellules fœtales ou recherche du gène SRY.

Dans le but de prévenir la virilisation des fœtus féminins, un traitement par un glucocorticoïde administré à la mère est envisagé, ce glucocorticoïde est la dexaméthasone à la dose de 20µg/kg/jour [86] [87] car elle traverse la barrière placentaire avec un pouvoir freinateur sur la surrénale fœtale. [88]

Le traitement prénatal est bien toléré par le fœtus, cependant des effets secondaires peuvent apparaître chez la mère (HTA, pré éclampsie, diabète gestationnel, obésité).

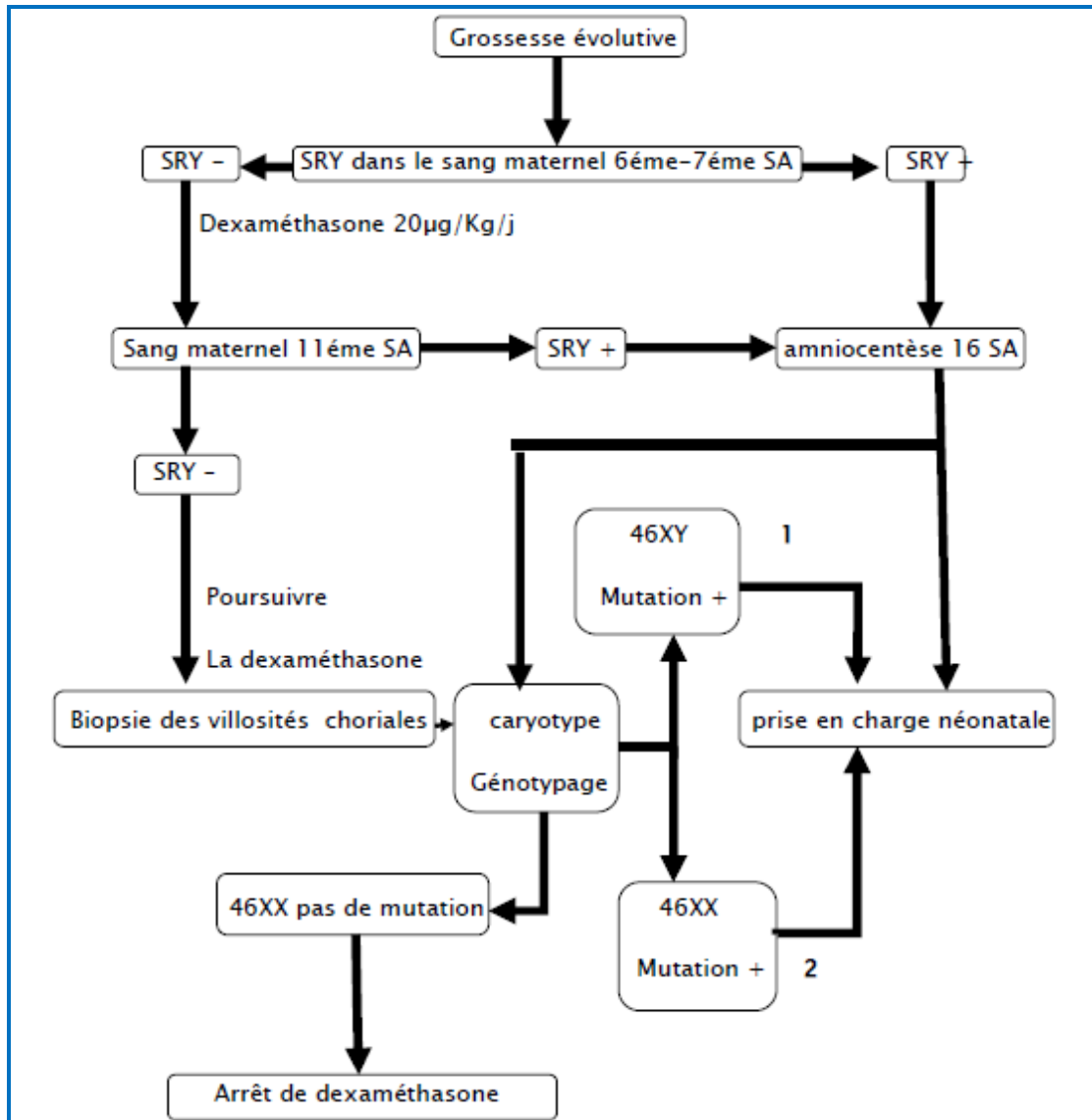


Figure 26: Arbre décisionnel. Stratégie de diagnostic et de prise en charge en anténatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales

1 : arrêt de la dexaméthasone ,2 poursuivre la dexaméthasone [89]

G. Conseil génétique[90] [91]

L'hyperplasie congénitale des surrénales a un mode de transmission autosomique récessive. Chacun des parents porte un gène (de la 21OH ou 11 β OH) sain. Le risque d'avoir un enfant malade est de 1 sur 4.

