

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Saad Dahleb Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

Mémoire de Fin d'Etude

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master II

Spécialité: Biologie et Physiologie de la Reproduction

Thème :

**Anomalie de la différenciation sexuelle : aspects
étiologiques et pronostique de la fertilité (à propos d'une
série de 3 ans).**

Présenté par :

Sara TERTAR

Yasmine Kaidari

Devant le jury :

Dr. ZATRA Y.	Maître de conférences B	U.S.D. Blida 1	Présidente
Dr. BIREM Z.	Maître de conférences B	U.S.D. Blida 1	Examinatrice
Dr. SAYAD M.	Maître de conférences B	U.S.D. Blida 1	Promotrice
Dr. RABHI L.	Maître Assistante	Hôpital Bab-El-Oued	Co- Promotrice

Promotion 2021/2022

REMERCIEMENT

*Nous remercions tout d'abord « **ALLAH** » le tout puissant de nous avoir donné le courage d'entamer et de finir ce mémoire.*

*Nous remercions Mme **SAYAD M.**, Maître de conférence au Département de biologie de la Faculté SNV de l'Université de Blida 1, qui nous a fait l'honneur d'être notre promotrice nous tenons à vous remercier pour vos précieux conseils dans la réalisation de ce travail. Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité une grande admiration et un profond respect.*

*Nous remercions vivement Dr **RABEHI L** Maître Assistante à l'Hôpital Bab-El-Oued d'avoir accepté d'être notre co-promotrice. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance, votre simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis et votre disponibilité.*

*Nous remercions Mme **BIREM Z.** Maître de conférences au Département de biologie de la Faculté SNV de l'Université de Blida 1 qui nous a fait l'honneur d'examiner notre travail.*

*Nous remercions Mme **ZATRA Y.** Maître de conférences au Département de biologie de la Faculté SNV de l'Université de Blida 1 qui nous a fait l'honneur en acceptant la présidence de notre jury de soutenance.*

Enfin, nous ne pouvons clore ce mémoire sans exprimer notre gratitude à tous les enseignants de la faculté S.N.V de l'Université de BLIDA 1 pour leur dévouement et leur assistance tout au long de nos études universitaires.

DEDICACE

« A mes chers parents » :

Aucun mots, aucune expression, aucun remerciement ne saurait exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour tout ce que vous m'avez offert, pour tout ce que m'avez enduré pour être la ou je suis maintenant.

« A la plus belle et affectueuse maman », grâce à vos prières j'ai pu surmonter tous les obstacles, votre présence à mes coté était une grande source de courage.

« A mes sœurs et mes frère » Merci d'être dans ma vie... l'amour des frères qui m'ont fait grandir en paix et en force.

Je dédie ce travail à «mon cher époux », merci d'avoir été là dans mes moments les plus difficiles. Merci pour le soutien psychologique et moral pour cette réussite, que dieu te protège.

A ma belle mère de m'avoir aidé et de prier pour moi toujours avec succès, que dieu te protège toi et ta famille et tes proches.

Je dédie ce travail a ma fille, ma douce, je t'aime beaucoup, que dieu te protège pour nous.

A mes amies Amel et Ilhem qui m'ont toujours encouragé, et a qui je souhaite plus de succès.

Sans oublier mon binôme yasmine et sa mère tata Cherifa pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

Sara TERTAR

DEDICACE

A la source d'amour qui ma bénie par ces prières et qui m'a soutenu et encouragé durant ces années d'études, a l'être le plus cher de ma vie ma mère.

A mes cher frère et sœur , a ma famille a mes amies qui m'ont toujours encouragé (Ilhem et Amel) .

Sans oublier mon binôme(Sara) pour son soutien moral sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet .

Kaidari yasmine

Résumé

Les Anomalies de la Différentiation Sexuelle (ADS) regroupent des maladies rares et complexes dont les causes sont multiples. Notre objectif est celui de rechercher les aspects étiologiques et leur impact sur la fertilité chez des patients atteints d'ADS. Pour cela, nous avons menés une étude prospective au sein du service d'endocrinologie et maladies métaboliques du centre hospitalo-universitaire Mohamed Lamaine Debaghine, Beb El oued, sur une série de 35 patients chez qui nous avons effectué une étude clinique et paraclinique.

L'analyse des données de notre population d'étude a permis de dégager les spécificités suivantes : Une prédominance masculine 54%, la majorité des patients ont consulté au-delà de la mini puberté 83%, et ont eu un diagnostic tardif, par fois même à l'âge adulte 9%, chez la majorité de nos patients, l'ADS a eu expression clinique patente par une ambiguïté sexuelle au niveau des organes génitaux externes 83%. Concernant les aspects étiologiques : chez les hommes, l'anomalie la plus fréquente est l'anomalie du récepteur aux androgènes 37%. Chez les femmes, l'étiologie la plus fréquente des ADS est l'insensibilité complète aux androgènes « SICA » 37%. La fertilité a été préservée chez la majorité de nos patients 63%. Lorsqu'elle était compromise 37%, la stérilité a été souvent la conséquence de la décision du patient ou de son tuteur légal. Enfin, Nous avons saisi toute l'importance de la prise en charge des patients présentant une anomalie de la différenciation sexuelle au sein d'un service spécialisé dans un comité pluridisciplinaire.

Mots clés : Anomalies de la Différentiation Sexuelle (ADS), étude clinique et paraclinique, ambiguïté sexuelle, insensibilité aux androgènes.

Abstract

Disorders of Sexual Differentiation (DSD) are rare and complex diseases with multiple causes. Our objective is to research the etiological aspects and their impact on fertility in patients with DSD. For this purpose, we conducted a prospective study within the endocrinology and metabolic diseases department of the Mohamed Lamaine Debaghine University Hospital, Beb El Oued, on a series of 35 patients in whom we carried out a clinical and paraclinical study.

The analysis of the data of our study population made it possible to identify the following specificities: A male predominance 54%, the majority of patients consulted beyond mini puberty 83%, and had a late diagnosis, sometimes even at adulthood 9%, in the majority of our patients, the DSD had obvious clinical expression by a sexual ambiguity at the level of the external genital organs 83%. Regarding the etiological aspects: in men, the most common abnormality is the androgen receptor defect 37%. In women, the most common etiology of DSD is complete androgen insensitivity (CAIS) 37%. Fertility was preserved in the majority of our patients 63%. When compromised, infertility was often the consequence of the decision of the patient or his legal guardian. Finally, we have grasped the importance of the management of patients with an anomaly of sexual differentiation within a specialized service in a multidisciplinary committee.

Keywords: Disorders of Sexual Differentiation (DSD), clinical and paraclinical study, sexual ambiguity, androgen insensitivity.

ملخص

تشوهات التمايز الجنسي (ADS) هي أمراض نادرة ومعقدة لها أسباب متعددة. هدفنا هو البحث في الجوانب المسببة للمرض وتأثيرها على الخصوبة لدى مرضى ADS. لهذا ، أجرينا دراسة استطلاعية في قسم أمراض الغدد الصماء والأبيض في المستشفى الجامعي محمد لمين دباغين ، باب الواد ، على سلسلة من 35 مريضاً أجرينا عليهم دراسة إكلينيكية وشبه إكلينيكية.

أتاح تحليل معطيات مجتمع دراستنا تحديد الخصائص التالية: غلبة الذكور ، غالبية المرضى الذين تمت استشارتهم بعد سن البلوغ الصغير ، وكان لديهم تشخيص متأخر ، أحياناً حتى في مرحلة البلوغ ، في غالبية مرضانا ، كان لدى ADS تعبير سريري واضح عن طريق الغموض الجنسي على مستوى الأعضاء التناسلية الخارجية. فيما يتعلق بالجوانب المسببة: عند الرجال ، الشذوذ الأكثر شيوعاً هو شذوذ مستقبلات الأندروجين. في النساء ، المسببات الأكثر شيوعاً لـ ADS هي الحساسية الكاملة للأندروجين (SICA) 37. تم الحفاظ على الخصوبة لدى غالبية مرضانا. إذا تعرضت الخصوبة للخطر ، غالباً ما يكون نتيجة لقرار المريض أو الوصي القانوني عليه. أخيراً، أدركنا أهمية تكفل المرضى الذين يعانون من شذوذ في التمايز الجنسي ضمن مصلحة متخصصة في لجنة متعددة التخصصات.

الكلمات المفتاحية: شذوذ التمايز الجنسي (ADS) ، دراسة إكلينيكية وشبه إكلينيكية ، الغموض الجنسي ، حساسية الأندروجين.

Sommaire

Introduction	16
Chapitre I : Anomalies du développement sexuel.....	18
I.1 Physiologie du développement gonadique	18
I.2 Anomalies du développement sexuel	20
I.2.1 Les anomalies chromosomiques	20
I.2.2 ADS XY.....	21
I.2.3 ADS XX.....	26
I.3 Investigation et prise en charge	28
I.3.1 Quand faut-il évoquer ce diagnostic chez un nourrisson ?.....	28
I.3.2 Quand faut-il évoquer ce diagnostic chez un adolescent ?.....	29
I.4 Premiers examens complémentaires.....	29
Chapitre II : Matériel et méthodes.....	32
II.1 Protocole de l'étude.....	32
II.1.1 Le recrutement des patients	32
II.1.2 Etude clinique morphologique	32
II.1.3 Recueil des données et synthèse.....	33
Chapitre III Résultats et discussion	35
III.1 Répartition de la population d'étude selon le sexe civil « sexe déclaré »	35
III.2 Répartition de la population d'étude selon les classes d'âge au moment du diagnostique.....	35
III.3 Répartition de la population d'étude selon l'existence d'ambigüité sexuelle à l'examen clinique.....	37
III.4 Répartition de la population d'étude selon l'étiologie de l'anomalie de la différenciation sexuelle.....	38
III.4.1 Répartition de la population des hommes (G1)	38
III.4.2 Répartition de la population des femmes (G2)	40

III.5 Répartition de la population d'étude selon le pronostique de la fertilité	41
III.6 Répartition des patients opérés selon le résultat de l'étude anatomo-pathologique de la gonade castrée.....	43
Conclusion	46
Annexe 1	49
Annexe 2.....	54
Références.....	57

Liste des Abréviations

17 OHP : 17 Hydroxy-progestérone.

AMH : Hormone Anti Müllérienne.

IRM : Imagie par Résonance Manétique .

OGE : organe génitaux externes.

OGI : Organe Génitaux Internes.

HCG : Hormone Chorionic Gonadotropin.

HCS : Hyperplasie Congénitale des Surrénales .

LH : Luteinising Hormone .

WT1 :Wilms Tumor 1.

DAX1: Dosage sensitive sex reversal adrenal.

DHEA : déhydroépiandrosterone .

DHEA SO4 : dehydroepiandrosterone sulfate .

DSD : Disorder of Sex Development .

ADS : Anomalies de la différenciation sexuelle

DSS :dose sensitive sex reversal.

Fc : Forme Classique.

FSH : Hormone Folliculo- Stimulante .

SIPA : L'Insensibilité Partielle aux Androgènes.

SOX9 :SRY- box transcription factor 9.

SCIA : l'insensibilité complète aux androgènes.

SF1 :Steroidogenic Factor 1.

SRY : Sex determining Region of Y chromosome .

