

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

**La prise en charge d'un cas d'ambiguïté sexuelle et leur effets
sur la fertilité suivis au niveau de l'hôpital**

Mohamed Lamine Debaghine

soutenance prévu le 14/07/2021

présenté par :

BOULASNAME Nedjma Fella

YAHATENE Malika

Devant le jury:

Mme BENAZZOUZ Maître de conférences A U.S.D. Blida 1 Examinatrice

Mme CHAICHI Maître Assistante A U.S.D. Blida 1 Présedente

Mme SAYAD. Maître de conférences B U.S.D. Blida 1 Promotrice

Dr RABAHI F. Maître Assistante Hôpital Bab-El-Oued Co-promoteur

Promotion 2020/2021

REMERCIEMENTS

En tout premier lieu, nous remercions le bon **Dieu**, tout puissant, de nous avoir donné la force **pour** survivre, ainsi que l'audace **pour** dépasser toutes les difficultés. Permis de mener à bien ce travail. **Pour** avoir bien voulu juger ce travail. Au nom du **Dieu** le clément et le miséricordieux louange à ALLAH le tout puissant.

Nous voulons exprimer par ces quelques lignes de remerciements notre gratitude envers tous ceux en qui par leur présence, leur soutien, leur disponibilité et leurs conseils, nous avons eu le courage d'accomplir ce projet.

Nous commençons par remercier 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 votre disponibilité, de vos encouragements et de 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. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance.

Nous remercions également le Dr **RABAHI F.**, chirurgien Urologue au service d'urologie de l'hôpital Bab El Oued, d'avoir accepté d'être notre co-promoteur. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance, votre simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis et votre disponibilité.

Nous exprimons toute notre gratitude à Mme **BENAZZOUCHE F.**, Maître de conférences A à l'université Blida 1, pour accepter d'examiner notre travail. Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence. Veuillez trouver ici, Maître, l'expression de nos sincères remerciements.

Nous tenons à remercier Mme **CHAICHI W.**, Maître Assistante A à l'Université Blida 1, Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence.. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect

Nos remerciements s'adressent aussi au professeur **N. DJENNAN** chef du laboratoire d'anatomo-pathologique de l'hôpital Bab El Oued pour son humilité et sa gentillesse et son soutien et ses orientations .

Nous adressons nos sincères remerciements Docteur **M.BENHMED.**, du service anatomo-pathologique à l'hôpital de Bab El Oued. pour l'intérêt qu'elle a porté à notre travail, pour sa disponibilité, son aide précieuse.

Nous exprimons notre gratitude à **D. DERKAOUI.**, et **N. LEKLOU.**, du service anatomo-pathologique qui nous ont aidés dans notre travail .

Nous remercions également Dr **M. ZEBBAR.**, pour son aimable accueil et pour sa disponibilité et son aide précieuse.

Nous remercions également Dr **A.BENALI**, sa disponibilité et son aide précieuse et pour avoir accepté de fournir des explications qui nous ont aidée dans notre travail.

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.

Dédicace

« 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 source de ma fierté, « mon père », merci pour la pais le soutient et la tendresse dont j'avais besoin Tout au long de mon parcours

« 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 petits 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 me protège

Une spéciale dédicace

« A tous les hermaphrodites du monde, d'Afrique et surtout d'Algérie »

BOULASNAM Nedjma Fella

Dédicace

A mes parents et mon frère, pour leur soutien et leur aide précieuse tout au long de mon cursus, et pour leur affection tout au long de ma vie.

A mes proches qui ont participé, par leur soutien moral à l'élaboration de ce travail .

A mes amies , pour leur aide et leur soutien moral .

MALIKA

Résumé

L'ambiguïté sexuelle est définie cliniquement par l'observation d'organes génitaux externes anormaux. Le mot « ambiguïté sexuelle » a été remplacé par les anomalies de la différenciation sexuelle (ADS), pour tenir compte du ressenti des patients. Notre objectif est d'identifier le sexe du patient et de le corriger selon leur caryotype et l'orientation psychique du patient, et de retracer la cause principale de ce désordre en réalisant plusieurs techniques médicales. Nous avons donc effectué une étude sur un cas diagnostiqué au niveau du service d'endocrinologie de l'hôpital de Bab-El-Oued où le suivi du dossier a été réalisé (étude clinique, dosages hormonal, caryotype, échographie...etc.).Après chirurgie, nous avons effectué une étude anatomo-pathologique pour confirmer le type d'ambiguïté sexuelle causant une déformation sexuelle, et chercher la conséquence sur la fertilité du patient.

Nous avons donc un cas de 46 XYADS, qui a été colligé au service d'urologie du CHU de BAB-EL-OUED. De morphotype masculin, scrotum pigmenté et plissé, les bourses sont vides avec une azoospermie, un micro pénis sans hypospadias avec présence d'érection matinale. Les caractères sexuels secondaires sont présents, de structures génitales de type féminin avec des images correspondant à un utérus. L'utérus surmonte une image d'allure prostatique et une cryptorchidie. Le dosage hormonal révèle montre une élévation de la LH et FSH avec un hypogonadisme hypergonadotrope, un AMH indétectable. Il s'agit d'un cas rare du syndrome de la persistance des canaux de Müller, un cas rare d'hermaphrodismes. L'étude anatomopathologique a confirmé le diagnostique et a révélé la présence d'un parenchyme testiculaire hémorragique dont les tubes séminifères présentent une membrane basale hyalinisée et dont l'interstitium est le siège d'une hyperplasie des cellules de leidig. Le parenchyme testiculaire est coiffé d'une collerette de stroma ovarien. Le véritable hermaphrodisme est caractérisé par la présence de tissu testiculaire et ovarien et c'est la raison pour laquelle le patient avait une ovo-testis.

Mots clés : L'ambiguïté sexuelle, anomalies de la différenciation (ADS), Caryotype, azoospermie, micropénis, hermaphrodisme.

Abstract

Sexual ambiguity is clinically defined by the observation of abnormal external genitalia. The term "sexual ambiguity" has been replaced by "Disorder of Sex Development" (DSD) to reflect the patients' feelings. Our goal is to identify the patient's sex and correct it according to their karyotype and the patient's psychic orientation, and to trace the main cause of this disorder by performing several medical techniques. We have therefore carried out a study on a case diagnosed at the level of the endocrinology department of the Bab-El-Oued hospital where the follow-up of the case was carried out (clinical study, hormonal dosages, karyotype, ultrasound....etc). After surgery, we performed an anatomo-pathological study to confirm the type of sexual ambiguity causing a sexual deformity, and to look for the consequence on the fertility of the patient.

We have a case of 46 XY DSD, which was collected in the urology department of the CHU of BAB-EL-OUED. Male morphotype, pigmented and wrinkled scrotum, empty bursa with azoospermia, micropenis without hypospadias with presence of morning erection. Secondary sexual characteristics are present, of female-like genital structures with images corresponding to a uterus. The L'uterus overcomes a prostatic-like image and cryptorchidism. Hormone assay reveals elevated LH and FSH with hypergonadotropic hypogonadism, undetectable AMH. Thus, this is a rare case of Muller's canal persistence syndrome, a rare case of hermaphroditism. Anatomopathologic study confirmed the diagnosis and revealed a hemorrhagic testicular parenchyma with hyalinized basement membrane in the seminiferous tubules and a leydig cell hyperplasia in the interstitium. The testicular parenchyma is capped with a collar of ovarian stroma. True hermaphroditism is characterized by the presence of both testicular and ovarian tissue and is the reason the patient had ovo-testis.

Key words: Sexual ambiguity, Disorder of Sex Development (DSD), Karyotype, azoospermia, micropenis, hermaphroditism.

ملخص

يتم التعرف على الغموض الجنسي السريري من خلال ملاحظة الأعضاء التناسلية الخارجية الغير طبيعية لقد تم استبدال كلمة الغموض الجنسي باضطراب التمايز الجنسي وذلك لمراعاة الحالة النفسية للمريض هدفنا هو التعرف على جنس المرض وتصحيحه حسب نمطه النووي والتوجه النفسي للمريض وبذلك التتبع الرئيسي لهذا الاضطراب من خلال تنفيذ عدة تقنيات طبية لذلك قمنا بدراسة حالة تم تشخيصها في قسم الغدد الصماء في مستشفى باب الواد حيث تمت متابعة الملف (الدراسة السريرية الفحوصات الهرمونية النمط النووي الموجات فوق صوتية .. الخ) بعد الجراحة أجرينا دراسة تشريحية مرضية للتأكد من نوع الغموض الجنسي المسبب لهذا التشوه والبحث عن عواقب ذلك على خصوبة المريض.

لذلك كان لدينا حالة والتي تم جمعها في قسم المسالك البولية بالمستشفى الجامعي ل باب الواد ذو شكل جسدي ذكوري لديه كيس صفن المصطبغ المتجدد جراب فارغ مع فقد النطاف وقضيب صغير بدون الاحليل التحتي ووجود الانتصاب الصباحي الخصائص الجنسية الثانوية موجودة هياكل تناسلية من النوع الأنثوي مع صور للرحم يحتوي الرحم على صور شبيهة بالبروستاتة

يكشف الفحص الهرموني عن ارتفاع في بعض الهرمونات و حدوث طفرة وراثية في الهرمون الذي يمنع تشكل الرحم

اثبتت الدراسة التشريحية على نوع هذا التخنت وذلك لموجود خلايا المبيض والخصيتين في ان واحد وفي نفس الغدة وهذا الاخير هو سبب اصابة المريض بالخصية المبيضة

الكلمات المفتاحية: الغموض الجنسي ، اضطراب النمو الجنسي ، النمط النووي ، فقد النطاف ، القضيب الصغير ، الخنثة

،

SOMMAIRE

Introduction	1
Chapitre I :Rappels Bibliographies	3
I.1. Le développement embryonnaire de l'appareil reproducteur	3
I.1.1. Les étapes de la différenciation sexuelle normale	3
I.1.1.1.Le sexe génétique	3
I.1.1.2. le sexe gonadique	5
I.1.1.2.1. Sécrétion hormonale	7
a.Hormone antimüllérienne (AMH)	7
b. Testostérone	8
I.2. Définition des ADS	10
I.3. les formes cliniques des états intersexués	11
I.3.1.ADS 46,XY	11
I.3.1.1. Ovotesticulaire ADS	11
I.3.1.2.Dysgénésie gonadique 46,XY complète ou pure.....	12
I.3.1.3.Déficit en 5 α -réductase	13
I.3.1.4. Insensibilité aux androgènes	13
a . L'insensibilité partielle aux androgènes	14
b. la forme complète de l'insensibilité aux androgènes	15
I.3.1.5.Syndrome du canal müllérien persistant	15
I.3.2.ADS chromosomique	17
I.3.2.1.Le syndrome de Klinefelter (KS)	17
I.3.2.2. Dysgénésie gonadique mixte	17
I.3.3- 46 XX ADS	17
I.3.3.1.Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS)	17
I.3.3.2. 46 XX testicules ADS	19
I.4. Diagnostic	20
I.4.1. Anamnèse et examen physique	20
I.4.2.Explorations complémentaires de 1er niveau	21
I.4.3. Explorations complémentaires de 2e niveau	22
I.5.La prise en charge thérapeutique	23
I.5.1.Traitement médical	23
I.5.2. La chirurgie	23

I.5.2.a.Traitement chirurgical de Syndrome du canal müllérien persistant.....	24
I.5.2.b.Traitement de SIPA	24
I.5.2.c.Traitement de SCIA	24
I.5.3.Aperçu de la thérapie de remplacement de la testostérone et des thérapies combinées :	25
I.5.4. Pistes expérimentales prometteuses pour la fertilité chez le patient atteint du syndrome de Klinefelter.....	26
Chapitre II : Matériels et Méthodes	27
II.1.1.Examen clinique	27
II.1.2. Examen complémentaire	27
a.Spécifique.....	27
b.Non spécifique	28
II.1.3. Diagnostic.....	28
II.1.3.1. Antécédents	28
II.1.3.2. Histoire de la maladie	28
II.2. Méthode d'étude	28
II.2.1.Matériel biologique et non biologique	
II.2.2.Méthode de dosage hormonal	28
II.2.2.1.Prélèvement sanguins	28
II.2.2.2.Technique de dosage hormonale	29
II.2.2.2.1.principe de immuno- analyse	29
II.2.2.2.2.le dosage de LH, FSH, AMH	29
II.2.2.2.3.le dosage de estradiol	30
II.2.2.2.4. Le dosage de téstostérone	31
II.2.2.2.5.la réalisation de test	31
II.2.2.2.6. Le dosage hormonale de 17 OHP.....	32
II.2.2.2.7. La réalisation de test	33
II.2.3. Étude anatomopathologique	33
II.2.3.1. La technique histochimique :	33
II.2.3.1.1.La fixation	33
II.2.3.1.3. La circulation.....	33
II.2.3.1.4.L'enrobage	34
II.2.3.1.5.La microtomie	34
II.2.3.1.6.L'étalement.....	34

II.2.3.1.7.Séchage des lames	34
II.2.3.1.8.La coloration	34
II.2.3.1.9.Montage.....	34
II.2.3.1.10.Lecture et interprétation	34
II.2.3.2. Etude immunohistochimique (I.H.C)	34
a. Le principe	34
b.Protocole expérimentale	35
b.1. Prétraitement	35
b.2. Immun-réaction	35
B.3.les marqueurs tumoraux	36
Chapitre III : Resultats et discussion	41
III.2. Examen para-clinique	41
III.2.1.caryotype.....	41
III.2.2. spermogramme.....	41
III.2.3.Spermoculture	41
III.2.4.imagrie	41
III.3.Le dosage hormonal	42
III.4.Bilan lipidique.....	43
III.5.Marqueur tumoraux	43
III.6. L'étude anatomo- pathologique	44
III.7. L'étude immuno-histochimie	48
discussion	52
Conclusion.....	58
Annexe 1	59
Annexes 2	65
Références	68

LA LISTE DES ABREVIATIONS

17 OHP : 17 Hydroxy-progestérone.

AMH : hormone anti müllérienne.

AMHR2 : anti- mullerien hormone receptor type 2 .

Ac : Anticorps.

ACE : Antigène carcino-embryonnaire .

ADNc : acide désoxyribonucléique complémentaire.

AFP :Alpha-foetoprotéine.

Ag : Antigène.

Ags : antigène spécifique.

AR : Récepteur des Androgènes.

ELISA : Enzyme- linked immunosorbent assay .

ELFA : enzyme linked fluorecent assay .

.IRM : imagerie par résonance manétique .

IVF : in vitro fertilisation.

OGE : organe génitaux externes .

OGI : organe génitaux internes..

OTADS : Ovotesticulaire ADS .

HE : Hemateine eosine .

HPR : Horseraddish Peroxydase.

HCL : L'hyperplasie à cellules de Leydig .

HCG : hormone chorionic gonadotropin..

HCS : hyperplasie congénitale des surrénales .

HDL : high density lipoproteins.

HSD3B2 :Hydroxy-Delta-5-Steroid Dehydrogenase, 3 Beta- And Steroid Delta-Isomerase 2.

KS : Syndrome de Klinefelter .

LH : luteinising hormone .

LHR :luteinising hormone Récepteur.

LCT : tumeurs à cellules de Leydig.

LDL : low density lipoproteins.

Micro TESE : Microsurgical testicular sperm extraction.

NAN3 : Azouture de soduim .

Natesto TM : testostérone nasale .

PSA : prostate-specific antigen.

WT1 :wilms tumor 1.

BMI : bodymass index .

BPS : phosphate-buffered salin .

BSA : bovine serum albumin .

Btm/mn : battement par min .

CMIA : chimiluminescence microparticle immuno assay.

CG : chorionic gonadotropin.

CYP21A2 : cytochrome P 450 family21 subfamily A member 2 .

DAB : 3,3 diaminobenzidine tétrahydrochloride.

DAX1: dosage sensitive sex reversal adrenal.

DHEA : déhydroépiandrosterone .

DHEA SO4 : dehydroepiandrosterone sulfatate .

DGM : dysgénésie gonadique mixte.

DSD : disordre of sex development .

ADS : Anomalies de la différenciation sexuelle

DSS :dose sensitive sex reversal.

Fc : fréquence cardiaque.

FSH : hormone folliculo- stimulante .

ROSI : Round spermatid injection.

RFID : radio frequency identification .