Le conseil génétique doit être fait chez toute famille où la mutation a été identifiée chez un enfant, ce conseil comporte l'apport d'information aux parents concernant la maladie, son évolution, sa transmission et les possibilités thérapeutiques existantes. Le conseil devient plus difficile quand le cas index est l'un des parents ou absent.

H. Dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales :

L'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-OH répond à priori aux critères de la mise en place d'un dépistage néonatal : [92][93] Ce dépistage a été réalisé pour la première fois en 1977 par Pang et Coll en dosant la 17-OHP dans l'éluât de sang séché, recueilli sur papier buvard prélevé entre le 3^{ème} et 5^{ème} jour de vie [93] , cette technique est fiable et simple, les taux des faux positifs et des faux négatifs sont acceptables, ces derniers pouvant être diminués par le choix d'une deuxième barre, plus élevée pour les prématurés.

Quelles sont les contraintes de ce dépistage ?[94]

La première est celle du coût et du mode de financement, il s'y ajoute les contraintes d'interprétation des résultats nécessitant un travail d'équipe entre les laboratoires qui effectuent les dosages de la 17-OHP .

En général, la majorité des auteurs s'accordent sur l'utilité du dépistage.

I. Nouvelle thérapie

➤ L'association de 4 molécules : des doses faibles d'hydrocortisone ; la fludrocortisone ; testolactone (inhibiteur de l'aromatase) et le flutamide (bloqueur des récepteurs aux androgènes). [95]

➤ Utilisation des antagonistes de la corticotropine hypothalamique afin de supprimer l'hypersécrétion de l'ACTH.[96]

➤ La surrénalectomie bilatérale avec administration d'une faible dose de stéroïdes surrénaliens, sur argument que la maladie d'Addison est facile à traiter que l'hyperplasie congénitale des surrénales. [97] [98]

➤ La thérapie génique. [98]



Conclusion

L'HCS dans sa forme avec virilisation complète est une forme classique de l'HCS sans perte de sel, il s'agit d'une pathologie autosomique récessive entraînant un déficit enzymatique dans la stéroïdogénèse surrénalienne. Ce bloc est responsable d'une production excessive d'androgène pré et postnatale. Ainsi Cette hyperandrogénie survenant au cours d'une période critique du développement perturbe non seulement le développement de l'appareil génital de ces patients mais également celui du système nerveux central.

Cette pathologie pose un problème diagnostique et un problème d'identité sexuelle et de choix du sexe. Il s'agit de patients qui sont nés avec une virilisation des organes génitaux externes à des degrés avancés, entraînant le plus souvent un retard diagnostique avec assignement du sexe masculin à la naissance.

Quel que soit l'âge du diagnostic l'effet intense de masculinisation des androgènes aussi bien sur les OGE que sur le cerveau au cours de la vie fœtale, tends vers admettre le sexe masculin chez ces patients et donc le meilleur moyen reste le diagnostic et le traitement prénatal chez les familles à risque.

La prise en charge de ces patients est très délicate et fait appel à une équipe multidisciplinaire d'expertise et un suivi régulier pour apprécier l'évolution de ces patients.

L'examen de l'appareil génital à la naissance doit être complet et minutieux et fait systématiquement à la recherche d'anomalies. L'absence de testicules à la palpation doit poser la question « d'ambigüité sexuelle » et les parents doivent être avertis et sensibilisés.



Résumé

RESUME

Titre: Hyperplasie congénitale des surrénales avec virilisation complète

Auteur: Mouna OUHENACH

Mots clés: Hyperplasie congénitale des surrénales-virilisation complète

Introduction:

L'HCS avec virilisation complète est une forme classique sans perte de sel, dominé par l'ambiguïté sexuelle à des stades avancés.

Matériels et méthodes:

A partir d'une étude rétrospective sur une période supérieure à 14 ans, nous rapportant une série de 9 cas clinique.

Résultats:

L'âge de diagnostic est tardif avec une moyenne de 5 ans, les signes d'appel sont: l'absence de testicule palpable et les signes d'hyperandrogénie. Les dosages des stéroïdes surrénaliens confirment le diagnostic, avec un taux de testostérone élevé. Deux blocs enzymatiques sont responsables: 11 bêta-hydroxylase et le bloc 21-hydroxylase. A partir d'un staff multidisciplinaire le choix du sexe était pour retenir le sexe masculin. Le traitement médical est celui de l'HCS avec hormonothérapie à base de testostérone à l'âge de la puberté et le traitement chirurgicale consiste à une colpo-hystérectomie élargie.