TA : Tension Artérielle

TRT : Traitement de Remontage de Testostéron

FNC : Forme Non Classique

HSD : hydrox stéroïde

HCS : Hyperplasie Congénital des Surrénales

Liste des Figures

Figure 1: Physiologie du développement gonadique (Bouvattier, 2018).....	19
Figure 2: Dysgénésie gonadique complète (inversion sexuelle 46, XY) (Woodward, 2019).	22
Figure 3: Les caractères phénotypiques des gonades externes et internes à la naissance (45X, 46Y) (Woodward, 2019).....	23
Figure 4: ADS 46, XY - hypospadias sévère dans une insensibilité partielle aux androgènes (Woodward, 2019).	25
Figure 5: Absence de gonade palpable (Dumeige et al., 2017).....	26
Figure 6 : Secteur représentant la répartition de la population d'étude selon le sexe civil. ..	35
Figure 7 : Histogramme représentant la répartition de la population d'étude selon les classes d'âge au moment du diagnostique.....	36
Figure 8 : Secteur représentant la répartition de la population d'étude selon l'existence d'ambiguïté sexuelle à l'examen clinique.....	37
Figure 9 : Histogramme représentant la répartition de la population d'étude selon l'étiologie de l'anomalie de la différenciation sexuelle « G1 ».....	38
Figure 10 : Histogramme représentant la répartition de la population d'étude selon l'étiologie de l'anomalie de la différenciation sexuelle « G2 ».	40
Figure 11 : Secteur représentant la répartition de la population d'étude selon le pronostique de la fertilité.	41

Liste des Tableaux

Tableau I : Les gènes rentrant dans la formation des gonades et leur mutation.	19
Tableau II : Répartition de la population d'étude selon les étiologies.	42
Tableau III : Répartition de la population des hommes « G1 » selon le résultat de l'étude anatomopathologique de la gonade castrée.....	44
Tableau IV : Répartition de la population des femmes « G2 » selon le résultat de l'étude anatomopathologique de la gonade castrée.....	44
Tableau V : Répartition de la population d'étude selon le sexe civil.....	Annexe 2
Tableau VI : Répartition de la population d'étude selon les classes d'âge au moment du diagnostique.	Annexe 2
Tableau VII : Répartition de la population d'étude selon l'existence d'ambiguïté sexuelle à l'examen clinique.	54nnexe 2
Tableau VIII : Répartition de la population d'étude selon l'étiologie de l'anomalie de la différenciation sexuelle « G1 »	Annexe 2
Tableau IX : Répartition de la population d'étude selon l'étiologie de l'anomalie de la différenciation sexuelle « G2 »	552
Tableau X : Répartition de la population d'étude selon le pronostique de la fertilité.	Annexe 2

Introduction

Le développement de l'appareil génital est un processus complexe qui est sous le contrôle de plusieurs gènes et hormones, en relation avec les chromosomes sexuels présents. Le début de ce développement est commun aux deux sexes. Les différentes étapes de ce développement permettent d'aboutir à un appareil génital différencié, masculin ou féminin (**Fernández et al., 2018**).

Les anomalies survenant au cours du développement de l'appareil génital sont à l'origine d'anomalies de la différenciation sexuelle ou disorders of sex development (DSD) (**Boulaam et al., 2013**). Ils sont réparties en trois groupes : les anomalies des chromosomes sexuels, les ADS liées à des patients 46, XY et les ADS liées à des patients 46, XX. Les facteurs génétiques impliqués dans le déterminisme sexuel entre les deux sexes montrent le délicat équilibre pour obtenir une différenciation sexuelle normale. Le diagnostic d'ADS doit être précoce pour permettre une croissance normale, une puberté et une fertilité satisfaisantes.

Les ADS impliquent des aspects généraux concernant l'orientation sexuelle, la sensibilité, les aspects psychosociaux et les soins cliniques et le traitement chirurgical. Des changements physiques se produisent principalement à l'adolescence, une étape de la vie qui est également marquée par des changements émotionnels. Par conséquent, un diagnostic et une prise en charge précoces d'ADS sont nécessaires pour minimiser les troubles mentaux, sociaux et douleur physique chez ces patients. De plus, les diverses formes de les manifestations cliniques nécessitent des approches différentes (**Bruno et al., 2020**).

Afin de réaliser notre étude rétrospective (de 3 ans) et descriptive des ADS, nous avons effectué un recueil de données sur 35 patients atteints de cette maladie au niveau de l'Hôpital « Mohamed Lamine Debaghine » de Bab El Oued (Alger). Ces données comportent le sexe civil, l'âge au moment du diagnostic, l'existence d'une ambiguïté sexuelle à l'examen clinique, les aspects étiologiques et le pronostic de la fertilité. L'analyse de ces données a été faite en les comparant avec la littérature. L'objectif de cette analyse, rajoutées à l'anatomopathologie, vont nous permettre d'identifier le sexe des patients et de le corriger selon leur caryotype et leurs orientations psychique, ainsi retracer la cause principale de ce désordre en réalisant plusieurs techniques médicales.

Chapitre I

Anomalies du développement sexuel

I.1 Physiologie du développement gonadique

Le développement génital est un processus complexe qui comprend trois grandes étapes :

- La fécondation établit le sexe « chromosomique » : le sexe chromosomique masculin se définit par l'association d'un chromosome X et d'un chromosome Y.
- La deuxième étape est la détermination de la gonade, avant sept semaines de grossesse. Pendant cette période, la gonade bi potentielle se développe en testicule. La présence de SRY sur le chromosome Y est habituellement suffisante pour entraîner le développement d'un testicule.
- La dernière étape comprend la différenciation des organes génitaux internes et externes. Elle est sous la dépendance des hormones sécrétées par les gonades. Tous les fœtus ont des canaux de Müller et de Wolff, tôt dans la grossesse. Si un testicule se développe, l'hormone antimüllérienne (AMH) produite par les cellules de Sertoli testiculaires lie son récepteur, et fait régresser les canaux de Müller (Figure 1).

La testostérone, sécrétée par les cellules de Leydig testiculaires, agit sur le récepteur des androgènes des canaux de Wolff et induit le développement de l'épididyme, des déférents et des vésicules séminales. La testostérone est métabolisée en dihydrotestostérone par la 5 alpha réductase, qui lie le récepteur des androgènes et entraîne la masculinisation des organes génitaux externes (**Lauber et al, 2010**).

Toute mutation ou altération d'un des gènes qui régule la détermination et la différenciation gonadique peut donc conduire à un DSD (**Koopman, 2016**).

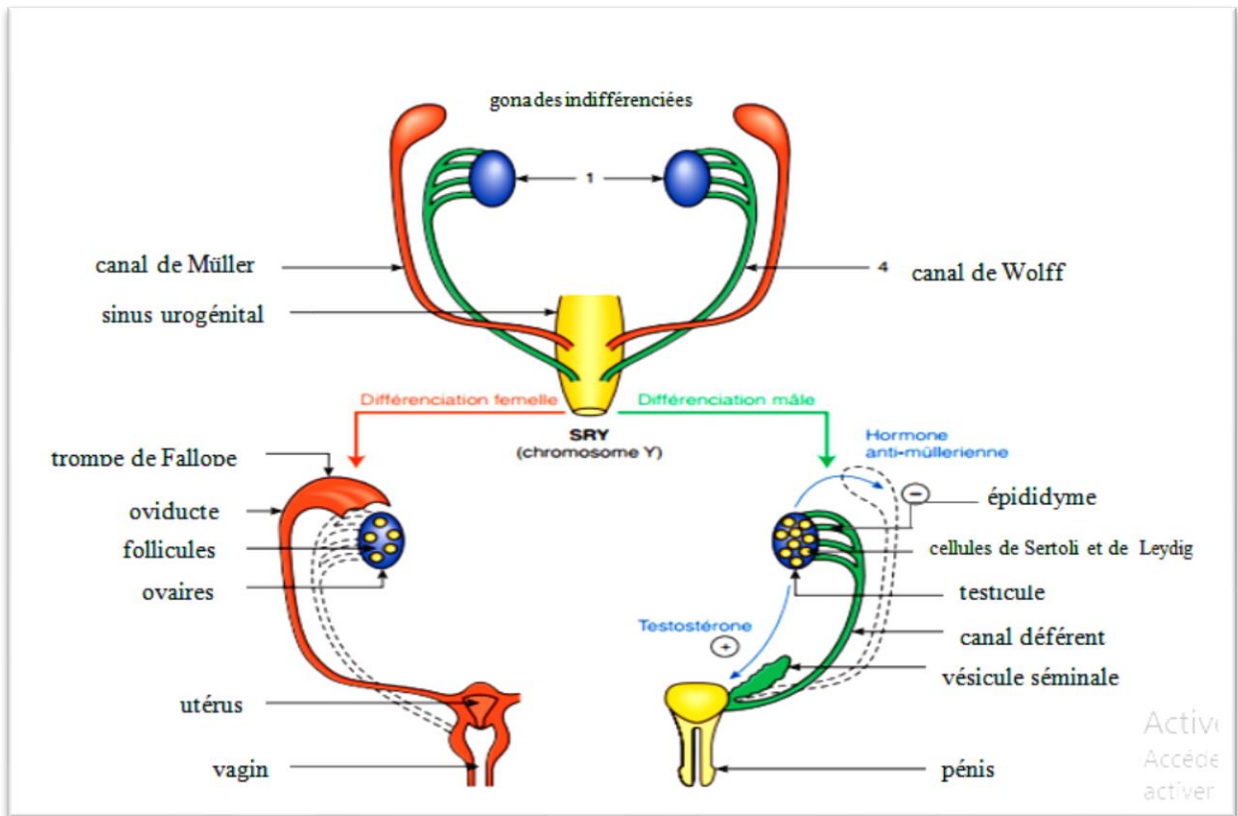


Figure 1: Physiologie du développement gonadique (Bouvattier, 2018).

Tableau I: Les gènes rentrant dans la formation des gonades et leur mutation.

<p>WT1</p>	<p>Il est exprimé dans les crêtes urogénitales, les cellules du mésonephros, les cellules de Sertoli et folliculaires. Ce gène est indispensable à la morphogénèse du système urinaire et génital. C'est un régulateur de la transcription du SRY (Haddam et al., 2013).</p> <p>Il existe différents phénotypes sexuels associés aux mutations de WT1. Le syndrome de Frasier est caractérisé par une néphropathie lentement progressive et une dysgénésie gonadique qui aboutit à un phénotype entièrement féminin chez les individus XY (Jauzein, 2002).</p>
<p>SF1</p>	<p>Le SF1 joue un double rôle, l'un précoce sur la différenciation de la gonade indifférenciée, de la surrénale et de l'hypothalamus ventromédiane, l'autre plus tard sur la régulation de la transcription de gènes impliqués dans la différenciation sexuelle (WNT1, DAX1, AMH), les mutations de SF1 chez l'homme sont responsables d'un phénotype féminin avec insuffisance surrénale et dysgénésie gonadique (Haddam et al., 2013).</p>
<p>SOX9</p>	<p>Exprimé dans les crêtes génitales des deux sexes et les cellules de Sertoli, joue un rôle</p>

	<p>dans l'activation du gène de l'AMH (Haddam et al., 2013).</p> <p>Des mutations dans SOX 9 sont responsables de la dysplasie campomélique, associée à une absence de détermination testiculaire chez les sujets XY, malgré l'absence d'anomalie de SRY, ce qui donne des femelles XY (Foster et al., 1994).</p>
DSS	<p>On l'appelle DSS. Une double dose de DSS aurait donc un effet inhibiteur sur SRY, empêchant le développement de la gonade bipotentielle en testicule. En revanche, les mutations de ce gène n'entraînent aucune anomalie de la détermination gonadique (Hanley et al., 2000; Nachtigal et al., 1998).</p>
DAX1	<p>La duplication d'une région du chromosome X, située sur le bras court (Xp), entraîne le développement d'un phénotype féminin, avec dysgénésie gonadique, chez les individus au caryotype 46/XY. Cette région de 160 Kb a été nommée DSS car elle contient au moins un gène capable à double dose (deux allèles) d'inhiber la différenciation testiculaire. Un gène, DAX1, situé dans cette région et codant pour une protéine de 470 acides aminés a été isolé. Chez l'homme, des mutations du gène DAX1 sont responsables de l'hypogonadotrophie (Kossi, 2002).</p>
AMH	<p>Régulant son expression, est responsable de l'engagement de l'appareil génital dans une voie mâle ou femelle. Les protéines des gènes SF1, SOX9 et DAX1 sont impliquées dans sa transcription. De plus, l'une des isoformes protéiques du gène WT1 agit en synergie avec SF1 pour activer la transcription du gène AMH (Kossi, 2002).</p>

(Original, 2022)

I.2 Anomalies du développement sexuel

I.2.1 Les anomalies chromosomiques

I.2.1.1 Le syndrome de klinefelter

Le syndrome de Klinefelter se définit comme une dysgénésie testiculaire associée, chez l'adulte, à un ensemble de manifestations cliniques et biologiques caractéristiques: gynécomastie, stérilité, scléro-hyalinose des tubes séminifères, hypogonadisme hypergonadotrope.

En dépit d'une incidence élevée (1 à 2/1000 garçons nouveau-nés), le syndrome de Klinefelter reste peu diagnostiqué avant la puberté à cause, sans doute, d'une expression clinique peu évocatrice (**Sultan, 1994**).