SIPA : L'insensibilité partielle aux androgènes.

SOX9 :SRY- box transcription factor 9.

SMDP : syndrome de canal mullerien persistant .

SCIA : l'insensibilité complète aux androgènes.

SF1 :steroidogenic factor 1.

SRD5A2 : stéroïde 5 alpha réductase 2 .

SRY : sex determining region of Y chromosome .

TA : tension artérielle

TDM: tomodensitométrie .

TGC : tumeurs cellules germinales.

TGFb : transforming growth factor beta .

TRT : traitement de remontage de testostéron

LA LISTE DES FIGURES

Figure 1: Étapes et gènes de la différenciation sexuelle.	4
Figure 2: Physiologie du développement gonadique	6
Figure 3: A- Gènes et voies de signalisation nécessaires à la détermination et à la différenciation gonadique.....	7
Figure 4: Facteurs hormonaux contrôlant la différenciation sexuelle	8
Figure 5: Développement des organes génitaux externes féminins et masculins à partir du stade indifférencié du tubercule génital et du sinus urogénital, A. Stade indifférencié, B. Organes génitaux externes féminins, Organes génitaux externes masculins .	9
Figure 6: Caryotype des lymphocytes périphériques de patient.....	12
Figure 7: Pseudo-utérus réséqués et tissus ovaires	12
Figure 8: Dysgénésie gonadique complète (inversion sexuelle 46, XY)	13
Figure 9: DSD 46, XY - hypospadias sévère dans une insensibilité partielle aux androgènes.	14
Figure 10: DSD diagnostiqué à la naissance avec OGE atypique (Gonades en position inguinales)	15
Figure 11 : excision de l'utérus avec trompes de Fallope et du testicule droit atrophié.....	16
Figure 12: Clitoromégalie avant l'opération	18
Figure 13: Clitoroplastie.....	18
Figure 14: Organes génitaux après la procédure chirurgicale	19
Figure 15: classification de PRADER.....	21
Figure 16: Algorithme de diagnostic chez les patients atteints de DSD 46, XY.....	22
Figure 17: Gestion du syndrome de Klinefelter pour la préservation de la fertilité.....	26
Figure 19: Coupe histologique d'un ovotestis Grossissement 40x (photo original, 2021)	45
Figure 18: la pièce opératoire castrée du patient correspond à l'utérus et leurs annexes (photo original, 2021).	44
Figure 20: Coupe histologique montre les lobules tumoraux « gonadoblastome » après coloration Hémateine éosine Grossissement 40x (photo originale, 2021).....	46
Figure 21: Coupe histologique montre les différentes cellules après coloration Hémateine éosine Grossissement 100x (photo originale, 2021).....	46
Figure 22: Coupe histologique montre les cellules tumorales et les sécrétions après coloration Hémateine éosine Grossissement 40x (photo originale, 2021)	47

Figure 23: Coupe histologique montre les figures mitotiques après coloration Hémateine éosine Grossissement 40x (photo originale, 2021).....	47
Figure 24: Coupe histologique montre les cellules tumorales et les cellules inflammatoires après coloration Hémateine éosine Grossissement 40x (photo originale, 2021).	48
Figure 25: Identification par réaction immunohistochimique avec un anti CD117,des cellules séminomateuse (Grossissement 40 x) (photo originl, 2021).....	49
Figure 26: Identification par réaction immunohistochimique avec un anti α inhibine ,des petites cellules tumorales de cordons sexuel (Grossissement 40 x)(photo originl, 2021)	49
Figure 27 : Identification par réaction immunohistochimique avec un anti PLAP de la membrane et le cytoplasme des grandes cellules tumorales (Grossissement 40 x) (photo originl, 2021).....	50
Figure 28 : Identification par réaction immunohistochimique avec un anti Calrétinine de quelque rare cellules tumorales (Grossissement 40 x) (photo originl, 2021).....	50
Figure 29 : Évaluation histologique de la gonade droite : Tissu gonadique transitionnel à 400 x grossissement. La partie ovarienne est représentée par les follicules primaires, le corps jaune, et un stroma abondant. La portion testiculaire était adjacente à la portion ovarienne, et elle contenait plusieurs tubules séminifères avec des cellules de Sertoli et quelques cellules de Leydig (Z.V. Bruno et <i>al.</i> , 2020).....	55
Figure 30 : Description schématique des méthodes ELISA, sandwich (C) et compétitive (D).	65
Figure 31 : Schéma présentant le principe de la technique d'immunohistochimie (IHC) (Anonyme 1).	66

LA LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Développement des organes génital externes mâles et femelles	9
Tableau III : Classification des ADS	10
Tableau III : l'aspect clinique de l ADS ovotéstuculaire	11
Tableau IV : l'aspect biologique, Rapport d'analyse des hormones. Testé par CMIA, Testé par ELISA	11
Tableau V : L'aspect clinique, biologique de l' Insensibilité aux androgè.....	14
Tableau VI : l'aspect clinique de syndrome du canal müllérien persistant.	16
Tableau VII : l'aspect après chirurgical de syndrome du canal müllérien persistant.	16
Tableau VIII : L'aspect clinique, biologique et échographique de HCS.	17
Tableau IX : Profil clinique d'un patients diagnostiqué avec OT-ADS	19
Tableau XI : les résultats de dosage hormonal.	42
Tableau XII : les résultats de bilan lipidique.	43
Tableau XIII : les résultats de dosage des marqueurs tumoraux.	43
Tableau XV : Les composants du kit de 17 -OH progestérone.....	67

Introduction

Les ambiguïtés sexuelles sont dues à une anomalie de la différenciation sexuelle (ADS), aboutissant à une discordance entre les organes génitaux internes, externes, et les caractères sexuels secondaires. (Diallo, 2008). La différenciation sexuelle au cours de la vie fœtale implique une série de processus dans l'organisme. des processus dans la détermination et la régulation desquels interviennent de nombreux gènes, protéines et hormones (Fernández et al., 2018). La prise en charge d'une ambiguïté sexuelle est une urgence médicale, sociale et psychologique. Des progrès importants, notamment en biologie moléculaire, ont permis de mieux appréhender la physiopathologie de ces anomalies et d'apporter des outils diagnostiques indispensables au bilan ktiologique rapide et précis. Celui-ci est une étape indispensable pour le choix du sexe civil qui ne peut se faire que dans le cadre d'une collaboration multidisciplinaire (endocrinologue pédiatre, chirurgien, radiologue, biologiste, cytogénéticien et histologiste) (CH SULTAN, 2001).

Trouble ovo-testiculaire du développement sexuel (ADS- OT), anciennement connu sous le nom de véritable hermaphrodisme, est le trouble le plus rare du développement sexuel chez l'homme et a une incidence inférieure à 1 sur 20 000. Il se caractérise par la présence de tissu testiculaire avec des tubules séminifères et du tissu ovarien avec des follicules de Graaf qui peuvent coexister dans la même gonade (ovotestis) ou sur des côtés opposés dans individus avec les caryotypes 46, XX ou 46, XY (Bruno et al., 2020).

Il est inimaginable de n'être ni fille ni garçon. L'ADS est une malformation congénitale grave secondaire à des dysfonctionnements de l'organogenèse dans les premières semaines de la vie embryonnaire. Malgré tout, de nombreuses questions restent en débat Quels examens doit-on demander devant ces anomalies et dans quel ordre ? C'est pourquoi, nous nous sommes proposés de mener une étude contributive sur cette pathologie (ADS-OT) afin de mieux les décrire et de comprendre leur prise en charge, notre étude avait pour but de répondre à plusieurs problématiques soulevés, dont les plus importants sont : Quelles sont les caractéristiques de cette ambiguïté? Et dans quel type peut-on classier le ADS de notre patient avec leur prise en charge?

pour répondre à cette problématique nous avons fait une étude prospective par l'analyse des paramètre : âge,antécédents,histoire de la maladie, dosage hormonal (LH , FSH ,AMH ,

Université Saad Dahleb Blida -1- 2021 Page 1

Introduction

estradiol , testostérone , 17-OH progestérone). Nous avons entrepris une étude anatomopathologique sur des prélèvements d'hystérectomie et annexectomie après l'intervention chirurgicale pour déterminer le type d'anomalie de la différenciation sexuelle et ses caractéristiques

I.1. Le développement embryonnaire de l'appareil reproducteur :

Le système reproducteur des mammifères est un système complexe, formé par le développement concerté de composants distincts : les gonades, les canaux de Wolff et de Müller (les organes génitaux), les dérivés du sinus urogénital et les organes génitaux externes. L'origine embryologique de ces constituants est différente : mésodermique pour les gonades et l'appareil génital, endodermique pour les cellules germinales et les déviés du sinus uro-génital, endodermique, ectodermique et mésodermique pour les organes génitaux externes et la région vestibulaire (VAZQUEZ, 1999).

I.1.1. Les étapes de la différenciation sexuelle normale :**I.1.1.1. Le sexe génétique :**

Le sexe génétique est déterminé lors de la fécondation, en fonction du chromosome sexuel apporté par le spermatozoïde. L'établissement du sexe gonadique est sous contrôle génétique et dépend de la présence du gène SRY. Suite à l'action du gène SRY, une cascade d'autres gènes est activée dans le testicule (Jauzein et al., 2002).

La différenciation sexuelle primaire est déterminée par l'assortiment chromosomique XX ou XY, établi au hasard lors de la fécondation. Elle induit le sexe gonadique (ovaire ou testicule), qui détermine à son tour la différenciation des voies génitales internes et des organes génitaux externes (sexe corporel). (ENCHA et al., 2010).

En l'absence de SRY et en présence de deux chromosomes X, la gonade se différencie en ovaire. L'établissement du sexe phénotypique s'effectue sous l'effet des hormones sécrétées par la gonade différenciée, à deux périodes de la vie : le tractus génital se différencie pendant la vie fœtale et les caractères sexuels secondaires, à la puberté. (Jauzein, 2002; Jacques Hanoune, 1996) (voir figure et tableau 1).

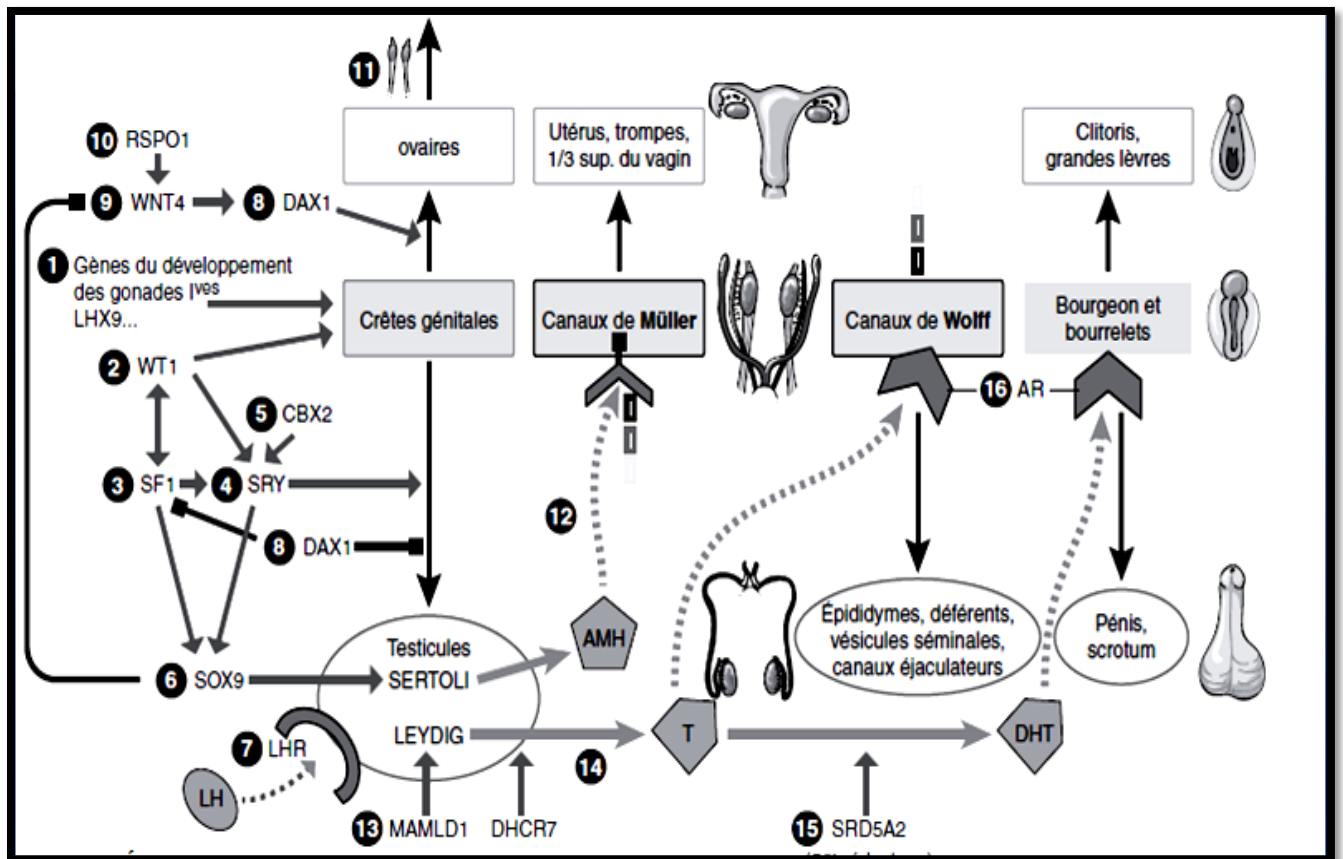


Figure 1: Étapes et gènes de la différenciation sexuelle. (Lettombe et al., 2012)

Tableau I : les gènes rentrent à la formation des gonadees et leur mutation. (original 2021)

La détermination du sexe génétique se produit des la fusion des cellules reproductrices ; Suite à l'action du gène SRY, une cascade d'autres gènes est activée dans le testicule (wnt1, dax,...)

La concordance entre le sexe génitique et le sexe gonadique assure la normalité des individus.

WT1	<p>Il est exprimé dans les crêtes urogénitales, les cellules du mésonéphros, 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>
SF1	<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</p>

	sont responsables d'un phénotype féminin avec insuffisance surrénale et dysgénésie gonadique (Haddam et al., 2013).
SOX9	Exprimé dans la crêtes génitales des deux sexes et les cellules de sertoli ,joue un rôle dans l'activation du gène de l'AMH (Haddam et al., 2013). 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).
DSS	On l' appelé 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).
DAX1	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).
AMH	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).

I.1.1.2. le sexe gonadique :

Jusqu'à cinq semaines de gestation : les gonades sont indifférenciées et sont constituées de l'épithélium coelomique, du stroma mésenchymateux et des cellules germinales. Les cellules germinales donneront des spermatogonies et des ovogonies. Les cellules de l'épithélium coelomique donneront les cellules de Sertoli chez l'homme et les cellules de la granulosa chez la femme. L'évolution de l'embryon doit impliquer une influence positive chez le mâle et à l'inverse une absence d'influence chez la femelle (**Jauzein, 2002; Hanoune, 1996**).

Chez le mâle, le canal de Wolff se développe à partir de la dixième semaine pour donner naissance à l'épididyme, au canal déférent et aux vésicules séminales. Cette évolution se poursuit sous l'influence de la testostérone produite par les cellules de Leydig. À ce stade, la

testostérone n'a pas à être transformée en dihydrotestostérone pour agir comme une hormone (Kossi, 2002).

Chez la femme, ce canal régresse très rapidement en raison de l'absence de testostérone. Chez le mâle, le canal müllérien régresse à partir de la huitième semaine en raison de la production d'AMH, Chez la femme, en revanche, les canaux müllériens se développent pour former les trompes de Fallope, l'utérus et la partie supérieure du vagin, les OGE ont la même origine quel que soit le sexe (tubercule génital, urètre et sinus urogénital) (Kossi, 2002).