Discussion:

Dans cette forme d'HCS, l'hyperandrogénie au cours du développement entraîne non seulement la masculinisation des OGE mais celle du cerveau, ainsi en l'absence du syndrome de perte de sel le diagnostic est tardifs et ces enfants sont élevés garçon. La prévalence de cette pathologie est extrêmement rare, avec une grande représentativité du bloc 11 bêta. Ces tableaux cliniques posent un problèmes d'identité sexuelle et choix du sexe et les conduite à tenir étaient depuis longtemps la correction du sexe en cas de diagnostic précoce. Cependant le suivi de ces patients impose de revoir ces conduites surtout en cas de virilisation complète. Néanmoins la meilleure prise en charge reste le diagnostic et traitement prénatale au moins chez les familles à risques.

Conclusion:

Enfin, nous insistons sur l'intérêt d'un examen systématique des OGE à la naissance et que toute suspicion de cryptorchidie doit mettre en question l'identité sexuelle.

SUMMARY

Title: Congenital adrenal hyperplasia with full virilization

Author: Mouna OUHENACH

Keywords: Congenital adrenal hyperplasia-full virilization

Introduction :

CAH with full virilization is a classic shape with no loss of salt, dominated by sexual ambiguity in advanced stages.

Materials and methods:

From a retrospective study over a period longer than 14 years, we relating a series of nine clinical cases.

Results:

The age of diagnosis is delayed with an average of 5 years, the call signs are : the absence of palpable testis and signs of hyperandrogenism .the adrenal stéroïd assays have confirmed the diagnosis, with a high rate of testostérone in all patients. Two enzyme blocks are responsible: 11 beta-hydroxylase and 21-hydroxylase block. From a multidisciplinary staff sex selection was to retain the male assainissement. Medical treatment is the CAH treatment with testosterone-based hormone therapy at the age of puberty and surgical treatment involves an enlarged colpohysterectomy.

Discussion:

In this form of CAH, hyperandrogenism during development not only causes masculinization of the the external genitalia but the brain us well, and in the absence of salt loss syndrome the diagnosis is delayed and these childrens are raised as male.the prevalence of this disease is Extremely uncommon, with a large representation of the block 11 béta. this clinicals cases poses a problems of sexual identity and sex selection the course of action since a long time is the correction of sex in case of an early diagnosis.However monitoring of these patients lead to review these pipes especially in case of complete virilization (dissatisfaction and sexual behavior disorder). Nevertheless, the better care remains prenatal diagnosis and the treatment at least for families at risk.

Conclusion:

Finally, we emphasize the interest of a systematic review of the external genitalia at birth and that any suspicion of cryptorchidism must question the sexual identity.

ملخص

العنوان: فرط التنسج الختفي للكظر مع الإلتباس الجنسي الكامل

من طرف: مونة وهناش

الكلمات الأساسية: فرط التنسج الختفي للكظر-الإلتباس الجنسي الكامل

مقدمة

إن فرط التنسج الختفي للكظر مع الإلتباس الجنسي الكامل هو الشكل الكلاسيكي مع عدم فقدان الملح، التي يسيطر عليها الإلتباس الجنسي في مراحل متقدمة

المواد والطرق

من دراسة استعادية على مدى فترة أطول من 14 عاما، حصلنا على سلسلة من تسع حالات سريرية، التي قمنا بدراستها على المستوى السريري والفحوصات الطبية.

النتائج

إن سن التشخيص متأخر بمتوسط 5 سنوات، وأبرز العلامات : عدم وجود الخصية وعلامات فرط الأندروجين. وأكدت فحوصات الستيرويد الكظرية التشخيص، مع معدل ارتفاع هرمون التستسترون عند جميع المرضى، القصورات الأنزيمية المسؤولة هي 11 بيتا هيدروكسيلاز و 21-هيدروكسيلاز. و من خلال فريق متعدد التخصصات إن اختيار الجنس كان بالإبقاء على الهوية الذكرية. كما أن العلاج الطبي هو علاج فرط التنسج الختفي للكظر مع العلاج الهرموني القائم على التستسترون في سن البلوغ والعلاج الجراحي يتمحور حول إزالة الأعضاء التناسلية الداخلية

مناقشة

إن فرط الأندروجين خلال النمو يتسبب ليس فقط بتذكير الأعضاء التناسلية الخارجية ولكن حتى الدماغ وفي غياب متلازمة فقدان الملح التشخيص يكون في وقت متأخر والأطفال يربون ذكورا. إن نسبة انتشار هذه الأمراض نادرة للغاية مع تمثيل كبير من القصور الأنزيمي 11 بيتا. هذه الصور السريرية تشكل مشكل الهوية الجنسية واختيار جنس المولود، وما كان يتم القيام به منذ زمن طويل هو تصحيح الجنس في حالة التشخيص المبكر، إلا أن رصد هؤلاء المرضى يحتم مراجعة كيفية التعامل مع هذه الحالات وخاصة في حالة الإلتباس الجنسي الكامل (استياء واضطراب السلوك الجنسي). ومع ذلك، فإن أفضل رعاية هي و التشخيص و العلاج قبل الولادة عند الأسر المعرضة للخطر