Cette méconnaissance du syndrome de Klinefelter avant la puberté est d'autant plus regrettable que de nombreux auteurs s'accordent pour reconnaître qu'une amélioration du pronostic dépend d'une prise en charge et donc d'un diagnostic précoce (Sultan, 1994).

I.2.1.2 Le syndrome de Turner

Le syndrome de Turner est un syndrome chez des femmes de petite taille qui ne présentaient pas de caractères sexuels secondaires. Ce syndrome atteint environ 1/2 000 filles à la naissance et serait impliqué dans environ 10 % des fausses couches. Sa description initiale était clinique jusqu'en 1965 où différentes anomalies du caryotype ont pu être identifiées (Pienkowski et al, 2009).

Les progrès de la génétique moléculaire ont permis de montrer que la pathologie du syndrome de Turner est due au fait que les patientes possèdent une seule copie de certains gènes du chromosome X qui sont normalement présents en double copie. Le plus connu de ces gènes à ce jour est le gène SHOX, impliqué dans la petite taille. Les gènes impliqués dans l'insuffisance ovarienne prématurée sont encore mal connus (Pienkowski et al, 2009).

Au fil des années, les descriptions cliniques se sont affinées. Selon les patientes, cette pathologie implique à différents degrés des anomalies de la croissance, une insuffisance ovarienne, mais aussi des atteintes cardiaques, rénales, dermatologiques, hépatiques, ORL et thyroïdiennes. Si les patientes sont bien suivies en pédiatrie, la plupart d'entre elles ne consultent plus de spécialistes à l'âge adulte alors qu'il est souhaitable qu'elles puissent bénéficier d'un suivi (Pienkowski et al, 2009).

I.2.2 ADS XY

I.2.2.1 Dysgénésie gonadique

a- Dysgénésies gonadiques 46, XY

Elles sont dites « pures » lorsque l'enfant 46, XY présente un phénotype féminin. Dans les dysgénésies gonadiques partielles, il existe une anomalie des organes génitaux externes (hypospade, cryptorchidie). Ces anomalies sont associées à une testostérone ne s'élevant en général pas sous hCG, une AMH basse, et parfois des gonadotrophines élevées. La recherche d'une insuffisance surrénalienne (*SFI*) (Mallet et al, 2004), d'une protéinurie, d'une insuffisance rénale, et d'un néphroblastome (*WT1*) (Pokora et al, 2004), d'anomalies squelettiques (*SOX9*) (Kwok et al, 1996) est systématique. Le phénotype de ces différentes atteintes est cependant souvent restreint aux OGE (*SRY*) (Battiloro et al, 1997) (voir figure 2).

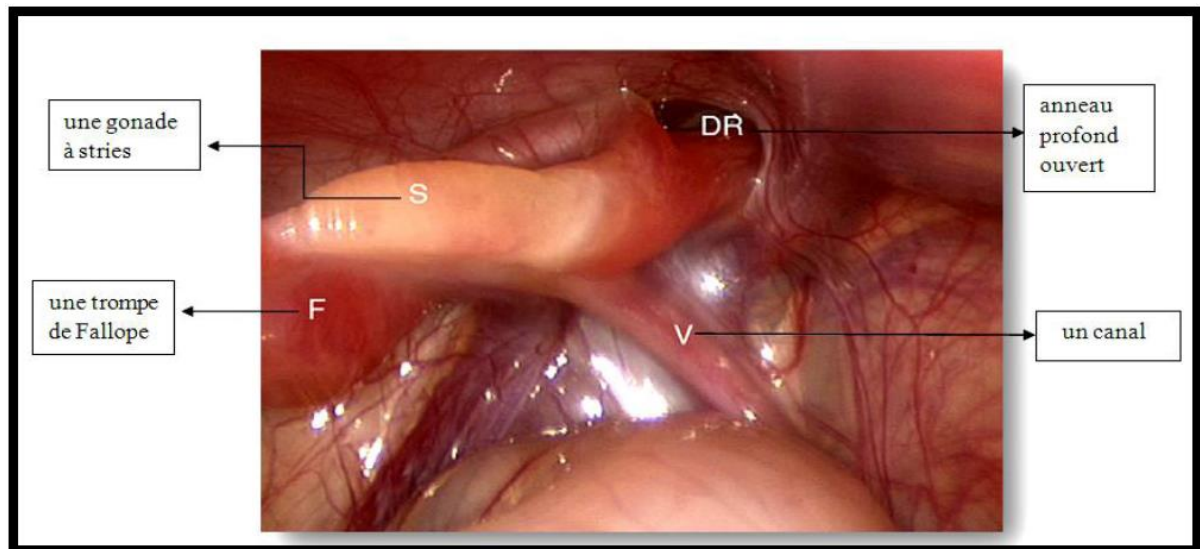


Figure 2: Dysgénésie gonadique complète (inversion sexuelle 46, XY) (Woodward, 2019).

b- Dysgénésies gonadiques mixtes 45X/46XY

Un très petit nombre des nourrissons 45, X/46, XY présentent une dysgénésie gonadique et une anomalie des OGE à la naissance. La plupart des enfants porteurs de ce caryotype ont des OGE masculins normaux (95 %), et les 2 % restants sont des nourrissons de sexe féminin atteints de syndrome de Turner (Chang et al, 1990).

Les dysgénésies gonadiques 45, X/46, XY, dites mixtes ou asymétriques, se présentent à la naissance avec un hypospade postérieur avec des bourrelets souvent asymétriques (d'un côté, un testicule dysgénésique, qui s'épuise autour de la puberté, de l'autre, une bandelette fibreuse avec un héli-vagin et un héli-utérus). Le choix de sexe n'est pas simple en période néonatale (Telvi, 1999).

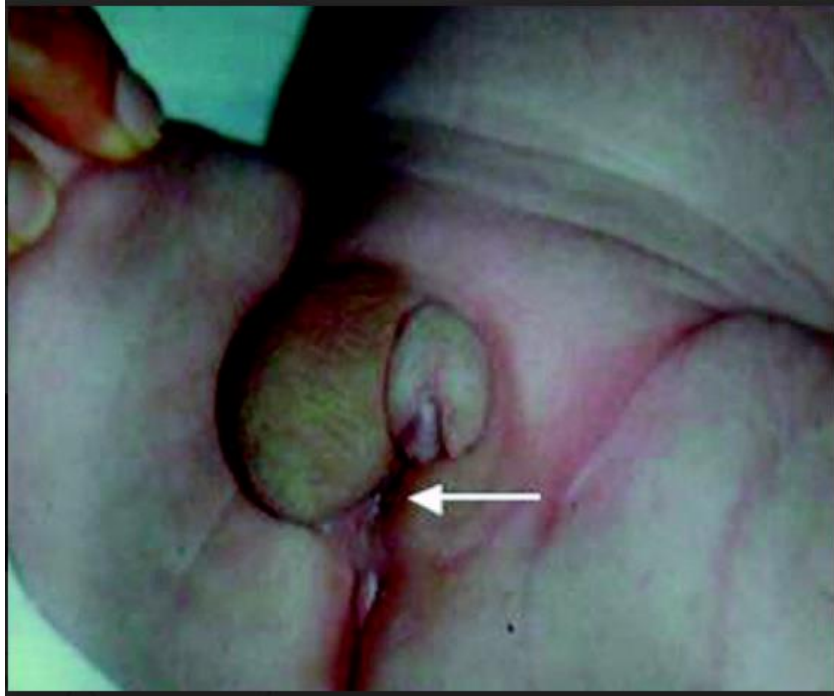


Figure 3: Les caractères phénotypiques des gonades externes et internes à la naissance (45X, 46Y) (Woodward, 2019).

c- Anomalies de la différenciation testiculaire

c1- Défauts de fonction des cellules de Leydig

- **Agénésie des cellules de Leydig : mutations du récepteur de la « luteinizing hormone » (LHR)**

Cette anomalie associe dans sa forme complète un phénotype féminin chez les garçons. Un micro pénis et un hypospade postérieur ont été décrits chez une vingtaine de patients. La testostérone est effondrée et non stimulable par l'hCG.

- **Défauts de biosynthèse de la testostérone**

Ils sont rares. Le défaut de virilisation des organes génitaux est variable suivant la nature et le degré de l'anomalie enzymatique. Les testicules ont secrété normalement l'AMH et il n'existe donc pas de dérivé mullérien. En fonction de l'anatomie du bourgeon génital, le clinicien et le chirurgien discutent la question du choix de sexe de l'enfant. Les défauts de synthèse de la testostérone sont parfois responsables d'insuffisance surrénalienne. Ces déficits enzymatiques sont autosomiques récessifs (Figure 3). L'accumulation des précurseurs d'amont permet le diagnostic, parfois après stimulation par hCG. On distingue :

- Le défaut de formation de la prégnénolone : l'hyperplasie lipoïde des surrénales associe une insuffisance surrénalienne néonatale et en général un

phénotype féminin chez un patient⁴⁶, XY avec des gonades intra-abdominales (**Bose et al, 1996**) ;

- Le déficit en 3 β -hydrox stéroïde déshydrogénase (3 β -HSD) qui entraîne une insuffisance surrénalienne et un hypospade (**Rhéaume et al, 1992**). Le diagnostic est posé sur une 17OHP modérément élevée et des valeurs de SDHEA très élevées ;
- Le déficit en 17 α -hydroxylase/17,20-desmolase qui entraîne une surproduction de DOC et une hypertension artérielle (HTA) avec hypokaliémie. Le diagnostic est difficile en période néonatale et il est souvent porté à la puberté devant la virilisation incomplète (**Yanase et al, 1991**). Le bloc en 17 α -hydroxylase entraîne un défaut de virilisation variable (micro pénis, hypospade, ou phénotype féminin complet) par insuffisance d'exposition à la testostérone in utero. Il existe souvent un hyperminéralocorticisme par hypersécrétion de DOC avec, après la puberté, une hypertension artérielle et une alcalose hypo kaliémique. Le cortisol est normal ou bas et l'adrenocorticotrophie hormone (ACTH) élevée. La testostérone et la D4 sont basses et non stimulables par l'hCG. La prégnénolone, la progestérone, la DOC et les corticostéroïdes sont élevées (**Rohmer et al, 1990**) ;
- Le déficit en 17 β -hydroxylase stéroïde de type 3 doit être évoqué devant un aspect féminin avec hypertrophie clitoridienne et/ou gonade palpée à la naissance. Cette enzyme est uniquement présente dans le testicule (**Saez et al, 1971**).

- **Défauts du métabolisme de la testostérone**

La testostérone dans les tissus cibles est d'abord 5 α réduite en DHT par la 5 α -réductase. Celle-ci a une affinité supérieure à la testostérone pour lier le récepteur des androgènes. Ce récepteur est un récepteur nucléaire, situé sur le chromosome X.

- **Déficit en 5-réductase**

Il est lié à des mutations du gène de la 5 α -réductase de type 2. Il touche le sexe masculin et entraîne des anomalies phénotypiques à la naissance, allant d'un aspect féminisé complet à un hypospade avec micro pénis. Il existe une virilisation à la puberté, où la concentration de testostérone augmente alors que la DHT reste basse (**Peterson et al, 1977**). Le diagnostic biologique repose sur l'augmentation du rapport testostérone/DHT avant et après hCG. De

nombreuses mutations sont documentées, et la transmission est autosomique récessive (**Katz et al, 1997**).

c2- Insensibilités aux androgènes

- **Insensibilité complète aux androgènes**

Le phénotype des patients 46, XY est féminin à la naissance. Parfois, les gonades sont palpées dans la région inguinale. Les seins se développent à la puberté (aromatisation en œstradiol de la testostérone testiculaire). Le diagnostic est posé alors devant l'aménorrhée primaire qui accompagne un vagin court et borgne, l'absence d'utérus et la quasi-absence de pilosité pubienne et axillaire. Sur le plan biologique, la testostérone, l'AMH et la *luteinizing hormone* (LH) sont élevées (**Brown et al, 1988**).

La gonadectomie doit être pratiquée à l'adolescence, et un traitement oestrogénique ouestrogénique prescrit (**Minto et al, 2002**). C'est l'analyse moléculaire du gène du récepteur des androgènes qui permet d'affirmer, s'il en est besoin, le diagnostic (**McPhaul et al, 1999**).