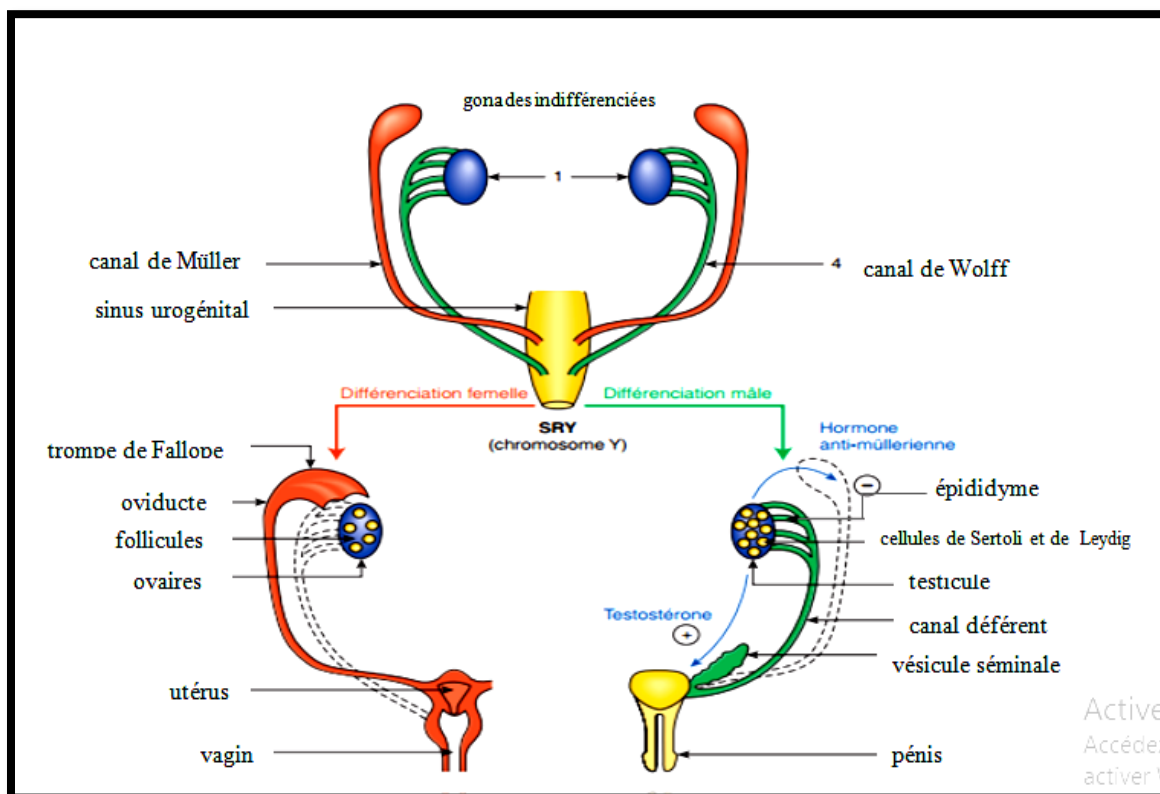


Figure 2: Physiologie du développement gonadique (Bouvattier, 2018).

Chez le mâle, la différenciation gonophorique (pénis, scrotum, prostate) se fait sous l'influence de la testostérone après sa transformation en dihydrotestostérone par la 5α -réductase. Un troisième phénomène caractérise la différenciation masculine, à savoir la descente des testicules dans le scrotum. Le gubernaculum testis se développe, permettant la descente des gonades. La croissance du gubernaculum est sous le contrôle d'une hormone récemment découverte, produite uniquement par le testicule fœtal, dans les cellules de Leydig, et non par l'ovaire. Il s'agit d'un facteur de type insuline : insuline-like hormone 3 (Jauzein, 2002).

Chez la femme, cette différenciation en clitoris, grandes et petites lèvres et vagin inférieur se fait même en l'absence de gonades. Le bon déroulement de ce processus de différenciation sexuelle déterminera les caractéristiques sexuelles primaires avec une concordance entre OGE et OGI et plus tard les caractéristiques sexuelles secondaires. L'ambiguïté sexuelle peut donc résulter de: Une anomalie de la différenciation gonadique, Un défaut de synthèse des hormones testiculaires, Virilisation d'un fœtus féminin par des androgènes surrénaliens ou maternels, Insensibilité tissulaire aux hormones testiculaires due à des défauts de récepteurs ou de 5 α -réductase (Kossi, 2002) (voir figure 3).

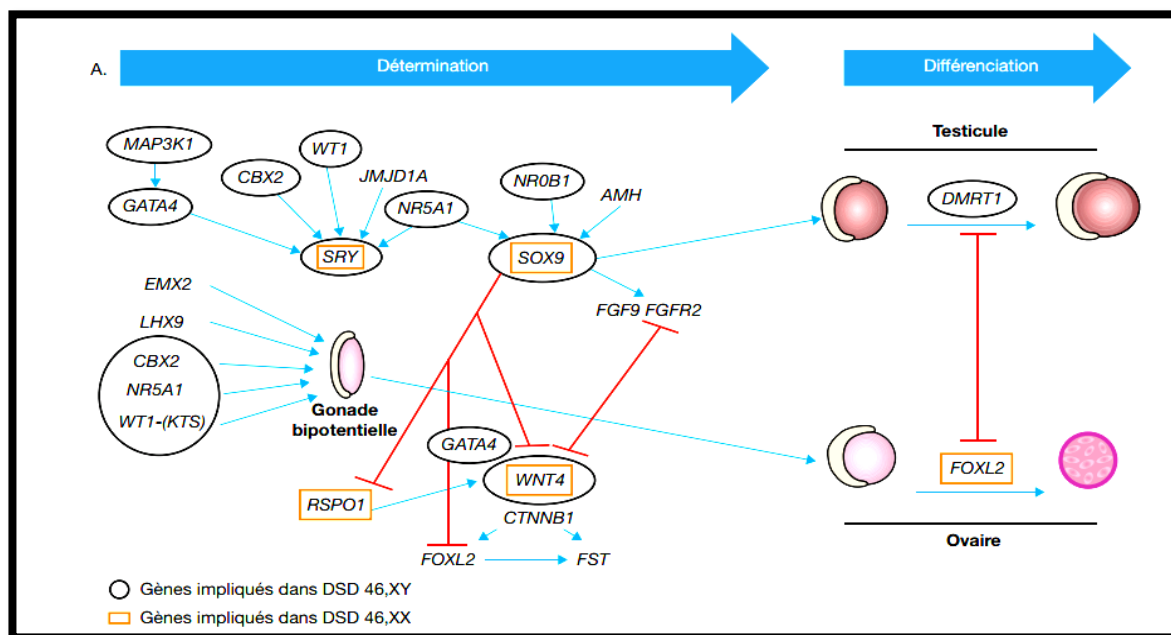


Figure 3: A- Gènes et voies de signalisation nécessaires à la détermination et à la différenciation gonadique (Croft *et al.*, 2016).

I.1.1.2.1. Sécrétion hormonale :

(AMH) et testostérone dans l'ordre de leurs interventions successives. L'AMH est responsable de la "répression" des canaux müllériens chez le fœtus mâle ; la testostérone est responsable de l'induction des canaux de Wolff et du développement masculin des organes génitaux externes. (Josso *Net al.*, 1993; Josso *et al.*, 2001; Jost, 1953).

a.Hormone antimüllérienne (AMH) :

L'AMH est formée par les cellules de Sertoli. Sa sécrétion apparaît avec la formation des tubules séminifères, chez l'embryon de 20 mm, avant même que les cellules de Leydig elles-mêmes soient identifiées. L'activité de l'AMH est maximale à 8 semaines de gestation puis diminue pendant la dernière partie de la grossesse et est très faible à la

naissance (Mowszowicz, 2003). L'ADNc d'un récepteur de l'AMH a été cloné (Clemente et al., 1994). Il code pour un récepteur membranaire sérine-thréonine kinase (type II) de la famille des récepteurs TGF β (Josso et al., 1997). Ce récepteur est exprimé dans les cellules somatiques du testicule et du mésenchyme adjacent aux canaux mullériens du fœtus (Clemente et al., 1994). La structure de ce récepteur, sa capacité à lier spécifiquement l'AMH et son mode d'expression suggèrent que l'action de l'AMH sur la régression des canaux mullériens s'exerce à travers le tissu mésenchymateux qui les entoure (Kuttann MF d'Acremont Mowszowicz, 2003). La sécrétion d'AMH est stimulée par l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et réprimée par les androgènes (Rey et al., 1999) (voir figure 4).

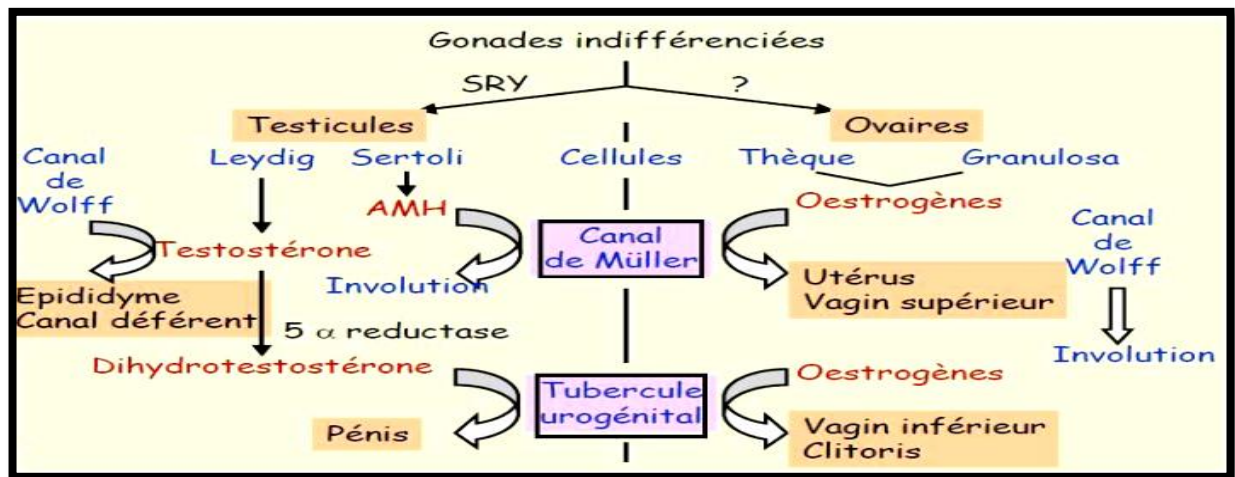


Figure 4: Facteurs hormonaux contrôlant la différenciation sexuelle (Moore, 1974)

b. Testostérone : c'est le deuxième facteur de la différenciation sexuelle (Acremont Mowszowicz, 2003). Siiteri et Wilson ont montré que l'absence de 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase dans les premiers jours de la biosynthèse testiculaire était un facteur limitant la formation de testostérone et que, par la suite, le pic fœtal de sécrétion de testostérone correspond à un défaut d'aromatisation, conduisant à une accumulation d'androgènes à la période critique de différenciation (Siiteri et Wilson, 1974).

I.1.1.3. Sexe corporel :

Tableau I : Développement des organes génital externes mâles et femelles

ébauches présomptive	structure Male	structure femelle
Tubercule génital	Glande et corps du pénis	Glande et corps du clitoris
sinus urogénital définitif	L'urètre pénien	Vestibule du vagin
Pli urétral	Pénis entourant l'urètre pénien	Petites lèvres de la vulve
Oli labio-scrotal	Scrotum	Grande lèvre et vulve

(Larsen, 1977)

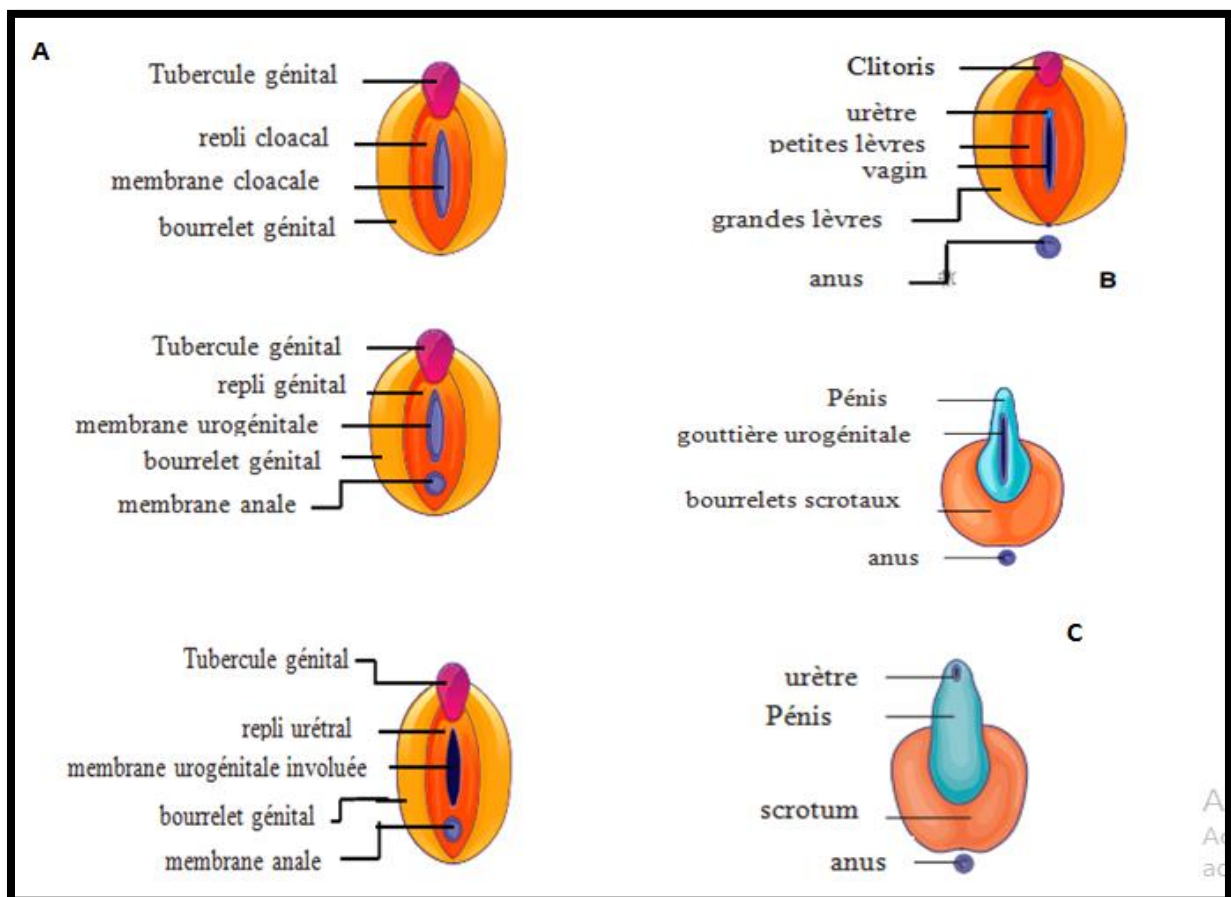


Figure 5: Développement des organes génitaux externes féminins et masculins à partir du stade indifférencié du tubercule génital et du sinus urogénital, A. Stade indifférencié, B. Organes génitaux externes féminins, Organes génitaux externes masculins (Tachdjian, 2017).

I.2. Définition des ADS :

Les anomalies du développement sexuel (ADS) sont définis comme des conditions dans lesquelles le développement du sexe chromosomique, gonadique ou phénotypique est atypique. Le terme ADS est un terme générique qui englobe un large éventail de symptômes, allant de ce qui peut être considéré comme une variation normale à des changements nécessitant des interventions de santé (Cools, 2018). Lorsque les gonades sont touchées, les organes génitaux externes et internes le sont également. Chez la plupart des personnes atteintes d'un ADS, la fonction gonadique est altérée dans une certaine mesure, ce qui a un impact sur le développement pubertaire (Raza, 2019 ; Gomes, 2020) (voir tableau 3).