خاتمة

وأخيرا، فإننا نؤكد على الفائدة من الفحص التلقائي للأعضاء التناسلية الخارجية عند الولادة و أن عدم وجود الخصيتين يجب أن يشكك في الهوية الجنسية

Annexe



Fiche d'exploitation

Identité :

nom/prénom :

Age :

Origine :

Sexe :

Niveau socio-économique

Motif d'hospitalisation :

Antécédents:

Grossesse : suivie non suivie

Age gestationnel :

Accouchement : médicalisé VB VH

Vaccination :

Consanguinité des parents : non consanguin

1^{er} degré

2^{ème} degré

Cas similaire dans la famille :

Prise de médicament au cours de la grossesse

- Âge de début des signes cliniques :
- Vomissement :
- Diarrhée :
- fièvre :
- État général :
- signes d'hyperandrogénie :
 - pilosité : axial pubienne
 - acné gynécomastie
- autres signes :

Examen clinique :

Poids : (DS) taille : (DS)
Température : FR : FC :
Déshydratation : gravité :
TA :

Examen des OGE :

Gonades :.....
Asymétrie :.....
Bourgeon
Bourrelets
Nombre d'orifice.....
pilosité.....
Stade de Prader :

Mélanodermie : oui non

Autres :

Bilan paraclinique :

Examen biologique :

NFS :

Ionogramme sanguin :

Ionogramme urinaire :

Dosages hormonaux :

17-OHP testostérone	testostérone
Δ 4 androstenédione	ACTH
FSH	LH
ARP	DEHAS

Caryotype :

Examen morphologique :

Echographie abdominopelvienne :

Génitographie :

TDM :

IRM :

Prise en charge thérapeutique :

Traitement de La phase aigüe :

Réhydratation

Correction des troubles hydro-électrolytique (NaCl)

HSHC (IV) 50 à 60 mg/m²/j

ATB

Autres

Traitement au long cours

Hydrocortisone per os 10 à 20mg/m²/j

Fludrocortisone 0,1 à 0,2 mg/j

Supplémentation en NaCl 1 à 2g/j

Choix du sexe :

Masculin féminin

Chirurgie :

Evolution et surveillance :

Evolution Immédiate :

Evolution au long cours :

Consultations

Régulière irrégulière perdu de vue

Croissance staturo-pondérale

Accident de décompensation

Effets secondaire du traitement

Bilan biologique de contrôle :

Décès



Références

- [1] D. Samara-Boustani, A. Bachelot, G. Pinto, E. Thibaud, M. Polak, P. Touraine. **Blocs enzymatiques précoces de la surrénale.** EMC ; endocrinologie-nutrition [10-015-B-20].
- [2] Luisa Delle Piane, Paolo F. Rinaudo, and Walter L. Miller
**150 Years of Congenital Adrenal Hyperplasia:
Translation and Commentary of De Crecchio's Classic Paper from
1865.** History of endocrinologie from the endocrine society on 22 april
2015.
- [3] Melvin M.
**Further studies on the treatment of CAH with cortisone .Effect of
cortisone and compound β in infants with disturbed electrolyte
metabolism.**
Pediatric .1998, 102
- [4] Anthony J, Swerdlaw D.
**Mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia: a cohort
study.** J. pedia,1998, 133(4)
- [5] Forest M.G, David M.
**Diagnostic et traitement anténatals de l'hyperplasie congénital des
surrénales pardéficit en 21-hydroxylase.** Rev. Prat 1991, 41(13)
- [6] Deneux H, Tardy V, Dib A et Al. J. Clin.
**Phenotype- genotype correlation in 56 women with non classical
congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency.**
Endocrino l. Metab. 2001, 86(1)