- **Insensibilité partielle aux androgènes :**

L'insensibilité partielle aux androgènes est un problème difficile. Les enfants se présentent avec un hypospade avec ou sans cryptorchidie, et un micro pénis (**Ahmed et al, 2000**). La testostérone et la LH sont normales ou hautes en période néonatale. L'AMH est élevée. S'il est pratiqué, le test hCG montre une élévation importante de la testostérone. La difficulté du diagnostic réside dans le fait que seul un gros tiers des enfants cliniquement et biologiquement suspects ont des mutations caractérisées dans les exons 1 à 8 du récepteur des androgènes. Le pronostic pubertaire des patients atteints est catastrophique : la verge reste petite et partiellement insensible à la testostérone, une gynécomastie se développe. L'azoospermie est constante (**Bouvattier et al, 2006**) (voir figure 4).



Figure 4: ADS 46, XY - hypospadias sévère dans une insensibilité partielle aux androgènes (**Woodward, 2019**).

I.2.3 ADS XX

Les ADS 46XX sont le plus souvent liés à une hyperplasie congénitale des surrénales, la forme la plus fréquente étant représentée par le déficit en 21-hydroxylase. Beaucoup plus rarement, les ADS 46, XX sont en rapport avec le développement de tissu ovarien et testiculaire chez un même individu (DSD ovotesticulaire).

I.2.3.1 L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS)

La surrénale est une glande endocrine qui synthétise à partir du cholestérol et grâce à cinq enzymes trois hormones essentielles: le cortisol (glucocorticoïde), l'aldostérone (minéralocorticoïde) et les androgènes.

Les blocs enzymatiques surrénaliens ou hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) se définissent par un déficit d'une des enzymes, entraînant, selon l'enzyme atteinte, un défaut de synthèse d'une ou de certaines hormones et parfois un excès de synthèse d'autres. Il s'agit d'une pathologie génétique de transmission autosomique récessive. Le bloc surrénalien le plus fréquent est celui par déficit en 21-hydroxylase.

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 pathologique complexe regroupant plusieurs formes cliniques, biologiques et génétiques. Dans la majorité des cas, il s'agit d'un déficit en 21-hydroxylase. Plus rarement, le déficit porte sur la 11-b-hydroxylase, la 3-b-hydroxystéroïde déshydrogénase, la 17-hydroxylase, ou exceptionnellement sur StAR et la P450 oxydoréductase.



Figure 5: Absence de gonade palpable (Dumeige et al., 2017).

a- Déficit en 21-hydroxylase

Le gène de la 21-hydroxylase se situe sur le bras court du chromosome 6 (ch. 6p21.3) dans la région de classe 3 du système majeur d'histocompatibilité HLA et à proximité des gènes C4B et C4A codant pour la fraction C4 du complément (**Dupont et al, 1977**).

Le déficit en 21-hydroxylase (P450c21) est responsable de 95 % des cas d'HCS. Ce déficit entraîne un défaut de synthèse de cortisol associé ou non à celui de l'aldostérone et un excès de sécrétion d'androgènes. Il existe plusieurs formes cliniques allant de la forme classique (FC) sévère à la forme non classique (FNC) de sévérité modérée.

La forme classique comporte la forme avec perte de sel et celle virilisante pure selon le degré du déficit en aldostérone. On estime que l'incidence de la forme classique de l'HCS est de 1 sur 15 000 naissances (**Therrell et al, 2001**). Deux tiers des formes classiques sont des formes avec perte de sel.

La prévalence de la forme non classique est estimée à 1 sur 1 000 individus. Les formes classiques avec perte de sel représentent 67 % des formes classiques contre 33 % pour les formes virilisantes pures (**Fitness et al, 1999**). Une personne sur 60 est hétérozygote pour une mutation du gène de la 21-hydroxylase, responsable de forme classique.

Le déficit enzymatique induit une perturbation de la stéroïdogénèse surrénalienne qui va provoquer une hyper androgénie et une élévation des taux plasmatiques de progestérone et de 17-hydroxy progestérone, substrats de la 21-hydroxylase. Ces anomalies endocriniennes perturbent l'axe gonadotrope, les processus de croissance et de maturation endométriale et enfin la sécrétion de la glaire cervicale. Tous ces phénomènes concourent à un état d'infertilité féminine. L'infertilité est plus sévère dans les formes classiques. En cas de désir de grossesse, le traitement par hydrocortisone ou de xaméthasone permet de limiter la production surrénalienne d'androgènes et de progestérone et améliore les chances de grossesse spontanée tout en minimisant le risque de fausse-couche spontanée précoce, qui est relativement élevé dans cette pathologie (**Forest et al, 2005**).

I.2.3.2 ADS ovotesticulaire (46, XX)

L'anomalie ovotesticulaire du développement sexuel 46, XX (ADS ovotesticulaire 46, XX) est caractérisée par la présence de tissu ovarien et testiculaire (confirmée au niveau histologique) chez un individu de caryotype 46, XX.

L'anomalie pourrait représenter moins de 3-10% de toutes les ADS. Environ 20% des individus affectés sont diagnostiqués avant l'âge de cinq ans. Le diagnostic s'effectue généralement au cours de la période néonatale, du fait de la présence d'organes génitaux atypiques.

Certains patients présentent plus tard un développement pubertaire anormal. Les manifestations incluent : une douleur dans le bas-ventre, une gynécomastie, une hernie inguinale, une masse inguinaux scrotale, une cryptorchidie ou des aménorrhées/une hématurie périodique en fonction du sexe attribué. La plupart des individus affectés possèdent des organes génitaux internes féminins (utérus, hémi-utérus ou utérus rudimentaire). Le développement des organes génitaux externes varie entre des organes féminins apparents et des organes masculins avec une corde et un hypospadias. Dans de rares cas, les patients présentent un pénis normal ou presque normal, et des ovo testicules bilatéraux descendus (gonades contenant des éléments ovariens et testiculaires). Les configurations gonadiques varient. L'infertilité est fréquente chez les hommes, tandis que les femmes présentent un certain degré de fertilité.

La cause exacte de l'ADS ovotesticulaire 46 XX n'a pas encore été élucidée dans la majorité des cas, mais elle pourrait être liée à une mosaïque ou à des mutations génétiques.

I.3 Investigation et prise en charge

Pour plus de compréhension, les signes cliniques devant faire évoquer une anomalie de la différenciation sexuelle se rapportent aux ADS 46XX et 46XY.

I.3.1 Quand faut-il évoquer ce diagnostic chez un nourrisson ?

Il faut évoquer ce diagnostic devant :

- Un nourrisson présentant une anomalie des organes génitaux à la naissance ;
- Un nourrisson qui a un aspect féminin, mais un gros clitoris, une fusion postérieure des grandes lèvres, ou des masses inguinales ;
- Un nourrisson qui a un aspect masculin, mais deux testicules non palpables, un micropénis, un hypospade postérieur isolé ou un hypospade pénien associé à une cryptorchidie uni- ou bilatérale ;
- Une histoire familiale d'anomalie du développement sexuel ;
- Une discordance entre l'aspect des organes génitaux et le caryotype, en prénatal ou en postnatal.

L'évaluation clinique du nourrisson inclut les antécédents familiaux, l'histoire prénatale et l'examen clinique de l'enfant. L'examen des organes génitaux doit être précis, ainsi que la recherche des signes associés : dysmorphie, etc. La famille doit être informée de ce qui est dit et fait, au mieux, pour minimiser l'angoisse le plus possible. La prise en charge psychologique de l'enfant et des parents est nécessaire. Il est idéal que le psychologue soit présent avec l'endocrinologue au moment de la transmission aux parents des informations cruciales pour le diagnostic.

I.3.2 Quand faut-il évoquer ce diagnostic chez un adolescent ?

Il faut évoquer ce diagnostic devant :

- Le développement de signes de virilisation chez une fille à la puberté (développement du clitoris, alopecie, voie grave, etc.) ;
- Un retard pubertaire chez une fille (absence de seins à 13 ans ou aménorrhée à 15 ans);
- Une gynécomastie chez un garçon opéré d'un hypospade.

I.4 Premiers examens complémentaires

Ils comprennent :

- Un caryotype et/ou recherche de *SRY* ;
- Une échographie abdominopelvienne ;
- Un ionogramme sanguin, une glycémie, une natriurèse sur échantillon ;
- Un dosage de 17OHP, sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHEA), D4 androstènedione, testostérone, AMH et gonadotrophines, au mieux dans les 24-36 premières heures de vie.
- Les dosages de testostérone et de gonadotrophines, s'ils ne sont pas prélevés à cette période, ne sont interprétables qu'après 10-12 jours de vie.

Dans les ADS 46XY et 45X/46XY, le test de stimulation à l'hormone chorionique (HCG) (purifié hCG endo- ou recombinant Ovitrelle®) permet de tester la capacité des testicules à produire des concentrations normales de testostérone, de D4 et de DHT. Différents protocoles sont appliqués, comprenant un nombre d'injections variables et des doses variables selon les équipes. Un test au Synacthène® est parfois nécessaire si un trouble de la stéroïdogénèse gonadique et surrénalienne est suspecté.

L'échographie pelvienne permet de repérer un éventuel utérus, bien visible en période néonatale. La génitographie est parfois utile pour le chirurgien, pour repérer le niveau d'implantation des dérivés mullériens éventuels le long de l'urètre. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne permet d'obtenir des images de bonne qualité de l'utérus et du vagin éventuels, sans irradiation.

Chapitre II

Matériel et méthodes

Nous avons menés une étude au sein du service d'endocrinologie et maladies métaboliques du centre hospitalo-universitaire Mohamed Lamaine Debaghine, Beb El oued, Alger ; et se pendant une durée de 4 mois (entre le mois de Mars et Juin 2022). Les dossiers des patients ont été colligés, leur recrutement a été rendu difficile en raison de la pandémie du covid- 19.

Il s'agit donc d'une étude prospective, descriptive dont le but principale était de déterminer les aspects étiologiques et pronostic de l'Anomalie de la Différenciation Sexuelle « ADS » à travers une série de 35 patients chez qui nous avons effectué une anamnèse avec traitement du dossier. Le protocole d'étude est détaillé comme suit :

II.1 Protocole de l'étude

En raison de la portée socioculturelle de cette pathologie ; nous avons été assistés et travaillés en collaboration avec l'équipe médicale (le médecin traitant) et paramédical (l'infirmier et l'aide-soignant) du service d'endocrinologie, dans le respect de la déontologie de la profession, les règles de l'éthiques, et surtout le respect de la détresse du patient et de sa famille.

II.1.1 Le recrutement des patients

Le recrutement des patients s'est fait à la consultation spécialisée et à l'unité d'hospitalisation toutes deux dédiées à la pathologie de la gonade. En présence du médecin, nous avons assistés à la première étape de l'examen clinique qui est l'interrogatoire en vue de recueillir les données amnésiques les antécédents personnels et familiaux. Les patients ont été pesés et toisés.

II.1.2 Etude clinique morphologique

Les patients ont bénéficié selon l'orientation étiologique d'une exploration morphologique comportant :

- Une radiographie du poignet gauche pour déterminer l'âge osseux ;
- Une échographie et/ou une IRM abdominopelvienne pour caractériser les organes génitaux internes. De type féminin (utérus et ovaires), de type masculin (testicules, prostate, vésicules séminales et tubes séminifères) ;
- Une cystogénitographie pour caractériser les conduits urinaires et génitaux.
 - Un caryotype classique afin de déterminer la formule gonosomique de type masculin XY, féminin XX, les dysgénésies pures (47 XXY, 45 XO), les dysgénésies mixtes (XY/XO) ;

- Un caryotype « FISH » afin de chercher le gène SRY.

II.1.3 Recueil des données et synthèse

Les données de l'interrogatoire, les résultats de l'examen clinique et l'exploration paraclinique biologique et morphologique ont été recueillies sur une fiche établie préalablement afin de faciliter la synthèse diagnostique et la décision thérapeutique.

Les dossiers posant un problème de maintien ou de changement du sexe civil, ont été présentés au comité de l'ADS qui est formé de : médecins endocrinologues, chirurgiens pédiatres, médecins légistes, médecins psychiatres, le patient ou son tuteur légal pour celui ou celle mineure.