Tableau III : Classification des ADS

46,XY ADS (mâle génétique sous-virilisé)	46,XX ADS (femelle génétique sur-virilisée)	Chromosome sexuel ADS (variable)
-Troubles du développement testiculaire: <ul style="list-style-type: none"> • Dysgénésie gonadique complète (syndrome de Swyer ; inversion sexuelle 46,XY) • Dysgénésie gonadique partielle • Régression gonadique • ADS ovotesticulaire -Troubles de la synthèse et de l'action des androgènes: <ul style="list-style-type: none"> • Synthèse : déficit en 17-hydroxystéroïde déshydrogénase ou en 5α-réductase. • Action : syndromes complets ou partiels d'insensibilité aux androgènes • Défauts des récepteurs : Hypoplasie des cellules de Leydig • Troubles de l'AMH et du récepteur : syndrome du canal mullerien persistant. Autres : <ul style="list-style-type: none"> • Hypospadias sévère... 	-Troubles du développement ovarien: <ul style="list-style-type: none"> • ADS ovotesticulaire • ADS testiculaire (par exemple, duplication SOX9) • Dysgénésie gonadique - Excès d'androgènes : <ul style="list-style-type: none"> • Fœtale : hyperplasie congénitale des surrénales (déficit en 21- ou 11- hydroxylase) • Fœto-placentaire : déficit en aromatase • Maternelle : lutéome, exogène 	<ul style="list-style-type: none"> • 45, X (syndrome de Turner) • 47, XYY (syndrome de Klinefelter et variantes) • 45, X/46, XY (dysgénésie gonadique mixte, ADS ovotesticulaire) • 46, XX/46, XY (chimérique, ADS ovotesticulaire)

(Mark Woodward, 2019)

I.3. les formes cliniques des états intersexués :

Remarque : Les cas traités dans les forme clinique sont des cas réels.

I.3.1.ADS 46,XY :

I.3.1.1. Ovotesticulaire ADS : est défini comme la coexistence de tubules séminifères et de follicules ovariens. La plupart des patients ont un ovotestis avec un ovaire ou un testicule du côté opposé; une gonade dans le scrotum est généralement un testicule mais peut être un ovotestis(White, 2020).

Tableau III : l'aspect clinique de l ADS ovotéstuculaire

l'aspect clinique	<ul style="list-style-type: none"> - Un patient de 18 ans ,le patient mesurait 175 cm et pesait 78 kg - semblait phénotypiquement être un homme. - des caractéristiques secondaires bien développées - pas de tissu mammaire, de gynécomastie ou tout autre anomalie - Le patient avait deux testicules dans le scrotum - aucune ambiguïté des organes génitaux - un fort maniérisme féminin et un désir de genre réaffectation à une femme. (Mohammad Hossein et al., 2020)
-------------------	---

Tableau IV : l'aspect biologique, Rapport d'analyse des hormones. Testé par CMIA, Testé par ELISA .

Paramètre	Résultat	Unit	Normal Range
D-hydroxy-testostérone	1321	pg/ml	250–990
17(OH) Progestérone	3.48	pg/ml	0.2-3.1
FSH	3.67	mIu/ml	0.95-11.95
LH	5.23	mIu/ml	0.57-12.07
Prolactine	9.81	ng/ml	3.46-19.4
Œstradiol	44	pg/ml	11-44
DHEA SO4	629.2	µg/ml	45.1-385
Testostérone	25.62	nmol/L	4.94-32.01
Progestérone	0.3	ng/ml	<0.1–0.2

(R.S. Mohammad Hossein et al., 2020)

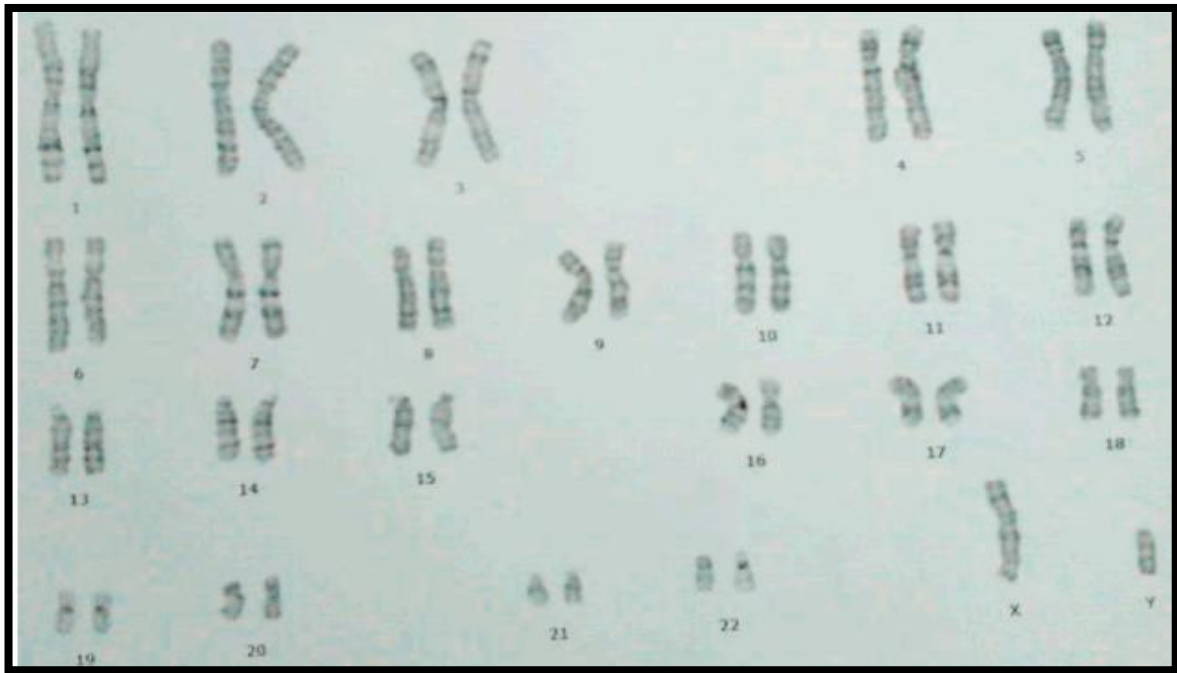


Figure 6: Caryotype des lymphocytes périphériques de patient (R.S. Hossein et al., 2020).

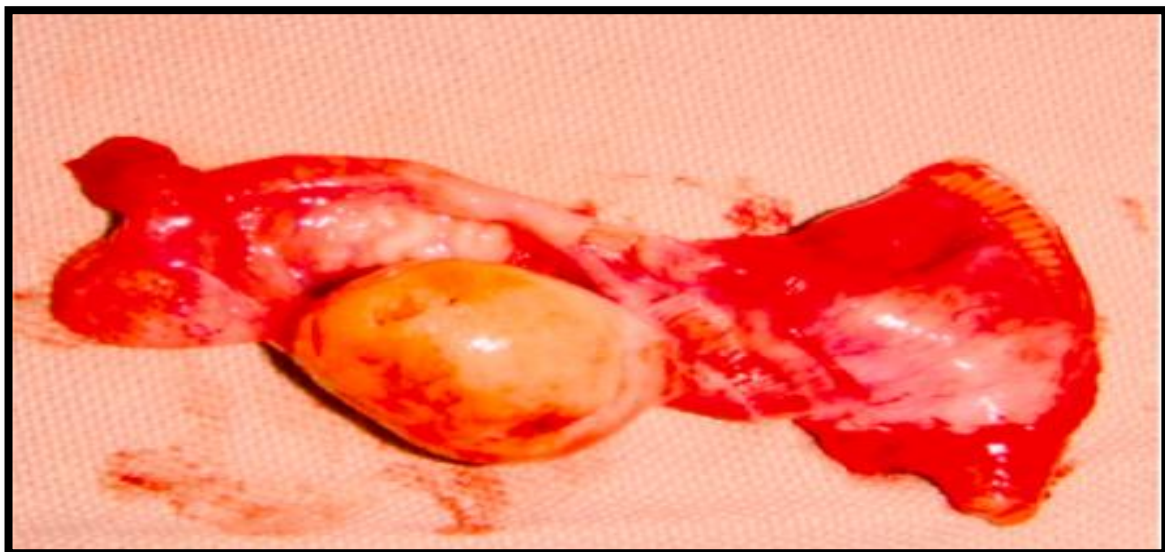


Figure 7: Pseudo-utérus réséqués et tissus oviaires (Mohammad Hossein et al., 2020).

1.3.1.2. Dysgénésie gonadique 46,XY complète ou pure:

Elles sont liées à un défaut de développement de la gonade indifférenciée en testicule. L'adolescente présente un retard de puberté, une impuberté ou une aménorrhée primaire. La jeune fille est de taille moyenne ou grande (en raison du chromosome Y). La pilosité pubienne est normale. Les organes génitaux externes sont féminins normaux. L'échographie

montre un petit utérus, et parfois des gonades. Les gonadotrophines FSH (follicle stimulating hormone) et LH sont élevées, l'AMH, l'estradiol et la testostérone sont faibles. Le risque de tumeur de ces gonades dysgéniques est de 25 à 30 %, et survient le plus souvent entre la puberté et l'âge de 30 ans. La tumeur peut être découverte lors de la gonadectomie ou à l'examen anatomopathologique, mais elle révèle parfois le diagnostic par sa taille ou son activité endocrinienne. Il s'agit le plus souvent d'un gonadoblastome, bénin, mais il est parfois associé à un dysgerminome, malin et à risque de métastases. (C. Bouvattier, 2018).

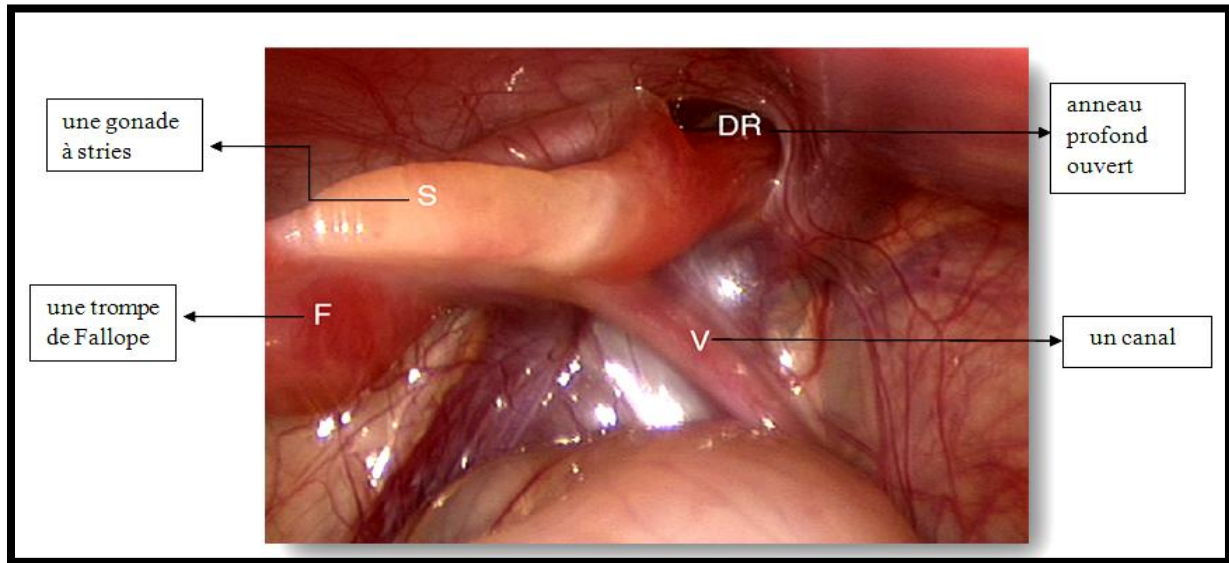


Figure 8: Dysgénésie gonadique complète (inversion sexuelle 46, XY) (Woodward, 2019)

I.3.1.3. Déficit en 5 α -réductase :

Les patients présentant un déficit en 5 α -réductase résultant de mutations du gène SRD5A2 synthétisent des quantités tout à fait normales de testostérone, mais ils ne peuvent pas synthétiser des quantités adéquates de dihydrotestostérone, l'androgène naturel le plus puissant (Mendonca et al., 2016). Cette enzyme n'est pas exprimée à des niveaux élevés dans les testicules (les niveaux circulants de dihydrotestostérone sont relativement faibles) ; elle est plutôt exprimée dans la peau génitale (White, 2020).

I.3.1.4. Insensibilité aux androgènes :

L'insensibilité est liée à un trouble de la réceptivité aux androgènes par anomalie quantitative ou qualitative des récepteurs dans les tissus cibles, souvent difficile à détecter (Chapelière et al., 2017). survenant dans environ 1 naissance masculine sur 20 000 (Perrin, 2020). Les mâles sont normalement porteurs d'une seule copie du gène du récepteur des androgènes (AR) lié au chromosome X (Mongan et al., 2015).

a . L'insensibilité partielle aux androgènes:

L'insensibilité partielle aux androgènes (syndrome de Reifenstein) se caractérise par un degré variable d'ambiguïté génitale, et la virilisation et le développement des seins se produisent à la puberté. Une insensibilité légère aux androgènes peut également se manifester par un phénotype masculin ,gynécomastie et l'infertilité comme seules manifestations (Perrin, 2020) .



Figure 9: ADS 46, XY - hypospadias sévère dans une insensibilité partielle aux androgènes. (Woodward, 2019).

Tableau V : L'aspect clinique, biologique de l' Insensibilité aux androgène

Le type de ADS	Insensibilité aux androgènes
l'aspect clinique	le bourgeon génital est long de 1 cm, avec un orifice à sa base, des bobifides avec deux gonades inguinales
L'aspect biologique	taux de testostérone à 2,6 ng/mL, AMH à 1002 pmol/L. La situation est celle d'un défaut de virilisation chez un sujet 46,XY dû à une insensibilité aux androgènes avec mutation du gène NR3C4 codant pour l'AR

(Ramos et al., 2016)



Figure 10: ADS diagnostiqué à la naissance avec OGE atypique (Gonades en position inguinales) (Ramos et al., 2016)

b. la forme complète de l'insensibilité aux androgènes :

Les patients présentant la forme complète de l'insensibilité aux androgènes ont des organes génitaux externes féminins normaux. À moins que la connaissance préalable du caryotype de l'enfant n'éveille les soupçons, cette affection est rarement découverte avant la puberté, à moins que les testicules ne soient palpés dans l'aîne ou les lèvres lors d'un examen de routine (Perrin, 2020).

I.3.1.5.Syndrome du canal müllérien persistant :

une maladie autosomique récessive rare qui résulte de mutations dans les gènes de l'hormone antimüllérienne (SMDP de type I) ou du récepteur de l'hormone antimüllérienne (gène AMHR2, SMDP de type II) (Picard et al., 2017). Le PMDS est une forme rare de pseudo-hermaphrodisme ; il est caractérisé par la présence de structures du canal müllérien chez un individu phénotypiquement et génotypiquement normal. Ce trouble est associé à l'UDT et à la hernie inguinale (Marjan et al., 2021) détecté par hasard lors d'une opération chirurgicale sur une cryptorchidie ou une hernie inguinale. (Halit et al., 2021).

Tableau VI : l'aspect clinique de syndrome du canal müllérien persistant.

Le type de ADS	l'aspect clinique
Syndrome du canal müllérien persistant	<ul style="list-style-type: none"> - Un homme de 70 ans, Il était marié et il avait 4 enfants, - Le patient a donné antécédents de gonflement inguinal gauche asymptomatique depuis 20 ans - une absence du testicule droit depuis la naissance. - Le patient était phénotypiquement mâle avec des caractères sexuels secondaires normaux. - Son urètre et son pénis étaient pleinement développés avec un héli-scrotum droit peu développé, et aucun testicule droit palpable dans le scrotum ou le canal inguinal. - L'hémiscrotum gauche était bien développé et le testicule gauche était palpable dans le scrotum. (Sherwani et al., 2014)

Tableau VII : l'aspect après chirurgical de syndrome du canal müllérien persistant.

Le type de ADS	l'aspect après chirurgical
Syndrome du canal müllérien persistant	<p>une hernie inguinale indirecte contenant une structure globulaire ressemblant à un utérus, des trompes de Fallope avec un testicule droit atrophié.</p> <p>Une excision totale de l'utérus, des trompes de Fallope et du testicule droit atrophié. (A.Y. Sherwani et al., 2014)</p>

**Figure 11** : excision de l'utérus avec trompes de Fallope et du testicule droit atrophié (Sherwani et al., 2014)

I.3.2.ADS chromosomique :

I.3.2.1.Le syndrome de Klinefelter (KS): est défini comme la présence d'un ou plus de chromosome «X» supplémentaire chez un patient de sexe masculin. Elle affecte environ 1 nouveau-né de sexe masculin sur 600 et l'anomalie chromosomique la plus courante, entraînant un hypogonadisme et une infertilité masculins (**A. Deebel et al., 2020**).