- [7] Hans H, Rivkees S, Cowley D et Al
Home monitoring of 17OHP levels in congenital adrenal hyperplasia with filter paper bloodsamples. *J. Pediatr.* 1999, 134(2)
- [8] Meer A, Duprey J, Fiet P et Coll.
Hyper androgénie par déficit en 3 β hydroxy steroide déshydrogénase à révélation tardive *Presse. Med* 1994, 23, 1339-43.
- [9] WHITE P. C., CHAPLIN D. D., WEIS J. H., DUPONT B., NEW M. I., SEIDMAN J. G. « **steroid 21-hydroxylase genes are located in the murine S region** ». *Nature*. 29 décembre 1984. Vol. 312, n°5993, p. 465-467.
- [10] MCNUTT N. S., JONES A. L. « **Observations on the ultrastructure of cyto differentiation in the human fetal adrenal cortex** ». *Lab. Invest.* juin 1970. Vol. 22, n°6, p. 513-527.
- [11] WHITE P. C., SPEISER P. W. « **Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency** ». *Endocr. Rev.* juin 2000. Vol. 21, n°3, p. 245-291.
- [12] LANGLOIS D., LI J. Y., SAEZ J. M. « **Development and function of the human fetal adrenal cortex** ». *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* décembre 2002. Vol. 15 Suppl 5, p. 1311-1322.

- [13] SERON-FERRE M., LAWRENCE C. C., SIITERI P. K., JAFFE R. B.
«Steroid production by definitive and fetal zones of the human fetal adrenal gland ». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* septembre 1978. Vol. 47, n°3, p. 603-609.
- [14] FOLLIGAN K., BOUVIER R., TARGE F., MOREL Y., TROUILLAS J.
« Development of the human adrenal glands ». *Ann. Endocrinol. (Paris)*. septembre 2005. Vol. 66, n°4, p. 325-332.
- [15] MOREL Y., MALLET D., DIJOUX F., TROUILLAS J., TARDY V., MICEL-CALEMARDL.
«Gènes du développement de la surrénale». In : *Surrénales de l'enfant*, 2003. p. 77-94.
- [16] Yves Clermont, Michael Lalli, Zsuzsanna Bencsath-Makkai
ATLAS D'HISTOLOGIE EN MICROSCOPIE OPTIQUE.
http://audilab.bmed.mcgill.ca/HA/html/endoc_16_F.html
- [17] Rita Menassa. **Études fonctionnelles et structurales des mutants du gène CYP21A2 dans l'hyperplasie congénitale des surrénales.** *Agricultural sciences*. Université Claude Bernard -Lyon I, 2009. French. <NNT : 2009LYO10160>.
- [18] WHITE P. C. **« Ontogeny of adrenal steroid biosynthesis: why girls will be girls »**. *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116, n°4, p. 872-874.

- [19] Phyllis W. Speiser, Ricardo Azziz, Laurence S. Baskin, Lucia Ghizzoni, Terry W. Hensle, Deborah P. Merke, Heino F. L. Meyer-Bahlburg, Walter L. Miller, Victor M. Montori, Sharon E. Oberfield, Martin Ritzen, and Perrin C. White. «**Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency**»: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, September 2010, 95(9):4133–4160.
- [20] M. G. Forest, V. tardy, M. nicolino, M. david, Y. morel:
21-hydroxylase deficiency: an exemplary model of the contribution of molecular biology in the understanding and management of the disease. *Ann. endocrinol*, 2005; 66, 3: 225-232
- [21] Deneux H, Tardy V, Dib A et al.
Phenotype- genotype correlation in 56 women with non classical congenital hyperplasia due to 21- hydroxylase deficiency.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, 86 (1)
- [22] Morel Y, Miller W.L
clinical and molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Advances in Human Genetics.* 1991, 20
- [23] Pang S.
Congenital adrenal hyperplasia
Bail. Clinical Obst and Gynec. 1997, 11 (2)

- [24] Pang S.
Congenita adrenal hyperplasia: évaluation update *Endocrinol. Clin. North. Am.* 1998, 26 (4)
- [25] LINQUETTE M. et SAVARY J.-B **Généralités sur les états intersexués.** *Encycl. méd. chir., paris, Glandes, 10033A-I0, 1-1980*
- [26] KOFF A. K. « **Development of the vagina in the human foetus** ». *Contrib Embryol.* septembre 1933. Vol. 24, n°140, p. 59-91.
- [27] SHAPIRO E., HUANG H. Y., WU X. R. « **Uroplakin and androgen receptor expression in the human fetal genital tract: insights into the development of the vagina** ». *J. Urol.* Septembre 2000. Vol. 164, n°3 Pt 2, p. 1048-1051.
- [28] SHAPIRO E., HUANG H., WU X.-R. « **New concepts on the development of the vagina** ». *Adv. Exp. Med. Biol.* 2004. Vol. 545, p. 173-185.
- [29] BULMER D. « **The development of the human vagina** ». *J. Anat.* octobre 1957. Vol. 91, n°4, p. 490-509.
- [30] HOANG-NGOC MINH, HERVÉ DE SIGALONY J. P., SMADJA A., ORCEL L. « **New findings on the embryogenesis of the vagina** ». *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1989. Vol. 18, n°5, p. 587-594.