Au terme, 35 patients ont été recrutés durant cette étude pour lesquels les paramètres suivants ont été analysés :

- Le sexe civil : il est impératif de rappeler que le sexe déclaré ne renvoie pas du tout au sexe génétique. Pour faciliter l'étude nous avons jugé plus pratique d'abord les patients selon le sexe civil. En effet, le caryotype est un examen qui ne se fait pas au service d'endocrinologie dont le résultat n'est obtenu qu'après un délai minimum de 3 semaines.
- Les patients ont été séparés en 2 groupes masculin groupe 1 « G1 » et féminin groupe 2 « G2 » selon le sexe civil. Pour répondre aux objectifs fixés pour ce travail, dans chaque groupe nous avons analysé les paramètres suivants:
 - L'âge au moment du diagnostic ;
 - L'existence d'une ambiguïté sexuelle à l'examen clinique ;
 - Les aspects étiologiques ;
 - Le pronostic de la fertilité.

Résultats de l'étude anatomopathologique pour les patients opérés ayant subi une chirurgie de castration des gonades et ablation des organes génitaux internes ont été récupérés du laboratoire anatomo-pathologique de l'Hôpital de Bab-El-Oued en forme papier. Nous n'avons pas le droit d'accéder au laboratoire en question, ni pouvions utiliser le matériel du laboratoire sans accord préalable du chef du service, chose impossible d'avoir avec le protocole Covid-19.

Chapitre III

Résultats et discussion

III.1 Répartition de la population d'étude selon le sexe civil « sexe déclaré »

(Voir annexe 2, tableau V)

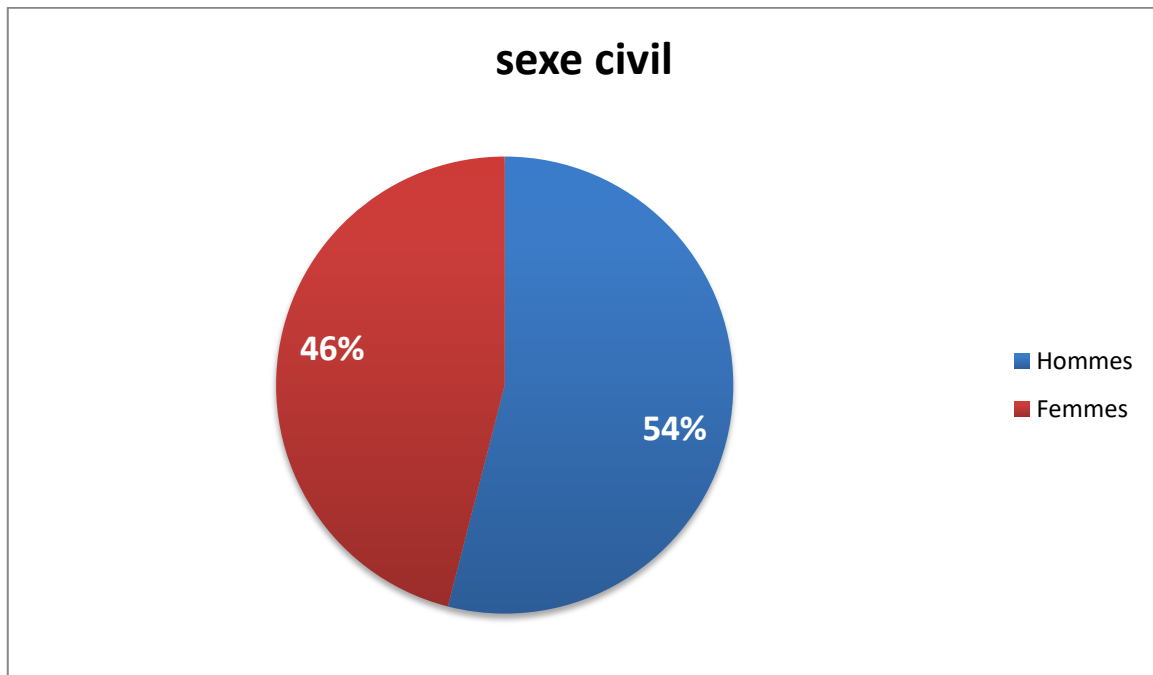


Figure 6 : Secteur représentant la répartition de la population d'étude selon le sexe civil.

Nos résultats ont montré que 54% de notre population d'étude est composé d'homme contre 46% de femmes. Il existe une légère prédominance masculine, mais il est à signaler qu'il n'existe pas de registre national pour l'ADS. Donc, il est difficile de comparer nos données avec celles de la littérature.

Néanmoins, si l'on considère toutes les anomalies génitales : Les anomalies des organes génitaux externes du nouveau-né surviennent dans environ 1/1000 naissances (1/200-300 naissances selon d'autres statistiques) (Sultan et al, 1994).

Lorsque l'on considère les ADS, l'incidence est estimée à 1 cas/ 4500- 5000 naissances. Chez le sujet YX : l'ADS est estimée à 1 cas/20000 naissances alors que chez le sujet XX : l'ADS est estimée à 1 cas/ 14000-15000 naissances (Chang et al, 1990). Ce qui donne une prédominance féminine. De ce fait, la prédominance masculine retrouvée dans notre étude n'est représentative que pour notre échantillon, en raison du nombre limité, et ne peut être extrapolé.

III.2 Répartition de la population d'étude selon les classes d'âge au moment du diagnostique

(Voir annexe 2, tableau VI)

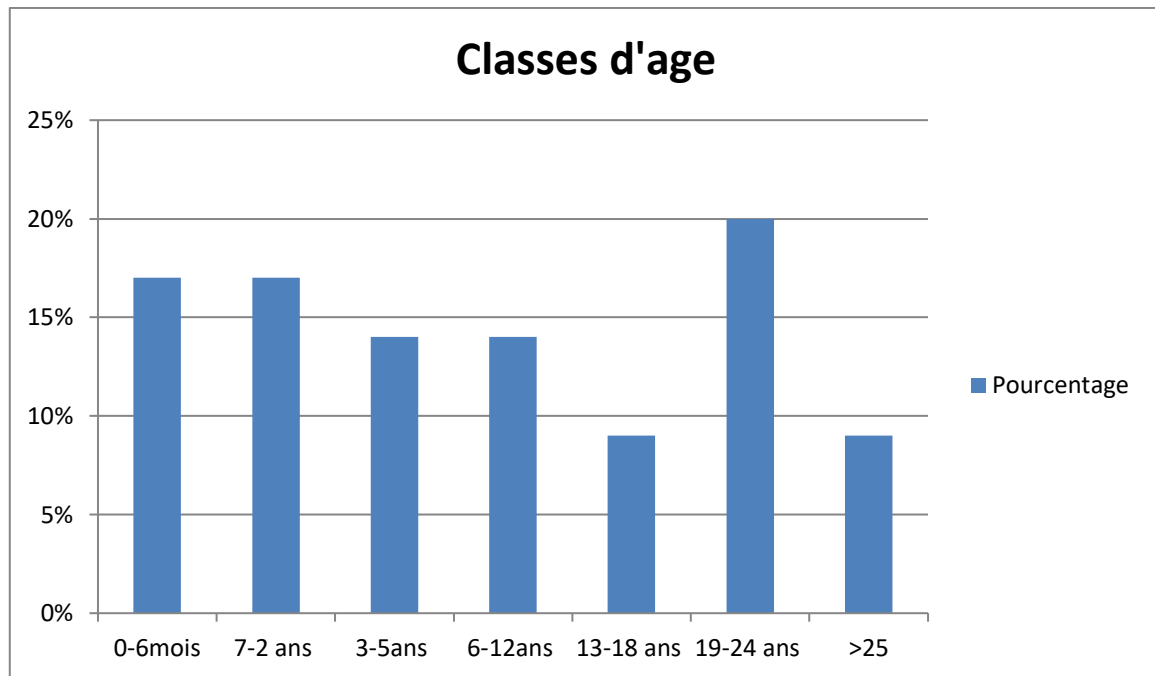


Figure 7 : Histogramme représentant la répartition de la population d'étude selon les classes d'âge au moment du diagnostic.

Les résultats de notre étude ont montré que :

- La majorité de nos patients ont consulté à l'âge adulte jeune (19- 24 ans) ;
- Vient en deuxième lieu les patients qui ont consulté soit pendant les 6 premiers mois (17%) soit à l'âge du nourrisson 7 mois-2ans (17%) ;
- Il y a 14% de nos patients qui ont consulté respectivement à l'âge de petite (3 – 5 ans) et grande enfance (6-12 ans).
- En suite vient les 9% qui ont consulté respectivement à l'âge d'adolescence (13-18 ans) et à l'âge adulte âgé (> 25 ans).

Donc au total, seulement 17% des patients ont consultés à l'âge de la mini puberté ; alors que 83 % des patients ont consulté après l'âge de la mini puberté.

La répartition des tranches d'âge a été choisie selon les différentes étapes physiologiques de la croissance et de la puberté chez l'individu. Nous avons insisté sur la tranche d'âge des six premiers mois de vie en raison des implications physiopathologiques. A cette période de vie, l'axe gonadotrope est actif, elle correspond à la mini puberté chez le sujet XY. Ce qui permet d'interpréter le bilan hormonal gonadique dans ses aspects physiologiques et pathologiques. C'est à cette période qu'on peut porter le diagnostic des ADS. Au-delà de 6 mois de vie, toute exploration hormonale de base ne peut être interprétable, ce qui compromet les chances de l'enquête étiologiques.

Dans la littérature 90 % des ADS sont diagnostiqués dès la naissance et durant les premiers 3 mois de vie (Bouvattier et al, 2006). Malheureusement, dans notre groupe d'étude, la majorité des patients ont consulté au-delà de la mini puberté, et ont eu un diagnostic tardif. Si certaines étiologies des ADS comme le syndrome de résistance complet aux androgènes ne sont diagnostiqués que tardivement devant une aménorrhée primaire, pour les autres étiologies, le poids des préjugés, des convictions et considérations socioculturelles donnent une dimension de tabous, de honte et de drame à l'ADS. C'est ce que nous avons constaté amèrement durant notre étude auprès des patients adultes et de leurs familles.

III.3 Répartition de la population d'étude selon l'existence d'ambiguïté sexuelle à l'examen clinique

(Voir annexe 2, Tableau VII)

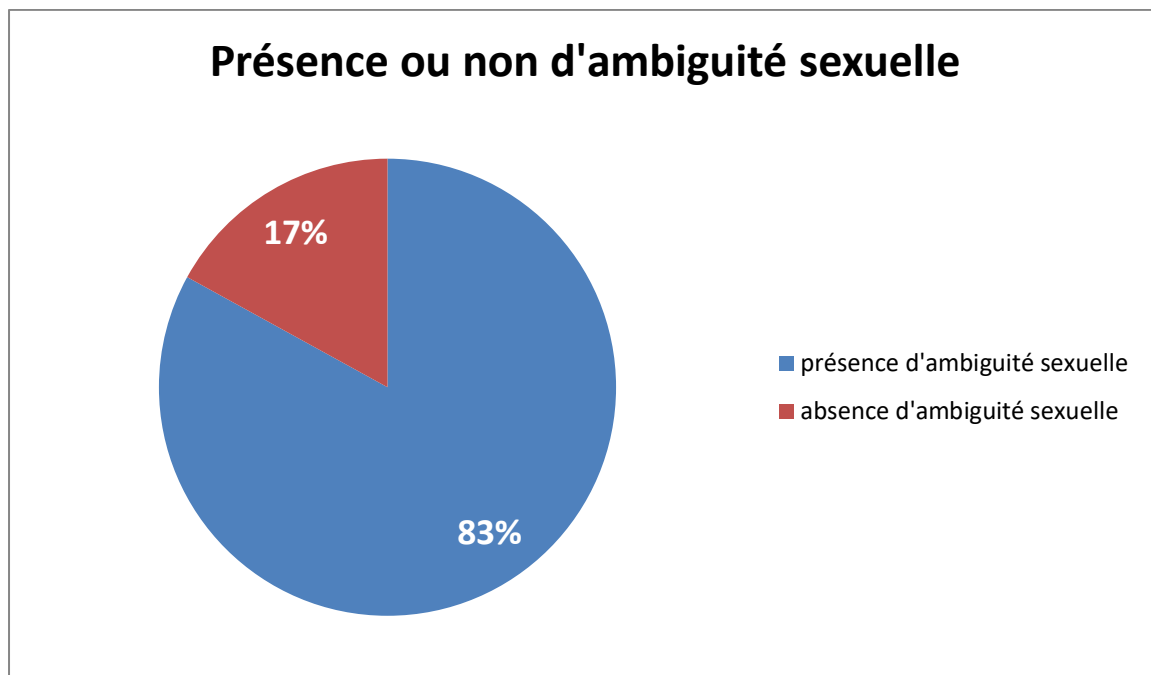


Figure 8 : Secteur représentant la répartition de la population d'étude selon l'existence d'ambiguïté sexuelle à l'examen clinique.