I.3.2.2. Dysgénésie gonadique mixte :

La dysgénésie gonadique mixte désigne un développement gonadique asymétrique, avec une tumeur germinale ou un testicule d'un côté et une strie indifférenciée, une gonade rudimentaire ou aucune gonade de l'autre (**Makhija et al., 2016**).

Les personnes atteintes ont généralement un caryotype en mosaïque, 45, X / 46, XY étant les plus courants. La petite taille et les autres stigmates associés à un caryotype 45, X dans le syndrome de Turner sont moins fréquents chez les patients atteints de tumeurs que chez les patients atteints de testicules. La gonadectomie est indiquée chez toutes les personnes ayant un chromosome Y pour éliminer le potentiel néoplasique accru de ces gonades dysgénétiques et chez tous les patients chez lesquels une virilisation se produit à la puberté pour éliminer la source d'androgènes. Un traitement de remplacement des œstrogènes est justifié après une gonadectomie (**catherino, 2020**).

I.3.3- 46 XX ADS :**I.3.3.1.Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) :**

L'hyperplasie congénitale des surrénales est la cause la plus fréquente des organes génitaux indifférenciés chez les nouveau-nés, qui font partie d'un large éventail de troubles du développement sexuel (ADS) (**Dobrowolska-Glazar et al., 2020**).L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) est une affection autosomique récessive qui survient dans environ 1/14 000 naissances et peut entraîner des organes génitaux ambigus chez les nourrissons de sexe féminin affectés. Dans la plupart des cas, la HCS est causée par des mutations dans le gène CYP21A2 qui code pour l'enzyme 21-hydroxylase (**Reeti et al., 2019**).

Tableau VIII : L'aspect clinique, biologique et échographique de HCS.

Le type de ADS	Hyperplasie congénitale des surrénales
L'aspect clinique	Une femme de 18 ans a été adressée au service de gynécologie pour écarter une suspicion de hernie inguinale indirecte. Elle a été diagnostiquée à l'âge de 12 ans ; L'examen physique était normal, y compris l'examen génito-urinaire, à l'exception d'une augmentation de la taille du clitoris, d'environ 3 cm (Fig. 12). (Augusto Rafael

	Fernandez-Aristi et al., 2018)
L'aspect biologique	Les tests de laboratoire et le caryotype étaient normaux à la seule exception d'un taux élevé d'androstènedione. (Augusto Rafael Fernandez Aristi et al., 2018)
L'aspect échographique	-En ce qui concerne les tests d'imagerie, l'échographie pelvienne a montré un utérus normal. (Augusto Rafael Fernandez-Aristi et al., 2018)



Figure 12: Clitoromégalie avant l'opération (**Fernandez-Aristi et al., 2018**).



Figure 13: Clitoroplastie (**Fernandez-Aristi et al., 2018**)



Figure 14: Organes génitaux après la procédure chirurgicale (**Fernandez-Aristi et al., 2018**).

I.3.3.2. 46 XX testicules ADS :

Tableau IX : Profil clinique d'un patients diagnostiqué avec OT-ADS

Âge à la présentation	13 ans
Mode de présentation	Organes génitaux ambigus Hématurie
Grade de Prader	V
Caryotype	46, XX
Gène SRY	signifie que le gène SRY est négatif
Sexe initial de l'élevage	Homme
Gonades	A droite : testicule à gauche : ovotestis
Utérine Structure	Non
Préservation des gonades	testicule droit
Sexe final	Homme

(Hye In Kim et al., 2021)

Le patient diagnostiqué avec 46, XX ADS testiculaire présenté avec des organes génitaux ambigus. Lors de la première visite, les gonades bilatérales étaient palpables dans le scrotum et la réponse au résultat du test de stimulation hCG était normal comme 46, XX. L'analyse cytogénique a révélé le caryotype 46, XX sans SRY gène. Parce que le caryotype 46, XX ne correspondait pas aux résultats physiques initiaux du testicule bilatéral palpable une biopsie gonadique a été réalisée. La biopsie gonadique bilatérale a révélé un séminifère prépubère tubule, et le patient a finalement été

diagnostiqué avec 46, XX testiculaire ADS . Le patient a subi le traitement pour hypospadias, cordectomie et transposition pénoscrotale (**Hye In Kim et al., 2021**).

I.4. Diagnostic : La procédure de diagnostic pour toute suspicion d'ADS/DSD est la suivante (**Fernández et al., 2018**)

I.4.1. Anamnèse et examen physique :

- Histoire personnelle: Histoire de la consanguinité, Exposition prénatale possible aux androgènes, aux anti androgènes ou à d'autres substances ou d'autres drogues, Virilisation maternelle pendant la grossesse (**Fernández et al., 2018**).
- Histoire de la famille : Antécédents familiaux d'hypospadias, d'infertilité, d'aménorrhée ou de ménopause précoce, de fuite de solution saline ou de décès inexpliqués de nourrissons (**Fernández et al., 2018**).
- Examen physique : Une inspection et une palpation minutieuses des organes génitaux sont nécessaires:

Évaluer le degré de virilisation/masculinisation : il existe deux échelles qui peuvent être utilisées indifféremment Chez la femelle (XX), bien qu'il soit également utile sous une forme générique. Dans toute autre formule chromosomique ou lorsque le caryotypage n'est pas encore disponible, en utilisant l'échelle de PRADER, Chez l'homme (XY), en utilisant l'échelle du degré de masculinisation (**Fernández et al., 2018**).

- Palpation de la gonade le long du tractus inguinal (du pli labio-scrotal à l'abdomen) (**Fernández et al., 2018**).

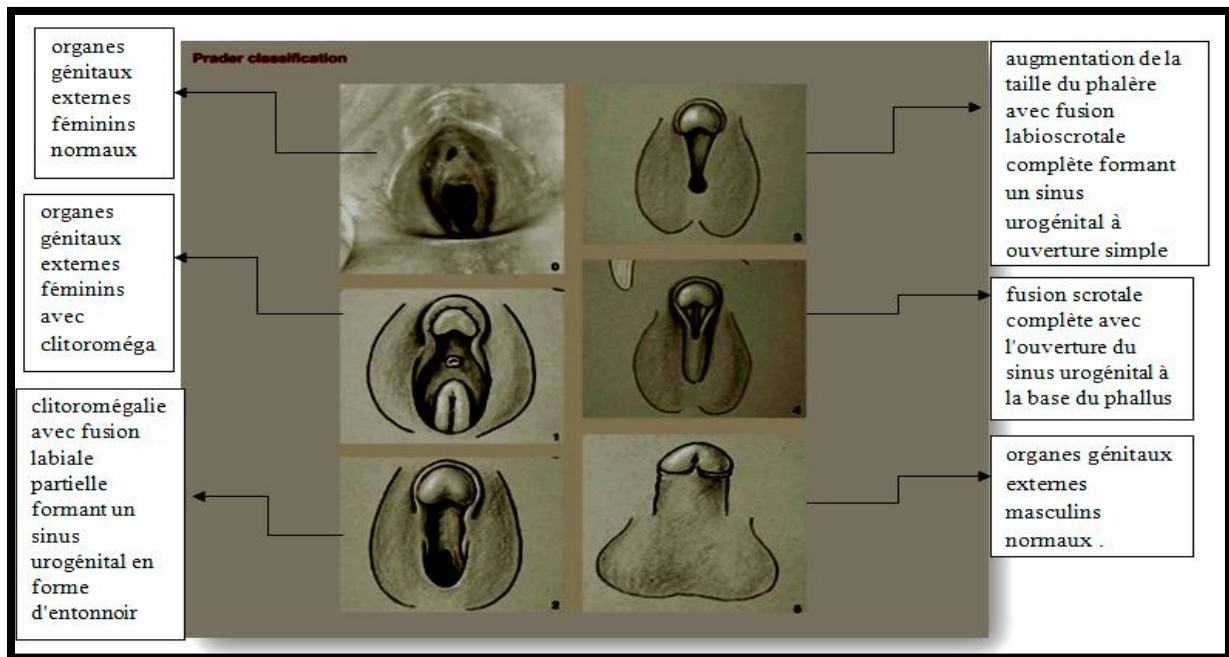


Figure 15: classification de PRADER (Woodward, 2019)

I.4.2.Explorations complémentaires de 1er niveau :

- Caryotype (sang périphérique): Indispensable lors de l'orientation diagnostique car il permet d'inclure le patient dans l'une des trois classification principales de l'ADS/DSD (Fernández et al., 2018).
- ❖ Étude hormonale à partir de 48 heures de vie : (Fanelli F et al., 2018).
 - 17-hydroxyprogestérone. Permet le dépistage de l'HCS due à la 21-hydroxylase (Rodríguez et al., 2017).
 - DHEA, progestérone et, si possible, 17-hydroxypregnenolone et 11-deoxycortisol, si possible, Ils permettent de diagnostiquer d'autres types moins courants d'HCS et diverses enzymopathies (Fernández et al., 2018).
 - Testostérone, FSH et LH. Mesure des concentrations plasmatiques basales de testostérone et de ses précurseurs déterminées (Fernández et al., 2018).
 - Hormone antimüllérienne (AMH) et inhibine B. La détermination des concentrations sériques d'AMH et/ou de L'inhibine B permet d'évaluer la fonction des cellules de Sertoli. (Fernández et al., 2018).
- ❖ Échographie abdominale: Il est important de déterminer la présence de gonades, d'utérus et/ou de vagin (Fernández et al., 2018).

I.4.3. Explorations complémentaires de 2e niveau:

Lorsque l'étiologie n'a pas été clarifiée, ou dans le cadre d'une extension de l'étude. suspicion diagnostique :

- ❖ Test de stimulation avec -hCG (test court de -hCG) : est utilisé pour évaluer la fonctionnalité du testicule au moyen de la réponse des cellules de Leydig synthétisant la testostérone, ainsi que ses précurseurs et son métabolite la dihydrotestostérone (Ahmed et al., 2018).
- ❖ Étude d'imagerie étendue indiquée par le chirurgien/urologue (J G .Fernández et al., 2018).
- ❖ Une biopsie gonadique peut être nécessaire pour le diagnostic d'une éventuelle dysgénésie testiculaire chez l'homme XY (J G .Fernández et al., 2018).
- ❖ l'étude moléculaire (J G .Fernández et al., 2018).

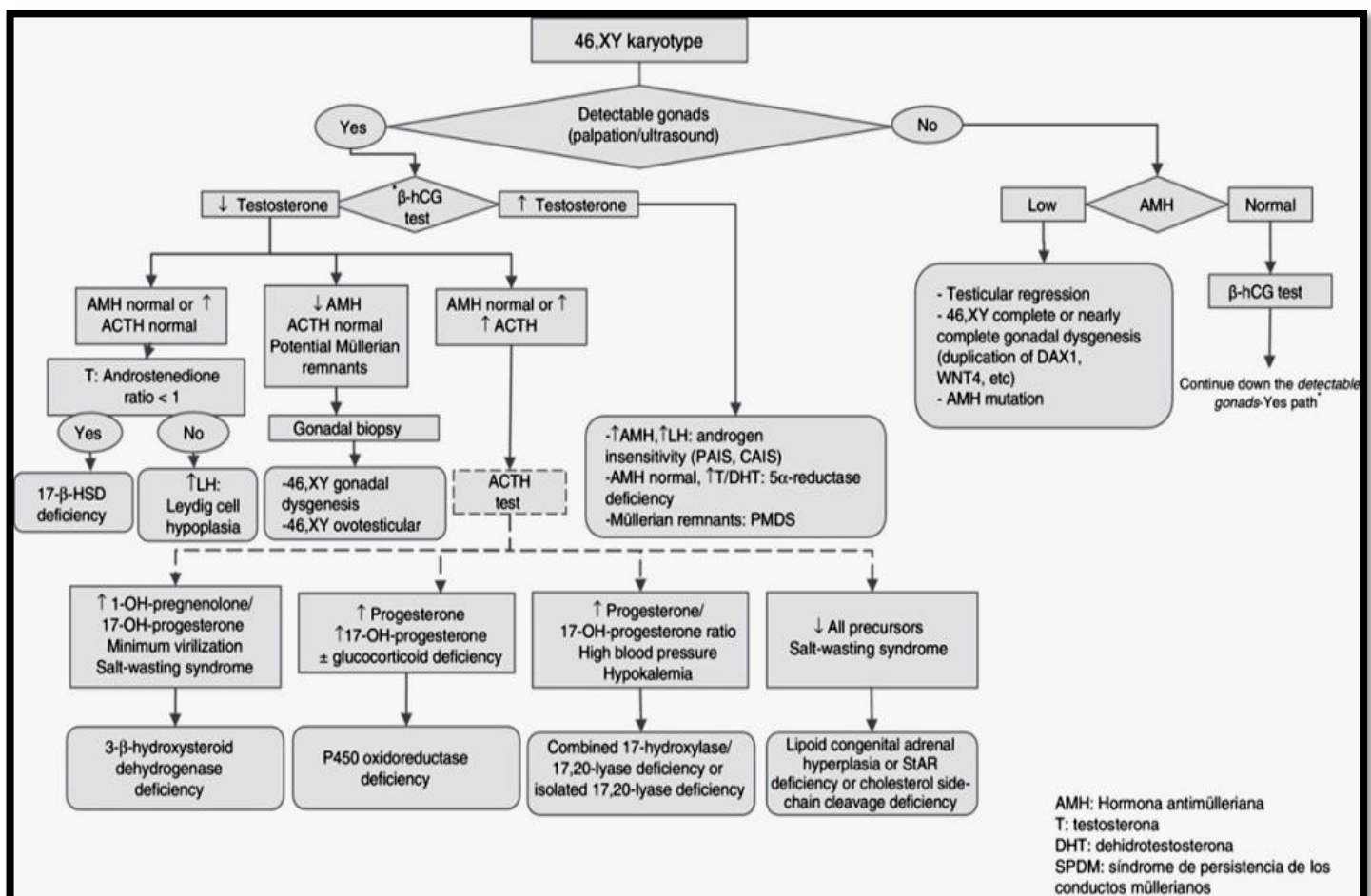


Figure 16: Algorithme de diagnostic chez les patients atteints de DSD 46, XY (Fernández et al., 2018).

I.5. La prise en charge thérapeutique :

I.5.1. Traitement médical : Les patients présentant une hyperplasie congénitale des surrénales résultant d'un déficit en 21-hydroxylase ou en HSD3B2 ou ceux présentant une hyperplasie lipoïdique ou nécessitent un remplacement des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes, généralement par de l'hydrocortisone (15 à 20 mg/m² /jour en doses fractionnées) et de la fludrocortisone (généralement 0,1 mg/jour, mais jusqu'à 0,4 mg/jour chez les nouveau-nés présentant des crises de perte de sel) (**Perrin, 2020**)

Les nouveau-nés présentant des pertes de sel sévères peuvent nécessiter une supplémentation en chlorure de sodium (≤ 8 mEq/kg/jour). Les patients présentant un déficit en 11 β -hydroxylase ou en 17 α -hydroxylase ont une biosynthèse normale de l'aldostérone et ne nécessitent généralement que des glucocorticoïdes. (**Perrin, 2020**).

Tous les nourrissons de sexe masculin présentant des organes génitaux ambigus ou un micropénis et chez qui l'éducation en tant que garçon est envisagée doivent subir un essai thérapeutique de 3 ou 4 mois d'injections mensuelles de dépôt de testostérone (25 mg) pour tenter d'augmenter la taille du phallus pendant la petite enfance (**Perrin, 2020**).

I.5.2. La chirurgie : Le plus grand changement dans la pratique au cours des dernières décennies concerne probablement les nourrissons de sexe masculin présentant des organes génitaux externes ambigus (mais pas complètement féminins). Les médecins sont beaucoup moins enclins à recommander que ces patients soient élevés en tant que femelles, car il est maintenant reconnu que beaucoup de ces patients se réaffectent en tant que mâles à la puberté. Ainsi, les organes génitaux ambigus de ces patients doivent rarement être "corrigés" pour devenir féminins (**Perrin, 2020**)

La chirurgie pour les nourrissons de sexe féminin présentant des organes génitaux ambigus peut devoir traiter un clitoris hypertrophié, l'absence d'un introitus vaginal et la présence d'un sinus urogénital. Le clitoris est normalement proéminent chez de nombreux nourrissons. Même lorsqu'il est hypertrophié chez une fille souffrant d'hyperplasie congénitale des surrénales virilisante, il est possible d'empêcher le clitoris de grossir grâce à une suppression adéquate des androgènes surrénaliens par des glucocorticoïdes, et il deviendra moins proéminent à mesure que la patiente grandira. Ainsi, une clitorimégalie légère à modérée est souvent mieux gérée sans chirurgie. Lorsque l'on tente une clitoroplastie, il faut garder à

l'esprit le rôle important de la sensation clitoridienne dans la réponse sexuelle féminine. Une telle chirurgie ne doit être pratiquée que par des opérateurs expérimentés qui veillent scrupuleusement à préserver l'innervation clitoridienne(**Perrin, 2020**).