- [31] BARRERE P., LANGLOIS M.-L., MIRAILLE S., JEAN M.
Embryologie de l'appareil génital féminin. EMC. 2007. Vol. 10-A-08.
- [32] Joseph E Raine, Malcolm D,c C Donaldson, John W Gregory,Martin O Savage,Raymond L Hintz: **Practical endocrinology and diabetes in children**(second edition).
- [33] Pang S.
Congenital adrenal hyperplasia: évaluation update Endocrinol.
Clin.North. Am.1998, 26 (4)
- [34] Stefan R. Bornstein, M.D
Predisposing Factors for Adrenal Insufficiency
N.Engl.J. Med 2009; 360:2328-39.
- [35] MERKE D. P., BORNSTEIN S. R.
« Congenital adrenal hyperplasia ».
Lancet . 18 juin2005. Vol. 365, n°9477, p. 2125-2136.
- [36] Forest M.G
déficit enzymatique surrénaliens
Rev. Prat. 1998,48
- [37] Kandmir N, Yordam N.
Congenital adrenal hyperplasia in Turkey
actapediatr, 1997, 86 (1)

- [38] Nils Krone, MD, Wellcome Trust Clinician Scientist Fellow ,
Wiebke Arlt, MD, DSc, FRCP, Professor of Medicine, MRC Senior
**Clinical Fellow Genetics of congenital adrenal hyperplasia Best
Practice & Research Clinical**
Endocrinology & Metabolism 23 (2009) 181–192
- [39] Ieuan A. Hughes
**Congenital adrenal hyperplasia: transitional care Growth Hormone
& IGF Research**
14 (2004) S60–S66
- [40] Bachega T, Billerbeck A, Marcondes J.
**Influence of different genotypes on 17-OHP levels in patients with
non classical congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase
deficiency.** Clin. Endocrinology 2000, 52: 601-607
- [41] Saroj Nimkarn and Maria I. New
**Steroid 11 β -hydroxylase deficiency , congenital adrenal hyperplasia
Adrenal Steroid Disorders Program.** Mount Sinai School of
Medicine, New York, New York 10029, USA (2008)
- [42] J. Woelfle, W. Hoepffner, W. G. Sippell,
J. H. Brämwig, P. Heidemann, D. Deiß, A. Bökenkamp, C. Roth, U.
Irlé, H. A. Wollmann, M. Zachmann, K. Kubini* and N. Albers
**Complete virilization in congenital adrenal hyperplasia : clinical
course, medical management and disease-related complications .**
Clinical Endocrinology (2002) 56, 231–238.

- [43] L. Chabraoui a F. Abid a R. Menassa b A. Gaouzi c A. El Hessni d Y. Morel. b
Three Novel *CYP11B1* Mutations in Congenital Adrenal Hyperplasia due to Steroid 11Beta-Hydroxylase Deficiency in a Moroccan Population
HORMONE RESEARCH PEDIATRIC 2009
- [44] Peter A. Lee and Selma F. Witchel
46,XX Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia: Initial Assignment as Male, Reassigned Female.
Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 18, 125-132 (2005).
- [45] Kangarloo H
Sonography of adrenal glands in neonates and children
J. Clin. Ultrasound, 1986, 14, 43-7
- [46] BARGY F. et COUPRIE C. **Les ambiguïtés sexuelles.**
EncycLMéd.chir. (Paris-France), pédiatrie, 4107 B50, 9-1989, 8 P
- [47] Ball, G F, J M Casto, et D J Bernard. « **Sex differences in the volume of avian song control nucleus: comparative studies and the issue of brain nucleus delineation** ». Psychoneuroendocrinology 19, no. 5-7 (1994): 485-504.
- [48] Ph. CIOFI *.INSERM U.378 - Institut François Magendie, Bordeaux.* Andrologie (2000), 10, n° 4, 388-406

- [49] Swaab, D F, et E Fliers. « ***A sexually dimorphic nucleus in the human brain*** ». *Science (New York, N.Y.)* 228, no. 4703 (31 mai 1985): 1112-1115.
- [50] Goldstein, J M, L J Seidman, N J Horton, N Makris, D N Kennedy, V S Caviness Jr, S V Faraone, et M T Tsuang. « **Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging**». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 11, no. 6 (juin 2001): 490-497.
- [51] Ai-Min Bao a, Dick F. Swaabb.
Sexual differentiation of the human brain: Relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric disorders.
Frontiers in Neuroendocrinology 32 (2011) 214–226.
- [52] Phoenix, C H, R W Goy, A A Gerall, et W C Young.
« **Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig** ». *Endocrinology* 65 (septembre 1959): 369-382.
- [53] Nancy G. Forger, Geert J. de Vries, S. Marc Breedlove. «**Sexual Differentiation of Brain and Behavior**». *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction, Fourth Edition.* 2015 Elsevier.