La figure 8 montre que 83 %, soit la majorité de nos patients, ont présenté une ambiguïté sexuelle à l'examen clinique contre 17% ne le présentaient pas.

Ces derniers n'ont pas présenté une ambiguïté sexuelle à l'examen clinique car ceci nous renvoie vers les étiologies des ADS. En effet, bien que l'ADS existe dès la naissance, son expression phénotypique peut être tardive. Dans Le syndrome d'insensibilité complète aux androgène « SICA » il n'y a pas d'ambiguïté à la naissance chez le sujet XY et les enfants sont déclarés féminins. Le diagnostic n'est porté qu'à l'âge pubertaire devant la constatation d'aménorrhée primaire. Donc, toute ADS n'implique pas une ambiguïté sexuelle. Ceci

explique du moins en partie le retard à la consultation et le diagnostic tardif. (Bouvattier et al, 2006).

Notre travail au sein du service d'endocrinologie nous a fait découvrir un aspect au-delà de la biologie propre à notre spécialité. Nous partageant ainsi l'avis des praticiens de la santé quant à l'importance de l'examen néonatale du nouveau-né qui doit se faire par le médecin spécialiste surtout les naissances à domicile.

III.4 Répartition de la population d'étude selon l'étiologie de l'anomalie de la différenciation sexuelle

Pour faciliter l'analyse des diagnostics étiologiques, nous avons partagé notre population en deux groupes selon le sexe civil :

- Le groupe 1 (G1) correspond au groupe de sexe civil masculin ;
- Le groupe 2 (G2) correspond au groupe de sexe civil féminin.

III.4.1 Répartition de la population des hommes (G1)

(Voir annexe 2, Tableau VIII)

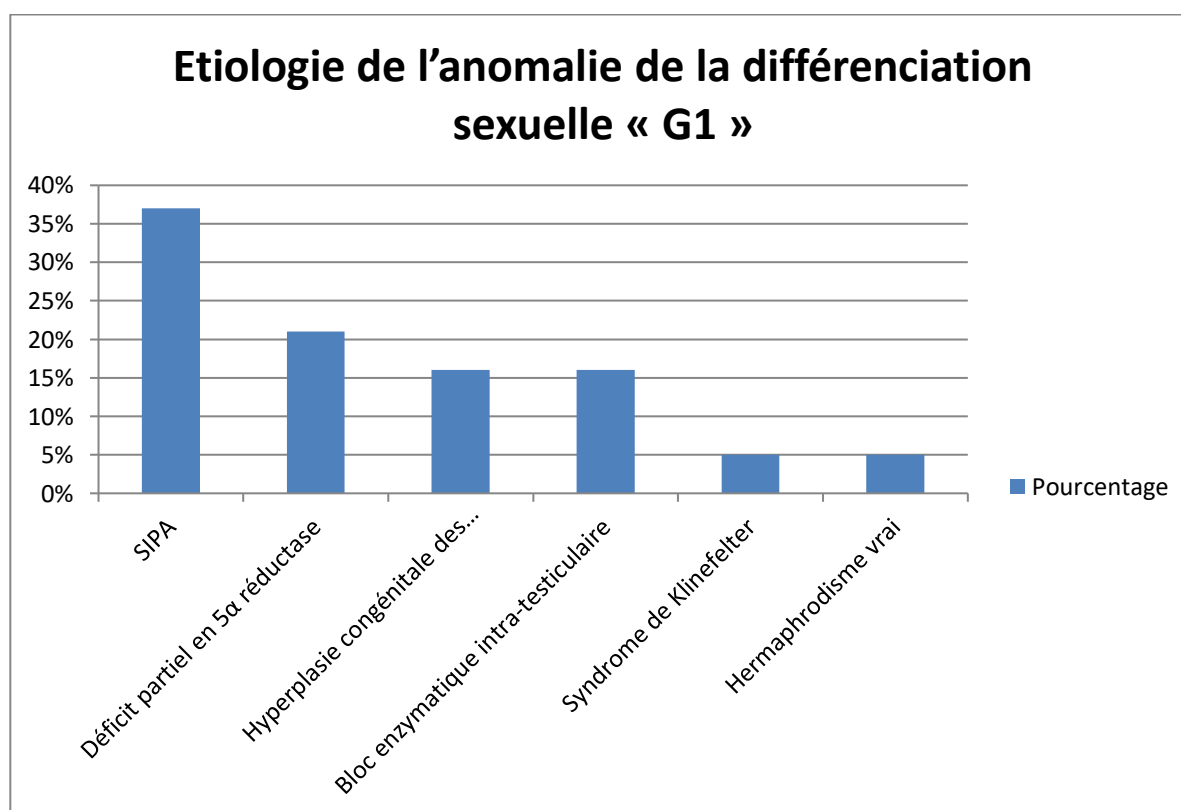


Figure 9 : Histogramme représentant la répartition de la population d'étude selon l'étiologie de l'anomalie de la différenciation sexuelle « G1 »

Dans le groupe G1 des hommes, nous avons constaté que :

- La majorité de nos patients (soit 37%) ont une ADS en rapport avec le Syndrome d'Insensibilité Partielle aux Androgènes « SIPA », par anomalie du récepteur aux androgènes ;
- Les 21% de nos patients ont une ADS en rapport avec un trouble du métabolisme de la testostérone par déficit enzymatique de l'enzyme « 5 α réductase », enzyme qui permet la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT) ;
- Aussi, 32 % ont une ADS par trouble de l'hormonosynthèse : chez la moitié d'entre eux, l'anomalie est située sur la voie des stéroïdes surrénaliens par hyperplasie congénitale des surrénales « HCS », alors que chez l'autre moitié, le déficit enzymatique est situé en intra testiculaire ;
- Un patient avait une dysgénésie Klinefelterienne et l'autre avait un hermaphrodisme vrai.

Dans le G1, les troubles de la réceptivité aux androgènes par anomalie du récepteur androgéniques à l'origine du SIPA représentent l'étiologie la plus fréquente des ADS chez le sujet masculin. Malgré la taille limitée de notre population d'étude, nos données sont comparables à celles des littératures. En effet, les anomalies du récepteur aux androgènes représentent l'étiologie la plus fréquente des « ADS XY ». Dans ces études sa prévalence est estimée à 1/20000- 60000 naissance masculine. (Chang et al, 1990)

III.4.2 Répartition de la population des femmes (G2)

(Voir annexe 2, Tableau IX)

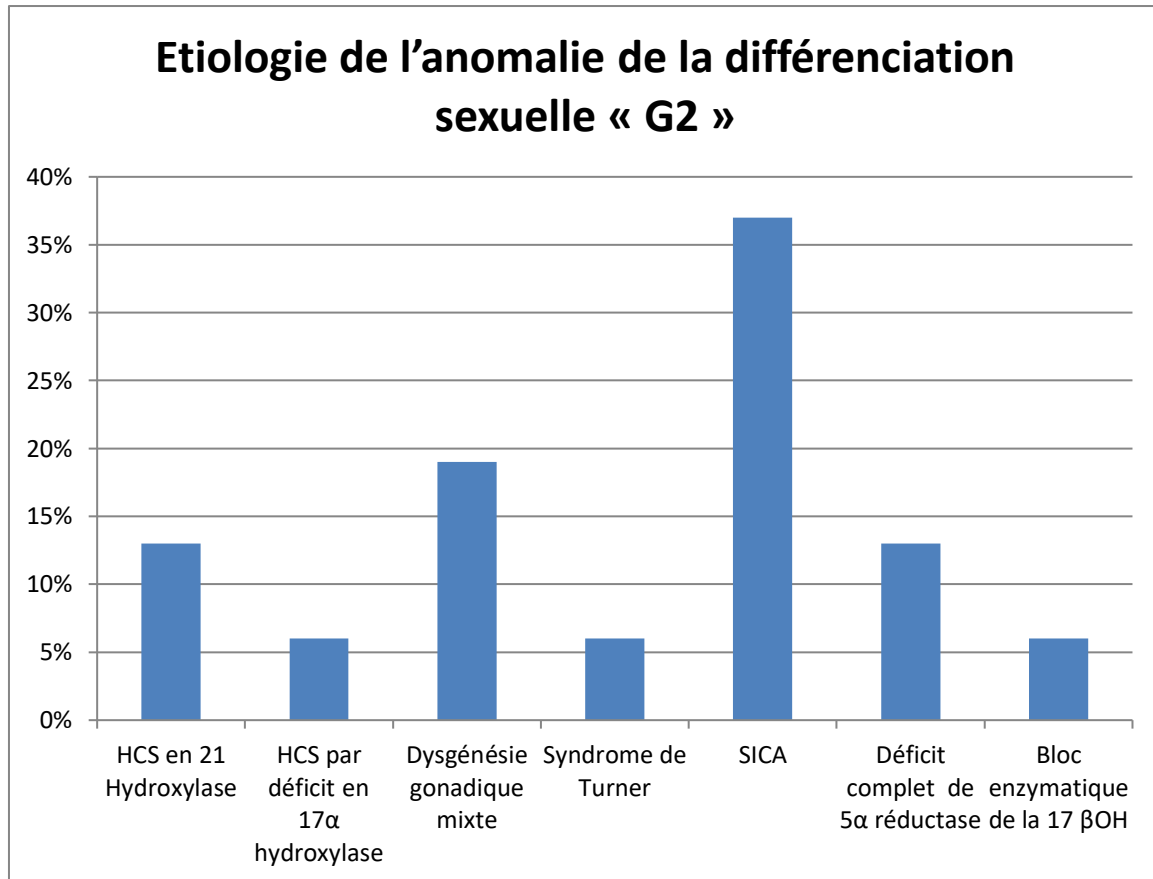


Figure 10 : Histogramme représentant la répartition de la population d'étude selon l'étiologie de l'anomalie de la différenciation sexuelle « G2 ».

Notre étude a révélé que :

- Il y a 37% de la population « G2 » qui ont une ADS en rapport avec le Syndrome d'Insensibilité Complète aux Androgène « SICA » ;
- Les 25% de la population G2 ont une ADS en rapport avec les troubles de l'hormono-synthèse (par hyperplasie congénitale des surrénales par déficit enzymatique de l'enzyme « la 21 hydroxylase » et de « la 17 α hydroxylase » et par déficit de « la 17βhydroxydeshydrogénase »).
- Aussi, 25 % ont une ADS en rapport avec une dysgénésie gonadique : Pure (syndrome de Turner 45 XO) dans un cas et Mixte (46 XY/45 XO) dans 3 cas.
- Enfin, 13 % ont une ADS en rapport avec un trouble du métabolisme de la testostérone par déficit en 5 α réductase.

Dans notre population d'étude, l'étiologie la plus fréquente des ADS chez les femmes était l'insensibilité complète aux androgènes « SICA ». Contrairement aux données de la littérature,

(Chang et al,1990) l'étiologie la plus fréquente des ADS XX est l'hyperplasie congénitale des surrénales. cette discordance peut être expliquée par les raisons suivantes :

- ✓ Le caryotype détermine le type de l'ADS XX ou XY et conditionne l'enquête étiologique ainsi que la décision thérapeutique.
- ✓ Dans les pays développés, Le diagnostic de l'ADS est fait dès la naissance par la détermination du sexe génétique et parfois même avant la naissance en pré natale sur un le caryotype fait à partir de villosité placentaire.
- ✓ Malheureusement bien qu'indispensable, nous avons constaté que la réalisation du caryotype, dans la pratique professionnelle dans nos services hospitaliers, n'est pas un examen de routine, ce qui peut faire retarder et fausser le diagnostic. Ainsi, chez les patientes avec un phénotype féminin ayant une ADS par SICA, il s'agit d'une ADS XY.