I.5.2.a.Traitement chirurgical de Syndrome du canal müllérien persistant:

Un garçon avec des testicules et un utérus peut présenter une insensibilité à l'hormone antimüllérienne en raison d'une mutation du récepteur de l'AMH(syndrome du canal müllérien persistant). Anatomiquement, les canaux spermatiques se déplacent le long des parois latérales de l'utérus. L'ablation de l'utérus sectionne les canaux spermatiques et rend le garçon infertile, elle ne doit donc pas être pratiquée (**Raza et al., 2019**).

I.5.2.b.Traitement de SIPA :

Bien que l'anatomie externe des patients atteints du SIPA soit variée, un scénario commun est une structure clitorophallique quelque peu élargie et une ouverture périnéale qui semble similaire à un hypospadias. La cystoscopie peut révéler un utricule de l'urètre postérieur, et bien que celui-ci soit similaire à un vagin sans le col de l'utérus, il n'est pas souvent situé de manière à pouvoir être mobilisé vers le périnée et utilisé comme un vagin. Dans de rares cas d'infections urinaires récurrentes dues à la rétention d'urine dans l'utricule, il peut être nécessaire d'enlever l'utricule. Les patients symptomatiques doivent être surveillés pour détecter les signes d'obstruction urinaire par des échographies rénales et vésicales en série(**Weidler et al., 2020**).

I.5.2.c.Traitement de SCIA :

Historiquement, les testicules ou les gonades conservés chez les patients atteints du SCIA étaient enlevés après la puberté. Les patients ont trouvé à redire sur la capacité de la communauté médicale à remplacer efficacement les hormones après une gonadectomie et ont contesté cette approche. De plus en plus de patients ont choisi d'éviter la gonadectomie afin de préserver la sécrétion hormonale endogène (**Weidler et al., 2020**).

Cette nouvelle stratégie de prise en charge nécessite une éducation approfondie du patient concernant le risque individuel de malignité gonadique et une imagerie en série pour surveiller le développement de la tumeur(**E.M. Weidler et al., 2019**).

I.5.3. Aperçu de la thérapie de remplacement de la testostérone et des thérapies combinées :

Le patient adulte typique du KS est caractérisé par un hypogonadisme hypergonadotrope. La testostérone (TRT) a des répercussions négatives sur la spermatogenèse lorsqu'elle est administrée en proximité de la fécondité planifiée. Cependant, comme l'ont examiné Fainberg et al. et Herati et al. il est également connu que des niveaux élevés de testostérone intratesticulaire sont nécessaires pour que la spermatogenèse ait lieu (**Fainberg et al., 2019 and Herati et al., 2020**).

Par conséquent, augmenter les niveaux de testostérone tout en préservant ou même en améliorant la spermatogenèse est primordial pour l'urologue de la reproduction de garder à l'esprit, . Il est à noter que l'on pense que le traitement topique à la de testostérone topique a moins d'effet dépressif sur la spermatogenèse que la TRT injectable (**Fainberg et al., 2019**).

Ceci est soutenu par des travaux montrant que le traitement topique à la testostérone ne semble pas diminuer radicalement le niveau de FSH ou de LH chez les patients atteints de KS. ce qui, en théorie, permettrait une spermatogenèse continue (**Mehta et al., 2013**).

a. Testostérone intranasale:

Bien qu'elle n'ait pas encore été étudiée dans la population KS, la testostérone nasale est une thérapie émergente qui semble rétablir les taux d'androgènes sans avoir un impact profond sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique ou la spermatogenèse. Contrairement aux autres formulations de TRT, la testostérone nasale (Natesto™) a une brève demi-vie de 10 à 100 minutes et on pense donc qu'elle imite la véritable nature pulsatile de la libération de testostérone (**A. Deebel et al., 2020**).

L'étude a montré que la concentration des spermatozoïdes et le nombre total de spermatozoïdes mobiles n'étaient pas significativement affectés après 3 et 6 mois de traitement par Natesto™ (**Ramasamy et al., 2020**).

I.5.4. Pistes expérimentales prometteuses pour la fertilité chez le patient atteint du syndrome de Klinefelter:

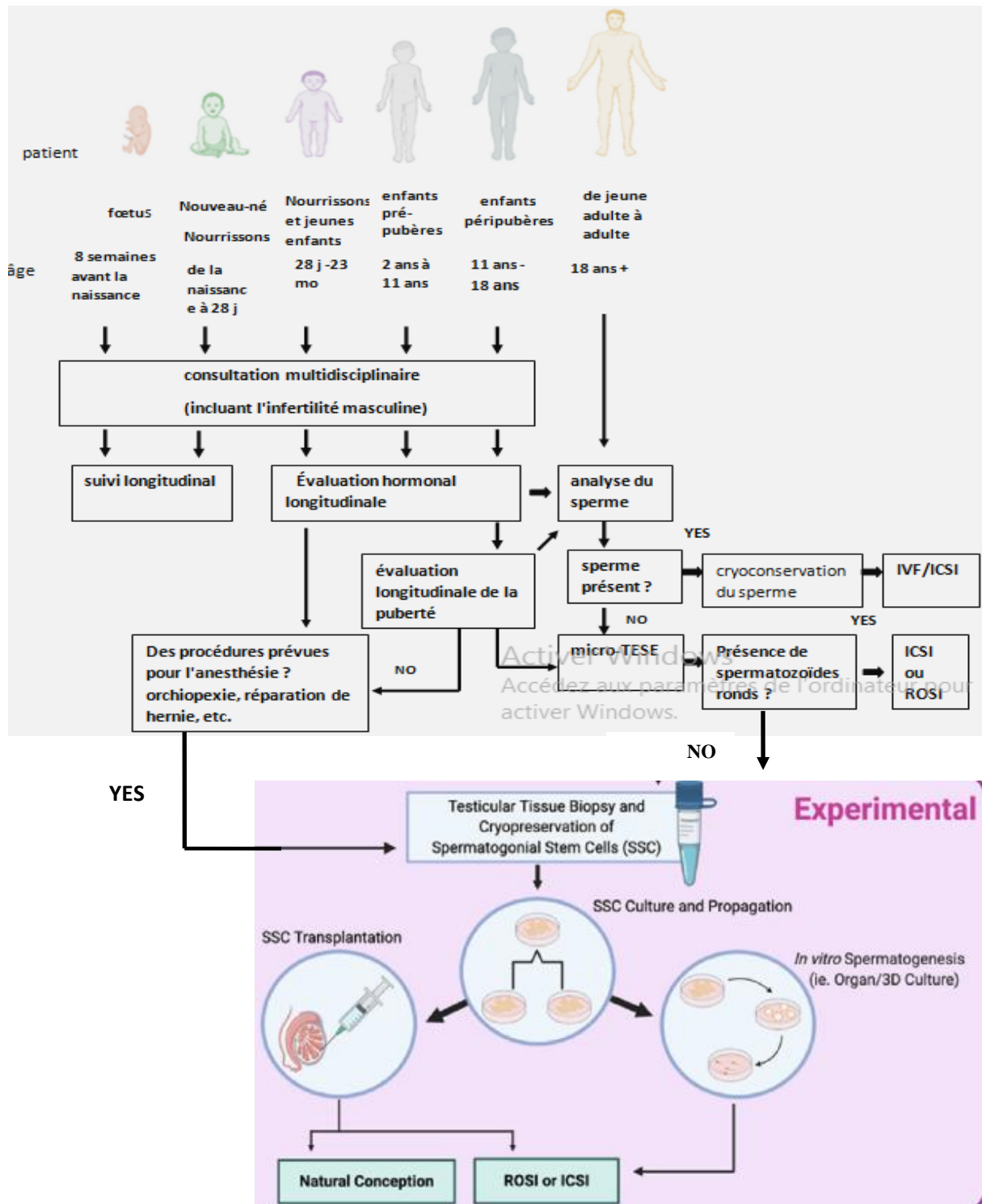


Figure 17: Gestion du syndrome de Klinefelter pour la préservation de la fertilité (A. Deebel et al., 2020)

II.1.Étude de cas :

Notre étude portant sur les cas d'ambiguïté sexuelle et leur conséquence sur la fertilité a été réalisée au niveau du service d'urologie de l'hôpital MOHAMED LAMINE DEBAGHINE de BAB EL-OUED pendant une durée de 4mois (entre mars et juin 2021). Nous avons recensé un seul cas orienté vers la chirurgie. Le début de notre travail a été réalisé au niveau du service d'endocrinologie de BAB EL-OUED, où nous avons fait un suivis du dossier du patient qui diagnostiqué préalablement par un endocrinologue. Notre travail consistait à refaire les dosages hormonaux avant qu'il soit transféré au service d'urologie pour une chirurgie.

Il s'agit d'un patient de 25 ans hospitalisé dans le service d'urologie du CHU de BAB EL-OUED.

II.1.1.Examen clinique :

L'interrogatoire a permis de recueillir les données épidémiologique (nom; prénom; âge; résidence; professionn; sexe...etc); le motif de consultation, de préciser les signes fonctionnelles (douleurs pelviennes ou abdominales, dysurie, brulure mictionnelle); les signes généraux (asthénie, anorexie) et les facteurs de risques (pathologie pendant la grossesse de la mère et médicaments utilisées, mariage consanguin des parents, notion familiale d'ambiguïté sexuelle). L'examen physique consiste a recherché une dysmorphie, malformation congénital des organes génitaux externes et une anomalie des caractères sexuelle secondaires.

II.1.2. Examen complémentaire :

a.Spécifique :

- Imagerie : à la recherche d'anomalie des OGI, des testicules hauts situés et d'anomalie de l'appareil urinaire associées :
 - TDM-abdomino-pelvienne.
 - IRM-abdomino-pelvienne.
 - IRM-pelvien
 - L'échographie mammaire à la recherche de gynécomastie
- Le caryotype : à la recherche d'anomalies chromosomiques.
- Le dosage hormonal plasmatique (LH, FSH, Testostérone, œstradiol, AMH, 17OHP...)
- Le bilan lipidique (cholestérol, triglycéride HDL...)

- Spermogramme et spermo-culture.
- Histologie gonadique.

b.Non spécifique :

- Dosage sanguin.
- Radiographie du bassin
- Bilan sanguin préopératoire.

II.1.3. Diagnostic : anomalie de la différenciation sexuelle XY c'est le patient B.kh Âgé de 25 ans ; étudiant célibataire issu d'un mariage consanguin de 2ème degré. Admis pour exploration d'une anomalie de la différenciation sexuelle.

II.1.3.1. Antécédents :

-Personnels : pas

-Familiaux : ectopie testiculaire chez un frère opéré (avec une bonne évolution selon le malade)

II.1.3.2. Histoire de la maladie :

La consultation de la maladie remonte à la naissance ou les parents ont constaté des bourses vides ; Plusieurs échographies faits ne retrouvent pas des testicules ni en inguino-scrotale ni Abdominale jusqu' à l'âge de 14 ans ou une échographie faite objectivant deux testicules en intra-pelvien complété par une chirurgie exploratrice par abord inguinale ne retrouvait pas les gonades décrits à l'échographie : entre temps le patient a eu sa puberté de façon spontané ; Depuis le patient est resté sans suite jusqu'à 2020 ou il décide de reconsulter.

II.2. Méthode d'étude

II.2.1.Matériel biologique et non biologique : le matériel biologique et non biologique que nous avons utilisé dans notre étude est en annex I .

II.2.2.Méthode de dosage hormonal :**II.2.2.1.Prélèvement sanguins :**

pour faire le dosage hormonale au patient nous avons effectués un prélèvement à jeun, le matin ,et l'avons mis dans un tube sec . après pose d'un cathéter au pli du coude et pour que les résultats soient précis , il faut que le prélèvement soit réalisé en dehors de toute prise d'androgènes. Le patient doit éviter complètement le stress et les efforts physiques .

Après la réalisation de prélèvement nous mettons le tube dans une centrifugeuse pour une légère centrifugation . Ainsi ,nous aurons un sérum prêt à être analysée .

II.2.2.2. Technique de dosage hormonale :

Nous avons effectué la méthode immunoanalyse en chimi-luminescence par l'appareil MAGLUMI 800 pour le dosage de 17OHP .

Nous avons effectué la technique ELFA par l'appareil VIDAS pour le dosage de LH,FSH ,AMH testostérone et l'estradiol .

II.2.2.2.1.principe de immuno- analyse :

immuno - analyse est basé sur la présence des complexes immuns formés au cours de l'antigène (Ag)- anticorps (Ac) ,réaction résultant de la combinaison d'un déterminant antigénique d'un Ag dirigé contre cet épitope . en immuno-essais , les molécules étant testées sont des Ags . les condition préalable est donc Acs spécifiquement dirigé contre les Ags à doser . ces Ags sont habituellement macromolécules exposera plusieurs épitopes . ils sont composés d'une mosaïque de différents déterminants antigéniques dont seulement une ou deux seront utilisés dans la réaction de dosage immunologique . d'un point de vue technique ,la concentration Ag est déterminée au moyen d'une courbe d'étalonnage en comparant le signal (de désintégration radioactive , absorbance , luminescence , ... etc) obtenus à partir de l'échantillon à analyser avec les signaux à partir de solutions standards ou des solution d'étalonnage des concentrations connues (**Gauchez, 2010**)

II.2.2.2.2.le dosage de LH, FSH, AMH:**❖ l'appareil VIDAS :**

C'est un automate utilise la technologie ELFA (enzyme linked fluorescent assay). Combinant la méthode d'essai ELISA avec un lecteur fluorescente bleu final. Pour réaliser des dosages immuno enzymologique (sandwich, compétition indirect, compétition et en immunocapture). (voir figure 30 en annexe 2)

❖ l'intérêt du test de LH et FSH :

Le dosage de LH s'incrive avec ceux de la testostérone et de la testostérone libre, comme un test de base de l'investigation de la fonction testiculaire, il permet la distinction entre un hypogonadisme primaire ou (hypergonadotrope) ou secondaire (hypogonadotrope).

❖ l'intérêt du test AMH :

L'AMH est un excellent index de la présence des cellules de Sertoli, d'où l'indication du dosage sans : les ambiguïtés sexuelles de toutes natures, les pseudos hermaphrodismes, l'hermaphrodisme vrais, les cryptorchidies.

❖ Principe du test de LH, FSH, AMH:

Le principe du dosage associe la méthode immunoenzymatique sandwich à une détection finale en fluorescence (ELFA). Le cône à usage unique (SPR) sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et pré- répartis dans la cartouche. Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument. Elles sont constituées d'une succession de cycles d'aspiration/refoulement du milieu réactionnel. L'échantillon est prélevé puis transféré dans le puits contenant l'anticorps anti-(LH, FSH , AMH) marqué à la phosphatase alcaline (conjugué). Le mélange échantillon/conjugué est aspiré puis refoulé plusieurs fois par le cône afin d'augmenter la vitesse de réaction. Cette opération permet à l'antigène de se lier d'une part aux immunoglobulines fixées sur le cône et d'autre part au conjugué formant ainsi un "sandwich". Des étapes de lavage éliminent les composés non fixés. Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4-Méthyl-ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône ; l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-Méthyl-ombellifère) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. La valeur du signal de fluorescence est proportionnelle à la concentration de l'antigène présent dans l'échantillon. A la fin du test, les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument par rapport à une courbe de calibration mémorisée, puis imprimés. (Guide vidas, 2019).