- [54] M Hines **Gonadal Hormones and Sexual Differentiation of Human Brain and Behavior.**
University of Cambridge, UK. Elsevier2009.
- [55] Luo XR, Ikeda YY, Parker KL. **A cell-specific nuclear receptor is essential for adrenal and gonadal development and sexual differentiation.** *Cell*1994;77:481–90.
- [56] Shinoda K, Lei H, Yoshii H, et al. **Developmental defects of the ventromedial hypothalamic nucleus and pituitary gonadotroph in the Ftz-F1 disrupted mice.** *Dev Dyn* 1995;204: 22–9.
- [57] Zhao LP, Kim KW, Ikeda Y, et al. **Central nervous system-specific knockout of steroidogenic factor 1 results in increase anxiety like behavior.** *Mol Endocrinol*2008;22:1403–15.
- [58] Büdefeld T, Grgurevic N, Tobet SA, Majdic G. **Sex differences in Brain developing in the presence or absence of gonads.** *Dev Neurobiol* 2008;68:981–95.
- [59] Edwards DA, Burge KG. **Early androgen treatment and male and female sexual behavior in mice.** *HormBehav*1971;2:49.
- [60] DeVries GJ, Rissman EF, Simerly RB, et al.
A model system for study of sex chromosome effects on sexually dimorphic neural And behavioral traits.
*J Neurosci*2002;22:9005–14.

- [61] DONAHUE J.E., STOPA E.G., CHORSKY R.L. et al. **Cells contain immunoreactive estrogen receptor- α in the human basal forebrain.** Brain Res., 2000, 856 : 142-151.
- [62] FERNANDEZ-GUASTI A., KRUIJVER F.P., FODOR M., SWAAB D.F. : **Sex differences in the distribution of androgen receptors in the human hypothalamus.** J. Comp. Neurol., 2000, 425 : 422-435.
- [63] OSTERLUND M.K., GRANDIEN K., KELLER E., HURD Y.L. : **The human brain has distinct regional expression patterns of estrogen receptor Alpha mRNA isoforms derived from alternative promoters.** J. Neurochem., 2000, 75 : 1390-1397.
- [64] CATHERINE M. HALL, JULIE A. JONES, HEINO F. L. MEYER-BAHLBURG, CURTIS DOLEZAL, MICHELLE COLEMAN, PETER FOSTER, DAVID A. PRICE, AND PETER E. CLAYTON. **Behavioral and Physical Masculinization Are Related to Genotype in Girls with Congenital Adrenal Hyperplasia.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 89(1):419–424.
- [65] C. Bouvattier **Androgènes et cerveau.** Archives de pédiatrie 14 (2007) 590–592.
- [66] Claude J. Migeon, Amy B. Wisniewski **Sexual Differentiation : From Genes to Gender.** HormRes 1998;50:245–251.

- [67] David M.
Hyperplasie congenital des surrénales
In : endocrinologie pédiatrique paris 1984
- [68] Bassam Bin-Abbas, MD1; Doha Al-Humaida, MD1; Afaf Al-Sagheir, MD1; Ebtesam Qasem, BSc2; Mai Almohanna, PhD2; Ali S. Alzahrani, MD2,3 **DIVERGENT GENDER IDENTITY I THREE SIBLINGS WITH 46XX KARYOTYPE AND SEVERELY VIRILIZING CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA CAUSED BY A NOVEL CYP11B1 MUTATION.** ENDOCRINE PRACTICE Vol 20 No. 10 October 2014
- [69] Rink, Elizabeth B. Yerkes and Richard C.
Chapter36: Surgical Management of Female Genital Anomalies and Disorders of Sexual Development.
Richard C.Rink, Pierre D. E. Mouriquand John P. Gearhart.
Pediatricurology. s.l. :Saunders Elsevier, 2001.
- [70] 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 sinusrepair. s.l. : J. Urol., 2001, Vol. 165. 2347-2349
- [71] Brown J
A single-stage operative technique for xastration, vaginal construction and perineoplasty in transsexuals.s.l. Arch. sex. behav, 1978, Vol. 7. 313

- [72] Werker, P. W. Terng, A. S. C. ,Kon
The prepuce free flap: dissection feasibility study and clinical application of a super thin new flap.
s.l. : Plast. reconstrsurg 1998, Vol. 102. 1075
- [73] 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
- [74] Pang S.
Congenital adrenal hyperplasia.
Bail. ClinicalObst and Gynec. 1997, 11 (2)
- [75] MOLLARD P., MOURIQUAND P.D.E., VIGUIER J.L: **Chirurgie des ambiguïtés sexuelles. Techniques, indications, résultats.**
s.l. : Pédiatrie, 1990, Vol. 45. 87-93
- [76] LINQUETTE M. et SAVARY J.-B : **Généralités sur les états intersexués.**
Encycl.méd.chir., paris, Glandes, 10033A-I0, 1-1980
- [77] W. Hardy Hendren, John D. Crawford: **Adrenogenital Syndrome: The Anatomy of the Anomaly and Its Repair.** Some New Concepts.
s.l. : J. Pediat. Surg.,1969, Vol. 4. 49-58
- [78] Guillemot D.
Hyperplasie congénitale des surrénales et prévention.
Thèse. Med : 1988 ; Rennes.