III.5 Répartition de la population d'étude selon le pronostique de la fertilité

(Voir annexe 2, Tableau X)

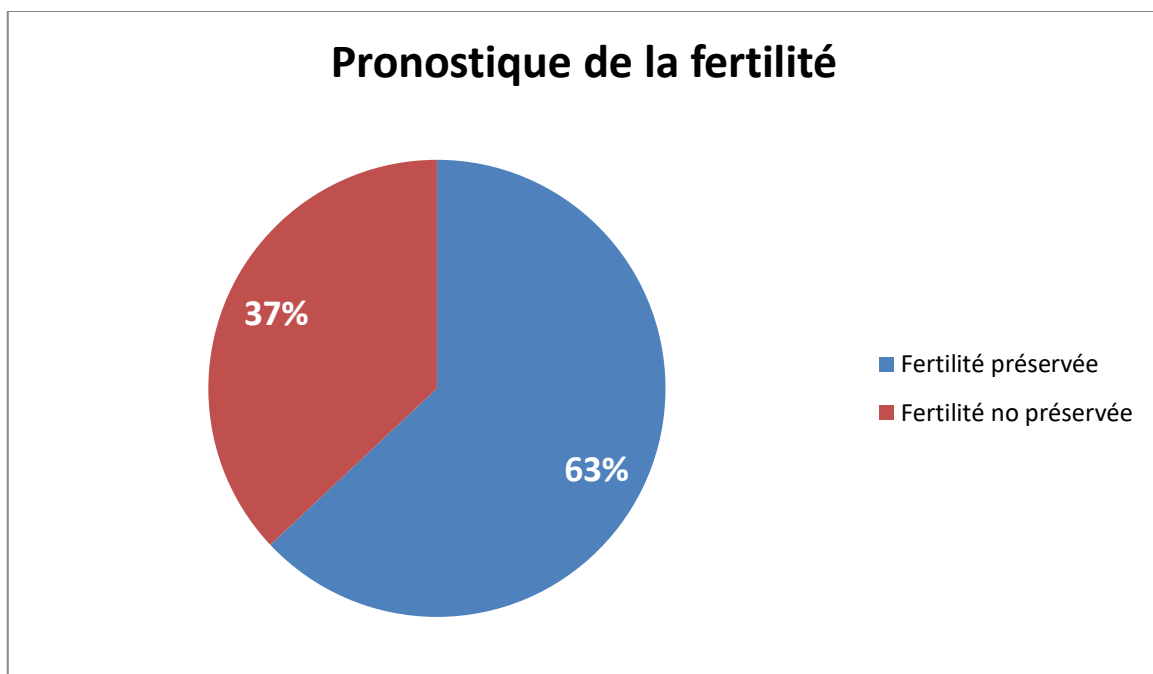


Figure 11 : Secteur représentant la répartition de la population d'étude selon le pronostique de la fertilité.

Dans notre série d'étude, 63% de nos patients ont une fertilité préservée contre 37% avec fertilité compromis. Donc, la majorité de nos patients ont eu une fertilité préservée. Toute ADS ne s'accompagne pas forcément de stérilité.

L'analyse des étiologies dans le groupe des 13 patients ayant une fertilité compromise a permis de dégager deux principales étiologies :

- ✓ La stérilité peut être directement en rapport avec la pathologie causale. C'est le cas des dysgénésies gonadiques pures de type syndromique « Turner 45 XO, Klinefelter 47 XXY » ; et non syndromique « pure 46 XY ou mixte 46XY/46XX » le cas de l'hermaphrodisme vrai.
- ✓ La fertilité peut être compromise par la décision du patient ou de ses parents. Le maintien du sexe civil en désaccord avec la gonade implique par fois la castration de celle-ci, il s'en suit une stérilité définitive. L'exemple type est celui du syndrome de l'insensibilité complète aux androgènes « SICA » dans lequel le patient de sexe génétique masculin 46 XY présente phénotype féminin non ambigu à la naissance. Ainsi les nouveau-nés sont déclarés et élevés comme fille puis femme. Le maintien du sexe civil impose la castration de la gonade masculine « testicule » ainsi que les organes génitaux internes masculins. La stérilité est alors irréversible.

Le détail des étiologies sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau II : Répartition de la population d'étude selon les étiologies.

Nombre 13	Fertilité non préservée			
	G1 :3 patients		G2 :10 patientes	
Sexe civil				
Cause	Décision du Patient/ chirurgie de castration	Liée à la pathologie	Liée à la pathologie	Décision du patient/chirurgie de castration
Anomalie	1-hyperplasie congénitale des surrénales forme virilisante « HCS » 1- Hermaphrodisme vrai « HMV »	1- Syndrome klinefelter 1-Hermaphrodisme Vrai « HMV »	1-syndrome de Turner 1- dysgénésie gonadique Testiculaire pure	5- SICA 1- 5α réductase 1- Dysgénésie gonadique Testiculaire pure 1- Déficit enzymatique intra testiculaire
Nombre de patients	2	2	2	8
Pourcentage	13%	13%	13%	63%

Dans le G1 « sexe civil masculin » :

- 2 patients ont subis une chirurgie de castration à la demande du tuteur légal, à savoir les parents. Dans les deux cas, hyperplasie congénitale des surrénales et hermaphrodisme vrai, les gonades castrées étaient des ovaires ;
 - Le patient présentant une anomalie de la différenciation sexuelle par hermaphrodisme vrai, avait subi une chirurgie de castration de l'ovaire, le testicule laissé en intra scrotal était dysgénésique.
- Chez un patient, l'infertilité est liée à l'aspect pathologique de la maladie elle-même, à savoir la dysgénésie gonadique du syndrome de klinefelter.

Dans le G2 « sexe civil féminin » :

- Chez 2 patientes, la stérilité était directement liée à l'aspect pathologique de la maladie elle-même. Il s'agissait d'une dysgénésie gonadique pure dans les deux cas. De type Turner 45 XO chez une patiente et 46 XY chez la 2^e patiente.
- 8 patientes ont subies une chirurgie de castration :
 - A la demande de la patiente chez 7 individus :
 - 5 en rapport avec le syndrome d'insensibilité complète aux androgènes « SICA » ;
 - 1 en rapport avec le déficit enzymatique de « la 5 α réductase ».
 - 1 déficit enzymatique intra testiculaire ;

Chez ces 7 patientes, les gonades castrées étaient des testicules.

- A la demande du tuteur légal, à savoir les parents chez une patiente ayant une dysgénésie gonadique pure 46 XY. La gonade castrée était un testicule.

III.6 Répartition des patients opérés selon le résultat de l'étude anatomopathologique de la gonade castrée

Parmi les 13 patients ayant une fertilité compromise, 10 patients ont été orientés vers la chirurgie. Il y a 2 patients dans le groupe des Hommes « G1 » et 8 patientes dans le groupe des femmes « G2 ». L'acte opératoire consistait en une ablation des organes génitaux internes avec castration des gonades.

Le résultat de l'étude anatomopathologique est détaillé dans les tableaux suivants :

Tableau III : Répartition de la population des hommes « G1 » selon le résultat de l'étude anatomo-pathologique de la gonade castrée.

PATHOLOGIE/nombre de patient : 2	Résulte de l'étude anatomopathologique
Hyperpalsie congénitale des surrénales « HCS » : 1	Ovaire folliculaire
hermaphrodisme vrai « HMV »:1	Testicule dysgénésique

Tableau IV : Répartition de la population des femmes « G2 » selon le résultat de l'étude anatomo-pathologique de la gonade castrée.

PATHOLOGIE/ nombre de patients : 8	Résulte de l'étude anatomopathologique
Syndrome d'insensibilité complète aux androgènes « SICA » :5	Testicule différencié
Déficit enzymatique de « la 5 α Réductase » 1 :	Testicule différencié
Déficit enzymatique intra testiculaire de « la 17 β hydroxy- deshydrogénase » :1	Testicules différenciés
Dysgénésie gonadique pure 46 XY :1	Testicules dysgénésiques, tube séminifères raréfiés, absence d'ébauche de la spermatogénèse

Conclusion

Au terme de notre étude prospective, dont le but principale était de déterminer les aspects étiologiques et pronostic de l'Anomalie de la Différenciation Sexuelle « ADS » à travers une série de 35 patients chez qui nous avons effectué une analyse des données cliniques et paracliniques a permet de dégager les spécificités suivantes :

- Une prédominance masculine, représentative que pour notre échantillon, contrairement aux données de la littérature en raison du nombre limité, et ne peux pas être extrapolé.
- La majorité des patients ont consulté au-delà de la mini puberté, et ont eu un diagnostic tardif, parfois même à l'âge adulte, contrairement aux données de la littérature où 90% des ADS sont diagnostiqués dès la naissance et durant les premiers 3 mois de vie.
- L'anomalie de la différenciation sexuelle possède des expressions cliniques phénotypique variable allant d'une ambiguïté des organes génitaux externes jusqu'au phénotype normal :
 - ✓ Chez la majorité de nos patients, l'anomalie de la différenciation sexuelle a eu expression clinique patente par une ambiguïté sexuelle au niveau des organes génitaux externes.
- Concernant les aspects étiologiques :
 - ✓ Chez les hommes, Nos données sont comparables à celles de la Littérature où l'anomalie du récepteur aux androgènes représente l'étiologie la plus fréquente des « ADS XY ».
 - ✓ Chez les femmes, l'étiologie la plus fréquente des ADS est l'insensibilité complète aux androgènes « SICA ».
 - ✓ Contrairement aux donnés de la littérature, l'étiologie la plus fréquente des ADS XX est l'hyperplasie congénitale des surrénales.
- La fertilité a été préservée chez la majorité de nos patients. Lorsqu'elle était compromise, la stérilité a été souvent la conséquence de la décision du patient ou de son tuteur légal pour maintenir le sexe civil et non pas à cause de la maladie causale.

Notre travail auprès des patients nous a fait prendre conscience que bien plus qu'un dérèglement hormonal, l'anomalie de la différenciation sexuelle est une pathologie complexe qui a une portée socioculturelle, religieuse, morale et éthique. Autant de facteurs qui influencent les circonstances diagnostiques et la décision thérapeutique.

L'enquête étiologique chez un patient présentant une anomalie de la différenciation sexuelle doit nécessairement comprendre:

- Un diagnostic précoce au moins clinique à la naissance et durant les 6 premiers mois.
- Un examen cytogénétique (caryotype classique ou FISH) pour déterminer le sexe génétique.
- Une exploration hormonale spécialisée.
- Une exploration morphologique orientée selon les données cliniques et biologiques comprenant une échographie abdominopelvienne, une IRM pelvienne, une cystogénitographie, une cœlioscopie exploratrice.

Au terme de notre travail, dans le service hospitalo-universitaire d'endocrinologie du CHU Beb El Oued, Nous avons saisie toute l'importance de la prise en charge des patients présentant une anomalie de la différenciation sexuelle au sein d'un service spécialisé dans un comité pluridisciplinaire.

En perspective, un effectif plus important nous donnerait une étude statistique plus poussée pour discuter nos résultats. Aussi, une étude anatomo-pathologique va mieux nous renseigner sur la nature de la pièce opératoire prélevée. Enfin, un dosage hormonal de FSH, LH, AMH, ACTH et DHEA afin de détecter les troubles de l'hormono-synthèse et la dysgénésie gonade.