II.2.2.2.3. le dosage de estradiol :

- ❖ l'intérêt du test : le dosage de l'estradiol aide au diagnostic et au traitement des syndrome de féminisation (gynécomastie).
- ❖ **le principe de test:** Le principe du dosage associe la méthode par compétition à une détection finale en fluorescence (ELFA). Le cône (SPR) à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et pré- répartis dans la cartouche. Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument. Elles sont constituées d'une succession de cycles d'aspiration/refoulement du milieu réactionnel. L'échantillon est transféré dans le puits contenant le conjugué qui est un dérivé estradiol marqué à la phosphatase alcaline. Il s'effectue une compétition entre l'estradiol présent dans le sérum et le dérivé estradiol du conjugué vis à vis des sites de l'anticorps spécifique anti-estradiol fixé sur le cône. Des étapes de lavage éliminent les composés non fixés. Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4-Méthyl-ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône ; l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-Méthyl-ombellifère) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. La valeur du signal de

fluorescence est inversement proportionnelle à la concentration de l'antigène présent dans l'échantillon. A la fin du test, les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument par rapport à une courbe de calibration mémorisée, puis imprimés. **(Guide vidas, 2019)**

II.2.2.2.4. Le dosage de testostérone :

- ❖ **L'intérêt de dosage :** le dosage de testostérone aide au diagnostic et au traitement : des ambiguïtés sexuelles, des troubles de la spermatogénèse, gynécomastie, des tumeurs testiculaires.
- ❖ **Le principe de test :** Le principe du dosage associe la méthode immunoenzymatique par compétition à une détection finale en fluorescence (ELFA). Le cône (SPR) à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et pré-répartis dans la cartouche. Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement dans l'instrument. Elles sont constituées d'une succession de cycles d'aspiration/refoulement du milieu réactionnel. L'échantillon et le réactif de pré-traitement sont mis en présence pour libérer la testostérone de ses protéines de liaison. L'échantillon pré-traité est prélevé puis transféré dans le puits contenant un anticorps anti-testostérone marqué à la phosphatase alcaline (conjugué). Il s'effectue une compétition entre l'antigène présent dans l'échantillon et l'antigène testostérone fixé sur le cône vis à vis des sites de l'anticorps spécifique anti-testostérone conjugué. Des étapes de lavage éliminent les composés non fixés. Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4-Méthyl-ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône ; l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-Méthyl- ombelliférone) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. La valeur du signal de fluorescence est inversement proportionnelle à la concentration de l'antigène présent dans l'échantillon. A la fin du test, les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument par rapport à une courbe de calibration mémorisée, puis imprimés. **.(Guide vidas, 2019)**

II.2.2.2.5. la réalisation de test :

1. après avoir allumé l'appareil , nous avons entré dans la case ID (échantillon) le numéro attribué au patient , qui a le même numéro de tube de prélèvement
2. nous avons entré le code test vidas dans la case correspondante .
3. nous avons cliquant sur créer et nous avons choisi la section prédéfinie à lancer.

4. nous avons sorti les réactifs nécessaires et les avons laissé 30 min à température ambiante.
5. nous avons utilisé une cartouche et un cône spécifique pour chaque test et nous le mettons à sa juste place (sans les pousser jusqu'au cran d'arrêt) avec vérification leur position et leur couleur.
6. nous avons distribué les échantillons dans le premier puit des cartouche(en respectant la quantité indiquée) , ensuite nous avons poussé jusqu'au cran d'arrêt.
7. Nous avons fermé le compartiment du bloc cône et nous avons lancé le dosage en cliquant sur start , et nous nous assurerons que le voyant vert est allumé au-dessus du compartiment lancé.
8. le temps nécessaire pour obtenir des résultats varie selon le type de test.

II.2.2.2.6. Le dosage hormonale de 17 OHP :

- ❖ **L'appariel MAGLUMI 800:** c'est un automate utilise la technologie de chimiluminescente.il utilise un concept de bras pivotant qui permet de réduire de façon significative sa taille et son poids, tout en maintenant une cadence de 180 tests par heure, on utilise la technologie RFID. un capteur près de la zone (réactive) lit et identifiés automatiquement les informations contenues dans la puce de chaque coffret et renseigne le logiciel de l'automate.
- ❖ **Le principe de test :** le test de la progestérone 17- OH est un test immunologique par chimiluminescence compétitif. l'échantillon, l'ABEI marqué avec des anticorps polyclonaux anti - 17 -OH progestérone sont mélangés soigneusement et incubés, puis la solution de microbilles magnétiques revêtues de l'antigène de la progestérone 17 OH est ajoutée et incubée. l'échantillon et les microbilles magnétiques revêtues de l'antigène de la progestérone 17 OH sont en compétition pour la liaison du marqueur ABEI, formant des complexes immuns.après la précipitation dans un champ magnétique, décanter le surnageant, puis un cycle de lavage est effectué. ensuite, les starters 1+2 sont ajoutés pour initier une réaction chimiluminescente. le signal lumineux est mesuré par un photomultiplicateur en unités de lumière relative, qui est inversement proportionnel à la concentration de 17-OH progestérone présente dans l'échantillon (**Guide MAGLUMI 800, 2019**)

II.2.2.2.7. La réalisation de test :

1. Nous avons chargé les réactifs nécessaires pour le test .
2. Nous avons chargé les échantillons dans la zone d'échantillons .
3. Nous avons entré la liste de travail et l'avons confirmée.
4. Ensuite nous avons appuyé sur start pour lancer le dosage puis en attend les résultats.

II.2.3. Étude anatomopathologique :**II.2.3.1. La technique histochimique :**

- ❖ **But :** obtenir des coupes de tissus colorées à partir des fragments précédemment mis en cassette afin d'observer au microscope.

Les prélèvements sont adressés au service d'anatomopathologie du CHU BAB EL OUED

II.2.3.1.1. La fixation : Après avoir obtenue la pièce opératoire castré (un utérus pubère associé à deux annexes) canalisés lors de l'opération qui a été bien conservé ; ils ont ouvert l'utérus et le lavé de leur contenu puis ils ont fixé le prélèvement par le formol à 10% tamponné dans un récipient de taille suffisamment grande (48h) accompagnée par une étiquette (le formol est un gaz incolore inflammable, permet la formation d'un gel à base de la formation des ponts méthyléniques entre les chaînes protéiques ce qui stabilise la structure. Elle doit être immédiate ou au moins très rapidement. Toute fixation défectueuse rend l'étude anatomopathologique difficile voire impossible (dessiccation et/ou autolyse du tissu

La fixation maintient la structure tissulaire et cellulaire dans un état le plus proche possible du vivant.

II.2.3.1.2. L'étude macroscopique :

La pièce opératoire (utérus) est examinée, mesurée, pesée, palpée, disséquée puis on a effectué plusieurs prélèvements (hystérectomie+annexectomie) à étudier, et qui sont mis en totalité dans des cassettes plastique comportent le numéro de dossier du patient dans du formol pure avant leur passage dans l'appareille circulatoire.

II.2.3.1.3. La circulation : se fait sur un automate qui constitue 12 baignoires (quatre baignoire de formol .trois baignoire de xylème deux baignoire de paraffine) pour but d'éliminer l'eau présent dans les tissus d'utérus par la paraffine pour faciliter la découpe.

Elle comporte trois étapes :

- ❖ **La déshydratation :** c'est la 1ère étape consiste à éliminer l'eau présent dans les tissus ; les prélèvements sont placés dans des baignoires d'éthanol de degré croissant 70°, 90°, 100°.

- ❖ **Eclaircissement** : c'est de remplacer le xylème à place d'éthanol qui est à la fois miscible à la paraffine et à l'agent déshydratant
- ❖ **L'imprégnation à la paraffine**: après l'étape d'examen macroscopique au cours de laquelle sont prélevés des fragments de petite taille (en moyenne 2 x 0,3 cm). Puis les tissus contenus dans les cassettes sont déshydratés par passage dans des alcools, l'alcool est éliminé par des solvants (xylène), puis la paraffine liquide à 60 °C imprègne les tissus et est refroidie. Ces étapes sont automatisées dans des appareils à inclusion.

II.2.3.1.4.L'enrobage : L'étape finale de l'inclusion est manuelle et consiste à réorienter convenablement le fragment tissulaire dans le sens de la coupe dans un moule de paraffine.

II.2.3.1.5.La microtomie : après refroidissement et démoulage on y effectue des coupes minces de 4 µm (attaché les une aux autres pour former un ruban) à l'aide d'un microtome afin d'obtenir des coupes monocouches.

II.2.3.1.6.L'étalement : les coupes ruban sont étalées sur des lames par l'eau d'albuminé.

II.2.3.1.7.Séchage des lames : se fait sur l'étuve

II.2.3.1.8.La coloration : on a utilisé la coloration de routine (HE).

II.2.3.1.9.Montage : après la déshydratation on a collé une lamelle sur la lame avec Eukit et xylène

II.2.3.1.10.Lecture et interprétation : les lames sont examinées et interprétées sur le microscope puis les sont archivées sur ordinateur avec les renseignements cliniques et les conclusions codées.

II.2.3.2. Etude immunohistochimique (I.H.C) :

Exploite le fait que les anticorps se lient spécifiquement à des antigènes dans les tissus biologiques. (C'est la détection spécifique des protéines et leur localisation sur un matériel cytologique ou des coupes tissulaires).

- a. Le principe** : est une technique qui combine l'immunologie et l'histochemie dans le but de mettre en évidence sur une coupe histologique une molécule grâce à ses propriétés antigénique cette technique est basé sur l'utilisation d'anti corps primaire spécifique dirigée contre la molécule à étudier le complexe anticorps-antigène former et visualiser grâce à un anticorps secondaire biotinylé qui fixera avec une grande affinité la streptavidine couplé à la peroxydase .le peroxydase d'hydrogène (H₂O₂) est de 3,3diaminobenzidine tétrahydrochloride ont été utilisé respectivement comme substrat de l'enzyme et chromogène et la réaction qui donne une coloration brunâtre (**Claude et al., 2007**).(voir figure 31 en annexe 2)

b. Protocole expérimentale :

Avant appliquer le traitement d'immuno-réaction les échantillons doit être passé par deux étapes :

- ❖ Préparation des prélèvements par la technique histologique (voir la technique histologique jusqu' au séchage des lames sur une plaque chauffante).
- ❖ Prétraitement des fragments

Remarque : les lames utilisées dans l'immuno-histochimie sont des lames silanisées chargé des molécules de silane qui assure la fixation des fragments sur les lames

b.1. Prétraitement :

- On met les lames préparées sur une plaque chauffante puis dans l'étuve pendant 4h pour assurer une bonne fixation.
- Paraffiner les fragments en trois bains de xylène 5 min pour chaque bain
- Réhydrater les lames dans trois bains d'éthanol de degré décroissant 100° 90° 70°.
- Rincer dans l'eau distillée (2 bains pendant 10 min)
- Sécher les lames à l'aide d'un papier absorbant
- Délimiter la zone où se trouve le fragment par DAKO PEN
- Mettre les lames dans une chambre humide et sombre pour éviter le détachement des fragments et maintenir la même condition in vivo et aussi pour assurer le bon fonctionnement des réactifs qui sont sensible à la lumière ;
- Bloquer la PEROXYDASE endogène en couvrant tout la surface délimitée par (PEROXYDASE BLOCKING REAGENT K8000) le volume de dépôt dépend de la taille du fragment de 100µl a 200 µl de ce produit ;
- Incuber pendant 15 min ;
- Laver les lames par « WASH PUFFER K8012 /8023 OU BPS dans 3 bain pendant 15 min ces derniers sont neutre par rapport à l'eau distillée ;
- Sécher les lames à l'aide d'un papier absorbant

b.2. Immun-réaction :

- Appliquer les anticorps primaire sur les fragments puis les incuber pendant 30min sur l'obscurité ;
- Rincer les lames par WACH BUFFER dans trois bains pendant 15 min pour éliminer l'excès d'anticorps primaire ;
- Sécher les lames à laide d'un papier absorbant ;
- Appliquer « HRP 8023 pendant 30 min (constitué de l'anticorps secondaire couplé à la biotine, streptavidine-peroxydase) ;

- Rincer les lames par WASH BUFFER (3 bains pendant 5 min) ;
- Appliquer DAB (une goutte de chromogène pour chaque 1 ml de substrat) pendant 15 min, (le substrat va être dégradé par la peroxydase endogène et le produit va être coloré ;
- Rincer avec l'eau distillée 2 bains 5 min pour chacun ;
- Contre coloration à l'hématoxyline de Mayer dans un seul bain pendant 5 min (permet la coloration des noyaux en bleu) ;
- Rincer à l'eau courante puis à l'eau du robinet (c'est le ph alcalin de l'eau du robinet qui fait bleuir l'hématoxyline) ;
- Déshydrater des lames dans des bains d'alcool à concentration croissante (70° 90° 100°) et éclaircir dans le xylène ;
- Montage des lamelles avec une goutte de liquide de montage (Eukit) ;
- Les lames montées sont séchées à l'aire libre.

B.3.les marqueurs tumoraux :

❖ ACE:

L'antigène carcino- embryonnaire est une glycoprotéine d'un poids moléculaire d'environ 200 000 daltons (**GOLD P et al., 1965; HERNANDO J.J et al., 1995**) L'ACE a été décrit pour la première fois en 1965 par Gold et Freedman. L'ACE est produit par les cellules durant la vie embryonnaire et foetale. La production de cet antigène est stoppée à la naissance. On peut détecter un très faible taux sérique chez l'homme indemne de toute pathologie. (**GOLD P et al., 1965**).

Une élévation du taux d'ACE peut être trouvée en cas d'apparition de certains cancers (colorectal, sein, poumon...) (**HERNANDO J.J et al., 1995; MOERTEL C.G et al., 1993**).mais aussi dans certaines pathologies non cancéreuses. Le taux sérique d'ACE décroît après traitement et augmente en cas de rechute, maladie résiduelle et métastases (**BORMER O.P, 1993**).

❖ PSA :

L'antigène spécifique de la prostate (PSA) est une glycoprotéine qui appartient à la famille des kallikréines, Le PSA a un poids moléculaire d'environ 30 000 Daltons , Le PSA est principalement produit par l'épithélium glandulaire de la prostate et est sécrété dans le liquide séminal, Le PSA est aussi présent dans l'urine et le sang. Le PSA agit sur le liquide séminal pour le fluidifier et augmenter la mobilité des spermatozoïdes **(OSTERLING JE, 1991).**

Le PSA est présent dans le sang sous trois formes principales. **(CHRISTENSON A et al., 1990; ZHANG WM et al., 1995)** La forme immuno-réactive la plus importante est le PSA lié à l'alpha-1-antichymotrypsine (PSA-ACT), Le PSA libre est l'autre forme immuno-réactive présente dans le sérum. La troisième forme majoritaire du PSA, complexé à l'alpha-2-macroglobuline, n'est pas détectable par les immuno-dosages, L'augmentation du taux de PSA est associé aux pathologies prostatiques telles que l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) ou le cancer de la prostate. Le dosage du PSA et son évolution sont utiles pour le suivi, ainsi que le contrôle de l'efficacité du traitement d'un carcinome. **(STAMEY TA. et al., 1989)**

❖ AFP :

L'alpha-foetoprotéine (AFP) a été identifiée en 1956 dans le sérum fœtal et décrite en 1964 comme antigène oncofœtal. C'est une glycoprotéine de poids moléculaire 70 000 daltons synthétisée par le foie, le sac vitellin et, dans une moindre mesure, par le tractus gastro-intestinal du fœtus ; elle disparaît dans les semaines suivant la naissance. **(BENASSAYAG C, 1989 ; GLICK P.L et al., 1988)**

En cancérologie, des taux élevés d'AFP sont retrouvés dans 70% des cas de carcinomes hépato-cellulaires primaires et de tumeurs germinales non séminomateuses du testicule. **(KOHN Jet al., 1976; NAVAL Jet al., 1986; VALLETTE G, 1986)**

Le dosage de l'AFP représente un outil majeur, en association avec l'échographie et la ponction-biopsie, dans le diagnostic des cancers du foie ainsi que pour le suivi de patients, notamment après exérèse de la tumeur, en permettant le dépistage précoce d'une récurrence, L'AFP est également un marqueur de choix des tumeurs germinales non

séminomateuses comme aide au diagnostic, indicateur pronostic de suivi, pour apprécier la réponse au traitement et dépister précocement une récurrence (**Guide vidas, 2019**)

❖ **β HCG :**

L'hormone Chorionique Gonadotrope humaine ou hCG est une glycoprotéine, de masse moléculaire 40 000 daltons, constituée de deux sous-unités polypeptidiques α et β , La sous-unité β de l'hCG comporte 145 acides aminés et cinq groupes oligosaccharidiques . (**PIERCE J.G. et al., 1981; RUFFIE A et al., 1995**) C'est elle qui confère à l'hCG sa spécificité. (**NORMAN R.J. et al., 1990**)