- [79] WESLEY J.R., CORAN A.G:
Intestinal vaginoplasty for congenital absence of vagina. s.l. : J. Pediatr. Surg., 1992, Vol. 27. 885-889
- [80] SEKKAT REDA SALIMI: **Troubles de réceptivité périphérique aux androgènes à propos de 4 cas.** Thèse de médecine n° 14/2000.Fac.de médecine de Fès
- [81] EL IDRISSE HICIAM: **Les Aspects cytogénétiques de l'ambiguïté Sexuelle à propos de 99 cas.**Thèse de médecine n°218/1998.Fac.de médecine de Fès
- [82] F.Poulat P. BERTA: **Détermination du sexe et chromosome Y.**
Anales d'endocrinologie (PARIS) 1991,52,410-414
- [83] SarojNimkarn. Maria I.
Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency molecular and cellular endocrinology 300(2009) 192-196
- [84] Forest M.
recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.
Hum. Reprod. Update 10. 469-485 (2004)
- [85] Lajic S, Wedell A, Hungbui T et al
Long term somatic follow-up of prenatally treated children with CAH
J. clin. Endocrinol.Metab, 1998, 83 (11)

- [86] Dumic M, Brkljacic L, Plavsic V et al
prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in Croatia
Am, J. Med Genet, 1997, 72 (3)
- [87] Lee, H, H. Lee Y, J. Chan P. Lin C, Y
Use of PCR-based amplification analysis as a substitute for the southern blot method for CYP21 deletion detection in congenital adrenal hyperplasia .
clin. Chem. 50. 1074-1076 (2004)
- [88] Morel Y., Tardy V., Costa J.M., Forest M.G., David M.
21-hydroxylase deficiency: new strategies emerging from molecular studies.
Ann. Endocrinol. (Paris) 2003 ; 64 : 456-470
- [89] Guidollet Tardy V.
le déficit en 21-hydroxylase .mis au point de l'exploration moléculaire de 1538 patients et 188 hétérozygotes, corrélations génotype phénotype.
Thèse de doctorat. University Lyon I. 2002
- [90] Association française pour le dépistage et prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE)
les prélèvements de sang sur papier pour le dépistage néonatal. Recommandations pour leur collecte, leur traitement et leur conservation
ArchPed 1995, 2 : 3-7

- [91] Calender A
recommandations éthiques dans le cadre du dépistage génétique des affections endocrines à caractère héréditaire.
An Endocrinol. 1997, 85 : 343-48
- [92] Croiset M, Guillet J, Lambert B
hyperplasie congénitale des surrénales et dépistage néonatal.
Rev. Franc. Endocrinol clin, 1987, 28,3
- [93] JC Job
le dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales est-il utile ? .immuno anal biol spéc (1992) 33, 101-104
- [94] Merke DP, Keil MF, Jones JV. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone does maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia
J. Clinendocrinolmetab 2000; 85: 1114-20
- [95] Merke DP, Bornstein SR, Avila NA
Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency
Ann Intern Med 2002;136: 320-34
- [96] Quintos JB, Vogiatzi MG, Harbison MD
Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia
J, ClinEndocrinol Metab 2001; 86: 1511-7

- [97] Gmyrek GA, New MI, Sosa RE, Poppas DP.
Bilateral laparoscopic adrenalectomy as a treatment for classic congenital adrenal hyperplasia attributable to 21-hydroxylase deficiency .
Pediatrics 2002; 109: E28.
- [98] Tajima T, Okada T, Ma XM, Ramsey W.
Restoration of adrenal steroidogenesis by adenovirus-mediated transfer of human cytochrome P450 21-hydroxylase into the adrenal gland of 21 hydroxylase deficient mice.

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 عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشر في.

والله على ما أقول شهيد .

فرط التنسج الختفي للكظر مع الإلتباس الجنسي الكامل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: مونة وهناش

المزودة في 18 شتنبر 1988 بتمارة

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: فرط التنسج الختفي للكظر - الإلتباس الجنسي الكامل

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهيلا

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيد: أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: إيمان زينب

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

السيد: محمد الأمين أبو حفص

أستاذ مبرز في جراحة الأطفال