Annexe 1
La fiche d'ADS

FICHE ANOMALIE DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE ADS

1- N° D : **Nom :** **Prénom :**

2- ADRESSE PAR :

-Pédiatre : - CRG pédiatre : - gynécologue : - urologue : - médecin général :

3- CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC DE L'ADS:

Constatée et déclarée à la naissance (carnet de santé):

- Parents : - médecin (spécialité ?) :

- Patient :

- Autres :

4- AGE AU MOMENT DE LA 1^E CONSULTATION/ L'ADS :

5- ATCD PERSONNEL :

- Mariage consanguin : - Prise de TRT durant la grossesse :

- Déshydratation à la naissance : - Autres :

6- ATCD FAMILIAUX

- Cas similaire : - infertilité : - aménorrhée : - décès par déshydratation :

7- IDENTITE CIVIL/ SEXE DECLARE :

- femme/fille - homme/garçon :

8-EXAMEN CLINIQUE

- Age :
- OGE : phénotype F /M :
- Présence de Gonade : palpable : siège :
- Stade de ADS : Prader Quigley : score de virilisation :
- CSII aire :

9-EXAMEN PARACLINIQUE MORPHOLOGIQUE

- Echographie pelvienne:

- IRM pelvienne :

10- EXAMEN PARACLINIQUE BIOLOGIQUE

- Caryotype :
- Bilan hormonal :
- *Test HCG/testo -DHT :

	Avant HCG	Après HCG
Testo		
DHT		
$\Delta 4$		
17 OH progestérone		
SDHEA		

Conclusion :

*Test SO / précurseur

Précurseurs	Avant SO	Après SO
17 OH progestérone		
Composé S		
$\Delta 4$		
SDHEA		
Ccortisol		

Conclusion :

*Test de sensibilité aux androgènes :

Conclusion :

11- DIAGNOSTIC FINAL

12- ORIENTATION PSYCHOSEXUELLE DU PATIENT

Femme :

Homme :

Bisexuelle :

Non acquise :

13- DECISION MEDICALE

- Maintenir le sexe civil : féminin ♀

masculin ♂

-déclarer le sexe civil patient (si pas encore déclaré) : femme ♀ homme ♂

- Changer le sexe civil et redéclarer le patient dans le sens: féminin ♀ masculin ♂

14- ACTES TRT :

-Réfection des OGE dans les sens masculin ♂ :

-Réfection des OGE dans le sens féminin ♀ :

-Castration des OGI féminin ♀ :

-Castration des gonades (testicules) :

15- PRONOSTIC DE LA FERTILITE

Compromise : Castration des gonades :

Castration des OGI ♀ :

Préservée:

Devenir/orientation du patient :

Génétique :

Identité civil :

fertilité :

16- TRT MEDICALHORMONOTHERAPIE

- CTC :

- Androgénothérapie (testo/androtardyl) :

-oestroprogestatif :

Annexe 2

Tableaux

Tableau V : Répartition de la population d'étude selon le sexe civil.

Total de la population	HOMMES	FEMMES
35	19	16
Pourcentage	54%	46%

Tableau VI : Répartition de la population d'étude selon les classes d'âge au moment du diagnostique.

Age Effectifs	[0-6mois]	[7mois-2ans]	[3-5ans]	[6-12ans]	[13-18ans]	[19-24ans]	>25
35	6	6	5	5	3	7	3
Pourcentage	17%	17%	14%	14%	9%	20%	9%

Tableau VII : Répartition de la population d'étude selon l'existence d'ambigüité sexuelle à l'examen clinique.

Total de patients	Présence d'ambigüité sexuelle	Absence d'ambigüité sexuelle
35	29	6
Pourcentage	83%	17%

Tableau VIII : Répartition de la population d'étude selon l'étiologie de l'anomalie de la différenciation sexuelle « G1 »

G1	SIPA	Déficit partiel en 5 α réductase	Hyperplasie congénitale des surrénales « HCS » par bloc 21 ase	Bloc enzymatique intra-testiculaire	Syndrome de Klinefelter	Hermaphrodisme vrai
19	7	4	3	3	1	1
100%	37%	21%	16%	16%	5%	5%

Tableau IX : Répartition de la population d'étude selon l'étiologie de l'anomalie de la différenciation sexuelle « G2 »

<u>G2</u>	<u>HCS en 21 Hydroxylase</u>	<u>HCS par déficit en 17α hydroxylase</u>	<u>Dysgénésie gonadique mixte</u>	<u>Syndrome de Turner</u>	<u>SICA</u>	<u>Déficit complet de 5α réductase</u>	<u>Bloc enzymatique de la 17 βOH</u>
16	2	1	3	1	6	2	1
100%	13%	6%	19%	6%	37%	13%	6%

Tableau X : Répartition de la population d'étude selon le pronostic de la fertilité.

	Fertilité préservée	Fertilité non préservée
Nombre de patients	22	13
Pourcentage	63%	37%

Références bibliographiques

-
- Ahmed SF, Cheng A, Dovey L, Hawkins JR, Martin H, Rowland J, et al. 2000.** *Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome.* s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85:658-65.
- Battiloro E, Angeletti B, Tozzi MC, Bruni L, Tondini S, Vignetti P, et al. 1997.** *A novel double nucleotide substitution in the HMG box of the SRY gene associated with Swyer syndrome.* s.l. : Hum Genet, 1997. 100:585-7.
- Baumstark A, Barbi G, Djalali M, Geerkens C, Mitulla B, Mattfeldt T, et al. 1996.** *Xp-duplications with and without sex reversal.* s.l. : Hum Genet, 1996. 97:79-86.
- Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH, Taylor A, Griffiths BL, Goodfellow PN, et al. 1990.** *Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor.* s.l. : Nature, 1990. 348:448-50.
- Biason-Lauber A, Chaboissier M-C. sept 2015.** *Ovarian development and disease: The known and the unexpected.* s.l. : Semin Cell Dev Biol, sept 2015. 45: 59-67.
- Biason-Lauber A. 2010.** *Control of sex development.* s.l. : Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2010. 24:163-86.
- BL, Therrell. 2001.** *Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia.* North Am : Endocrinol Metab Clin, 2001. 30:15-30.
- Bose HS, Sugawara T, Strauss 3rd JF, Miller WL. 1996.** *The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia.* s.l. : N Engl J Med, 1996. 335:1870-8.
- Bouvattier C, Mignot B, Lefevre H, Morel Y, Bougnères P. 2006.** *Impaired sexual activity in male adults with partial androgen insensitivity.* s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91:3310-5.
- Bowles J, Koopman P. juin 2010.** *Sex determination in mammalian germ cells: extrinsic versus intrinsic factors.* s.l. : Reprod Camb Engl, juin 2010. 139(6): 943-58.
- Brown TR, Lubahn DB, Wilson EM, Joseph DR, French FS, Migeon CJ. 1988.** *Deletion of the steroid-binding domain of the human androgen receptor gene in one family with complete androgen insensitivity syndrome: Evidence for further genetic heterogeneity in this syndrome.* USA : Proc Natl Acad Sci, 1988. 85:8151-5.
-

- Catherine pienkowski, maithé tauber. 2009.** *Syndrome de turner*. Paris : s.n., 2009.
- Chang HJ, Clark RD, Bachman H. 1990.** *The phenotype of 45,X/46,XY mosaicism: An analysis of 92 prenatally diagnosed cases*. s.l. : Am J Hum Genet, 1990. 46:156-67.
- Dupont B, Oberfield SE, Smithwick EM, Lee TD, Levine LS. 1977.** *Close genetic linkage between HLA and congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency)*. s.l. : Lancet, 1977. 2:1309-12.
- Fitness J, Dixit N, Webster D, Torresani T, Pergolizzi R, Speiser PW, et al. 1999.** *Genotyping of CYP21, linked chromosome 6p markers, and a sex-specific gene in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia*. s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 1999. 84:960-6.
- Forest MG, Tardy V, Nicolino M, David M, Morel Y. 2005.** *21-hydroxylase deficiency: an exemplary model of the contribution of molecular biology in the understanding and management of the disease*. Paris : Ann Endocrinol, 2005. 66:225-32.
- Genetic control of gonadal sex determination and developmen.* **Stévant I, Nef S. May 2019.** 5, s.l. : Trends in Genetics, May 2019, Vol. 35.
- Jordan BK, Shen JH, Olaso R, Ingraham HA, Vilain E. 2003.** *Wnt4 overexpression disrupts normal testicular vasculature and inhibits testosterone synthesis by repressing steroidogenic factor 1/beta-catenin synergy*. USA : Proc Natl Acad Sci, 2003. 100:10866-71.
- Katz MD, Kligman I, Cai LQ, Zhu YS, Fratianni CM, Zervoudakis I, et al. 1997.** *Paternity by intrauterine insemination with sperm from a man with 5alpha-reductase-2 deficiency*. s.l. : N Engl J Med, 1997. 336:994-7.
- Koopman.P. 2016.** *The curious world of gonadal development in mammals*. s.l. : Curr Top Dev Biol, 2016. 116:537-45.
- Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, Maeda M, Pelletier J, Housman D, et al. 27 août 1993.** *WT-1 is required for early kidney development*. s.l. : Cell, 27 août 1993. 74(4): 679-91.
- Kwok C, Goodfellow PN, Hawkins JR. 1996.** *Evidence to exclude SOX9 as a candidate gene for XY sex reversal without skeletal malformation*. s.l. : J Med Genet, 1996. 33:800-1.
- . **1996.** *Evidence to exclude SOX9 asa candidate gene for XY sex reversal without skeletal malformation*. s.l. : J Med Genet, 1996. 33:800-1.

Lourenço D, Brauner R, Lin L, De Perdigo A, Weryha G, Muresan M, et al. 19 mars 2009. *Mutations in NR5A1 associated with ovarian insufficiency.* s.l. : N Engl J Med, 19 mars 2009.

Luo X, Ikeda Y, Parker KL. 20 mai 1994. *A cell-specific nuclear receptor is essential for adrenal and gonadal development and sexual.* s.l. : Cell, 20 mai 1994. 77(4): 481-90.

Mallet D, Bretones P, Michel-Calemard L, Dijoud F, David M, Morel Y. 2004. *Gonadal dysgenesis without adrenal insufficiency in a 46,XY patient heterozygous for the nonsense C16X mutation: a case of SF1 haploinsufficiency.* s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89:4829-32.

McPhaul MJ, Griffin JE. 1999. *Male pseudohermaphroditism caused by mutations of the human androgen receptor.* s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 1999. 84:3435-41.

Minto C, Liao KL, Conway GS, Creighton SM. 2002. *Sexual function in women with complete androgen insensitivity.* s.l. : Fertil Steril, 2002. 80:157-64.

others, L martinerie and. 2012. *European journal of endocrinology.* 2012.

Ounap K, Uibo O, Zordania R, Kiho L, Ilus T, Oiglane-Shlik E, et al. 2004. *Three patients with 9p deletions including DMRT1 and DMRT2: a girl with XY complement, bilateral ovotestes, and extreme growth retardation, and two XX females with normal pubertal development.* s.l. : Am J Med Genet, 2004.

Peterson RE, Imperato-McGinley J, Gautier T, Sturla E. 1977. *Male pseudohermaphroditism due to steroid 5 -reductase deficiency.* s.l. : AmJ Med, 1977. 62:170-91.

Pivnick EK, Watchel S, Woods D, Simpson JL, Bishop CE. 1992. *Mutations in the conserved domain of SRY are uncommon in XY gonadal dysgenesis.* s.l. : Hum Genet, 1992. 90:308-10.

Rhéaume E, Simard J, Morel Y, Mebarki F, Zachmann M, Forest MG, et al. 1992. *Congenital adrenal hyperplasia due to a homozygous nonsense mutation in the type II 3 - hydroxysteroid dehydrogenase gene.* s.l. : Nat Genet, 1992. 1:239-45.

Rohmer V, Barbot N, Bertrand P, Nahoul K, Bigorgne JC, Forest MG. 1990. *A case of male pseudohermaphroditism due to 17-hydroxylase deficiency and hormonal profiles in the nuclear family.* s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 1990. 71:523-9.

Royer-Pokora B, Beier M, Henzler M, Alam R, Schumacher V, Weirich A, et al. 2004. . *Twenty-four new cases of WT1 germline mutations and review of the literature: genotype/phenotype correlations for Wilms tumor development.* s.l. : Am J Med Genet A, 2004. 127:249-57.

Saez JM, De Peretti E, Morera AM, David M, Bertrand J. *Familial male hermaphroditism with gynaecomastia due to a testicular 17-ketosteroid reductase defect. Studies in vivo.* s.l. : J Clin Endocrinol Metab. 32: 604-10.

Sultan. 1994. *Andrologie.* 1994. 283-287.

Telvi L, Lebbar A, Del Pino O, Barbet JP, Chaussain JL. 1999. *45,X/46,XY mosaicism: Report of 27 cases.* s.l. : Pediatrics, 1999. 104:304-8.

Vainio S, Heikkila M, Kispert A, Chin N, McMahon HP. 1999. *Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling.* s.l. : Nature, 1999. 397:405-9.

Yanase T, Simpson ER, Waterman MR. 1991. *17-Hydroxylase/17,20-lyase deficiency: From clinical investigation to molecular definition.* s.l. : Endocr Rev, 1991. 12:91-108.