Les immuno-essais pour la mesure de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) sont disponibles depuis plus de six décennies. Bien qu'ils aient d'abord été développés pour diagnostiquer la grossesse, d'autres applications cliniques sont apparues au fur et à mesure que les propriétés biochimiques et les fonctions biologiques de l'hCG ont été élucidées. Actuellement, les mesures de l'hCG sont également utilisées dans l'évaluation des femmes suspectées de grossesse extra-utérine, en conjonction avec d'autres biomarqueurs lors du dépistage des aneuploïdies fœtales et comme marqueur tumoral pour une variété de néoplasmes. Il est important de noter que la majorité des tests pour la hCG n'ont pas reçu d'approbation réglementaire pour des utilisations cliniques autres que la détection de la grossesse. Quoi qu'il en soit, ces utilisations " hors étiquette " sont soutenues par des preuves solides et sont incluses dans les directives de pratique clinique publiées par de nombreuses sociétés professionnelles. (**David G.Grenache, 2019**)

En tant que marqueur tumoral, la hCG est le plus souvent associée à la maladie trophoblastique gestationnelle et aux tumeurs germinales testiculaires. La maladie trophoblastique gestationnelle comprend un groupe hétérogène de lésions interdépendantes dérivées des trophoblastes placentaires et toutes les tumeurs trophoblastiques sécrètent de l'hCG. Les cancers du testicule sont histologiquement différenciés en séminomes et en tumeurs germinales non séminomateuses (TNGS). Le taux de hCG est élevé chez 15 à 20 % des hommes atteints de séminomes et chez 40 à 50 % des patients atteints de TNGS. (**Gilligan T et al., 2010**)

❖ CD117 :

La protéine CD117 est un récepteur de facteur de croissance tyrosine kinase transmembranaire qui est le produit de l'expression du gène *c-kit*. Elle est présente dans divers types de cellules humaines normales, y compris l'épithélium mammaire, les cellules germinales, les mélanocytes, les cellules myéloïdes immatures et les mastocytes, La coloration pour CD117 se produit dans divers types de tumeurs, bien qu'une coloration forte soit présente principalement dans la maladie des mastocytes et les tumeurs stromales gastro-intestinales, pour lesquelles CD117 est le marqueur préféré. Une minorité de carcinomes ovariens séreux présentent une forte coloration pour le CD117 En pathologie ovarienne, le CD117 est plus utile comme marqueur du dysgerminome, qui présente une forte coloration membranaire diffuse dans presque tous les cas. Le CD117 ne colore pas le carcinome embryonnaire, et est donc un marqueur plus spécifique du dysgerminome que la PLAP. (**Joseph T. Rabban et al., 2010**)

❖ L'inhibine alpha :

L'inhibine et l'activine font partie de la famille des cytokines du facteur de croissance transformant bêta (TGF- β) (**Bartholin et al., 2002**), et sont surtout connues pour leur rôle dans la régulation de la sécrétion de l'hormone folliculo-stimulante (FSH), l'inhibition par l'inhibine et l'activation par l'activine de la sécrétion. Ces protéines régulatrices jouent un rôle essentiel dans la régulation de la FSH, qui agit en synergie avec l'hormone lutéinisante (LH) dans la reproduction. (**Bergh A et Cajander S, 1990**)

L'inhibine alpha, codée par le gène humain *INH A*, a un effet régulateur négatif sur l'activine. Elle inhibe la biosynthèse et la sécrétion de la FSH en empêchant l'activine de se lier à son récepteur (**Gressner, 2011**). L'inhibine est capable de bloquer l'activité de l'activine en entrant en compétition pour le site de liaison sur le récepteur de l'activine (ActRII) et en déplaçant l'activine du complexe activine-récepteur. Les inhibines ont été initialement découvertes dans l'ovaire (cellules de la granulosa) et le testicule (cellules de sertoli) ; elles ont également été trouvées présentes dans d'autres tissus tels que le placenta, l'endomètre (**Mylonas et al., 2004**), le cerveau (**Uccella et al., 2000**), la glande surrénale (**McCluggage et al., 1998**), le testicule (**Bergh et Cajander, 1990**) et l'ovaire (**Cuevas et al. 1987, Yamoto et al., 1992**). L'inhibine possède une sous-unité α commune qui est attachée à une sous-unité βA ou βB via une liaison disulfure pour créer l'inhibine A ($\alpha \beta A$) ou l'inhibine B ($\alpha \beta B$).

(Bergh A and Cajander S, 1990) D'autres marqueurs ont été proposés par certains auteurs dans le cadre d'une surveillance biologique, il s'agit de l'alpha foeto-protéine, l'inhibine A et l'inhibine B **(Roger Vet *al.*, 2004)**

❖ **La calrétinine:**

La calrétinine est une protéine de liaison impliquée dans la signalisation du calcium. Elle est codée par le gène CALB2 et joue un rôle essentiel dans le fonctionnement des cellules, La calrétinine est naturellement exprimée dans certains neurones du système nerveux. On la trouve également dans des cellules spécialisées telles que les cellules de Leydig, qui produisent la testostérone chez l'homme.,La protéine est exprimée dans plusieurs autres endroits, notamment dans les follicules pileux.(**Karen Selby, RN, 2021**)

❖ **WN1 :**

La tumeur de Wilms est une tumeur rénale maligne de l'enfance dont on pense qu'elle résulte de l'inactivation des deux allèles du gène de la tumeur de Wilms (WT1) situé sur le chromosome 11p13 **(Silberstein GB *et al.*, 1997; Garg M *et al.*, 2003)** WT1 est un gène suppresseur de tumeur responsable de la tumeur de Wilms. Dans les tissus humains normaux, WT1 est limité aux reins, aux testicules, aux ovaires, à la rate, aux précurseurs hématopoïétiques et à la paroi cellulaire mésothéliale des organes viscéraux **(Hylander B *et al.*, 2006)**

Des études récentes ont montré que WT1 joue un rôle important dans la progression de la maladie et le pronostic des tumeurs malignes humaines. **(Cohen HT *et al.*, 1997; Dehbi Met *al.*, 1996)**

III.1. examen clinique : sans aucune thérapeutique

Patient en bon état général bien hydraté :

TA= 12/08

FC= 82 btm/mn

Poids = 80 kg

Taille = 179 cm

BMI= 25 kg/m cube (norme poids)

De morphotype androïde, pas de syndrome dysmorphique ni de retard mental.

Pas de signe d'insuffisance surrénalienne.

- Examen des organes génitaux externes : morphotype masculin, scrotum pigmenté et plissé.
- Les bourses sont vides, la verge à 7 cm soit un micropénis sans hypospadias avec présence d'érection matinale.
- Les caractères sexuels secondaires sont présents.
- Par ailleurs, on ne note pas de gynécomastie, pas d'hématurie ni de douleurs cycliques.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité

III.2. Examen para-clinique :**III.2.1. caryotype** : 46 XY**III.2.2. spermogramme** : azoospermies Excrétoire**III.2.3. Spermoculture** : absence de germes pathogènes.**III.2.4. imagerie:**

- **TDM abdomino-pelvienne :**

- structures génitales de type féminin avec des images correspondant à un utérus et deux annexes.
- l'utérus surmonte une image d'allure prostatique de 46 x 30 mm
- Les images de type annexiel sont finement calcifiées en périphérique de 34x30 mm à droite et 22 x17 mm à gauche.
- absence d'image suspecte

- **IRM abdomino-plevienne**

hermaphrodisme complet :

- utérus de taille normal de type pubère sans masse en son sein avec une ligne de vacuité libre.
- absence de visualisation de vagin avec identification d'une prostate de volume normal de signal homogène de 40/26 mm.
- les ovaires sont de taille normale vde signale homogène 30/22 mm à droite 25/14 mm à gauche
- le pénis est d'aspect normal avec un signal normal du corps spongieux et caverneux
- absence de masse pelvienne profonde de nature suspecte.
- absence d'identification des vésicules seminales.
- absence de structure pouvant correspondre à des testicules.

Une relecture faite chez Dr. TABOUCHE confirme le type pubère des l'utérus la gonade gauche est un testicule et la droite est difficile à préciser.

- **une IRM pelvienne :**

- présence d'un utérus pubère 60 mm de grand axe.
- 02 formations tessulaires grossièrement ovoides de siège intra abdominal.
- La première est de siège pelvienne para utérine gauche (20 mm de diamètre)
- La seconde est en projection de la face iliaque droite (25 mm de diamètre) associée à une
- formation kystique mesurant 32 mm.
- La prostate est sans anomalie.

III.3. Le dosage hormonal :

Tableau XI : les résultats de dosage hormonal.

hormone	dosage du patient	Les normes	Résultat	Remarque
Testostérone	5.77ng/ml	2.49-8.36	normal	Hypogonadisme Hyper gonadotrope
FSH	28.08MUI/ml	0.95-11.96	Elevé	
LH	13.72 MUI/ML	0.57-12.07	élevé	
E2	23.58 pg/ml	11.44	normal	
AMH	<0.010ng/ml	1.5-11	indélectable	
17OHP	1.807ng/ml	0.5-2.1	normal	

III.4. Bilan lipidique :**Tableau XII :** les résultats de bilan lipidique.

	Dosage	Les normes	Conclusion
Cholestérole tot	1.76 g/l	(1.5-2)	Normal
Ttriglycérides	1.76g/l	(0.5-1.5)	Hypertriglyceridemie
HDL chol	0.41 g/l	>0.55	
LDL chol	1 g/l		

III.5. Marqueur tumoraux :**Tableau XIII :** les résultats de dosage des marqueurs tumoraux.

Marqueur	Dosage	Les normes		
ACE	0.76ng/ml	<4.99		
AFP	6.09 ng/ml	<8.04		
β HCG	3.1UI/L	<2	Ré-contrôlé	=0.8MUI/ml
PSA	Tôt=0.268ng/ml Libre=0.202ng/ml			

} **Négatif**

- Au total: c'est le patient B.K agé de 25 ans déclaré et élevé comme un garçon , célibataire qui présente une anomalies de la différenciation sexuelle 46 XY en rapport probablement avec une mutation de gène l'AMH (syndrome de persistance des canaux de muller).
- L'IRM abdomino-pelvienne objective un utérus pubère associé à deux formations solides intra-abdominaux correspondant à des testicules le premier de siège pelvien para utérine gauche (20 mm de diamètre) et le second est en projection de la face iliaque droite (25 mm de diamètre) dont ce dernier est associé à une formation kystique de 32 mm. La prostate est sans anomalies
- le patient relève d'une prise en charge chirurgicale

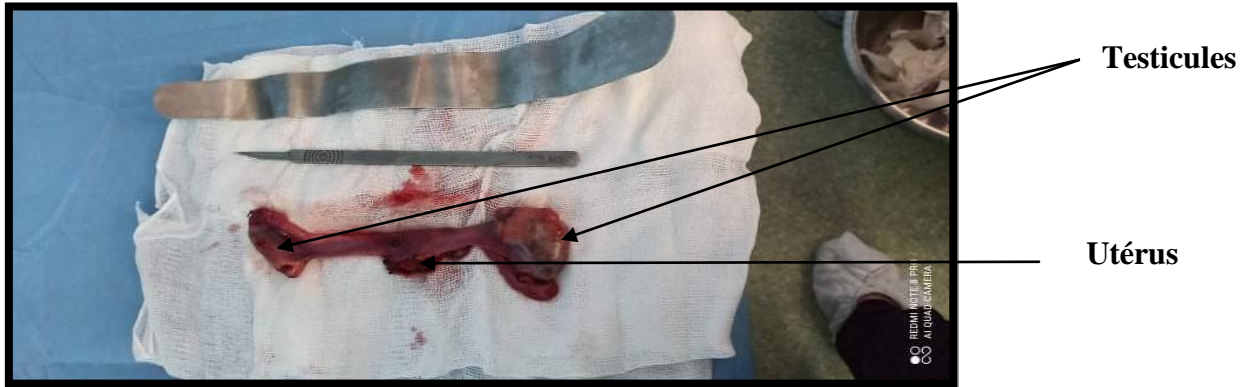


Figure 18: la pièce opératoire castrée du patient correspond à l'utérus et leurs annexes (photo original, 2021).

III.6. L'étude anatomo- pathologique :

L'examen microscopique des prélèvements effectués montre :

1-utérus :

La paroi utérine est peu épaisse bordée d'une muqueuse endométriale bien différenciée

2- les portions canalaire :

Sont représentées par un tissu conjonctivo-vasculaire renfermant deux structures histologiquement distinctes à savoir une paroi bordée d'une muqueuse d'aspect frangée tapissée d'un épithélium cubique simple cilié stratifié cilié correspondant à l'épididyme

3- Formation para-utérine :

Les deux sont représentées par un parenchyme testiculaire hémorragique dont les tubes séminifères présentent une membrane basale hyalinisée ; et dont l'interstitium est le siège d'une hyperplasie des cellules de leidig

Ce parenchyme testiculaire est coiffé d'une collerette de stroma ovarien qui est le siège d'une prolifération néoplasique mixte agencées en lobules séparées par un stroma fibreux comportant des cellules de leidig

Cette prolifération est faite de deux types de cellules

-des cellules germinales séminomateuses ; polygonales de grande taille a cytoplasme claire et noyaux vésiculeux et nucléolés

-des cellules de type de cordon sexuel disposées en structures acinaires centrées par une substance éosinophile .elle sont petites aux limite peu précises a cytoplasme clair très réduit et noyaux hyper-chromatique

- Quelques figures mitotiques sont observées.
- Présence de remaniements calciques
- Absence d'embolus vasculaires.

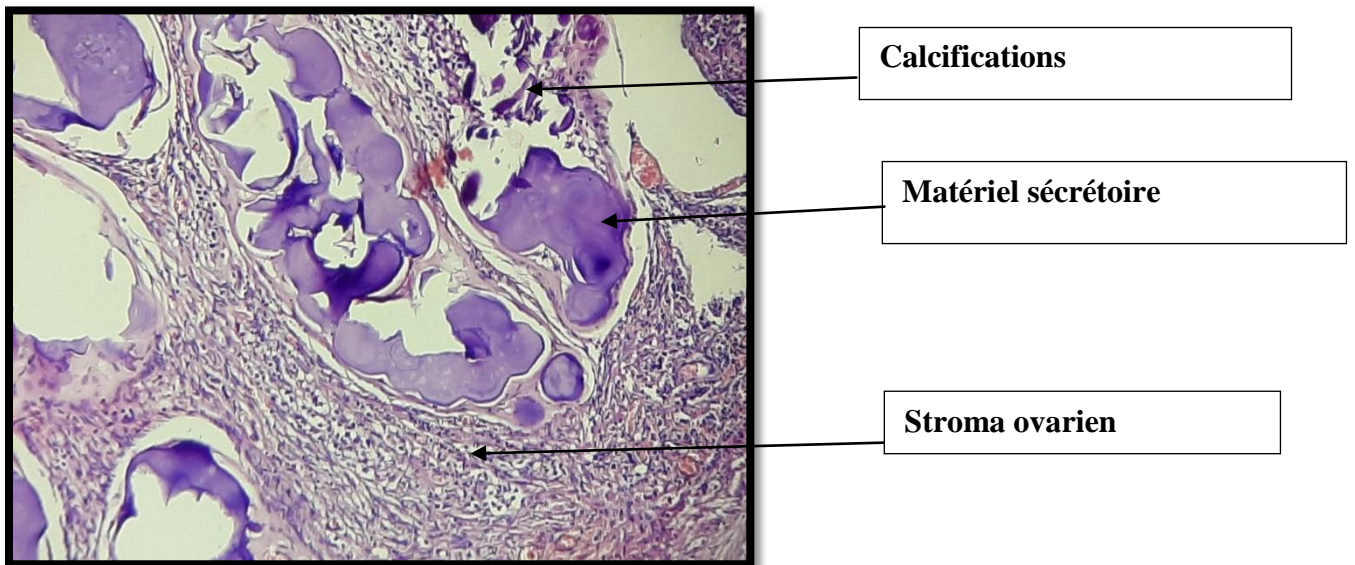


Figure 19: Coupe histologique d'un ovotestis Grossissement 40x (photo original, 2021)

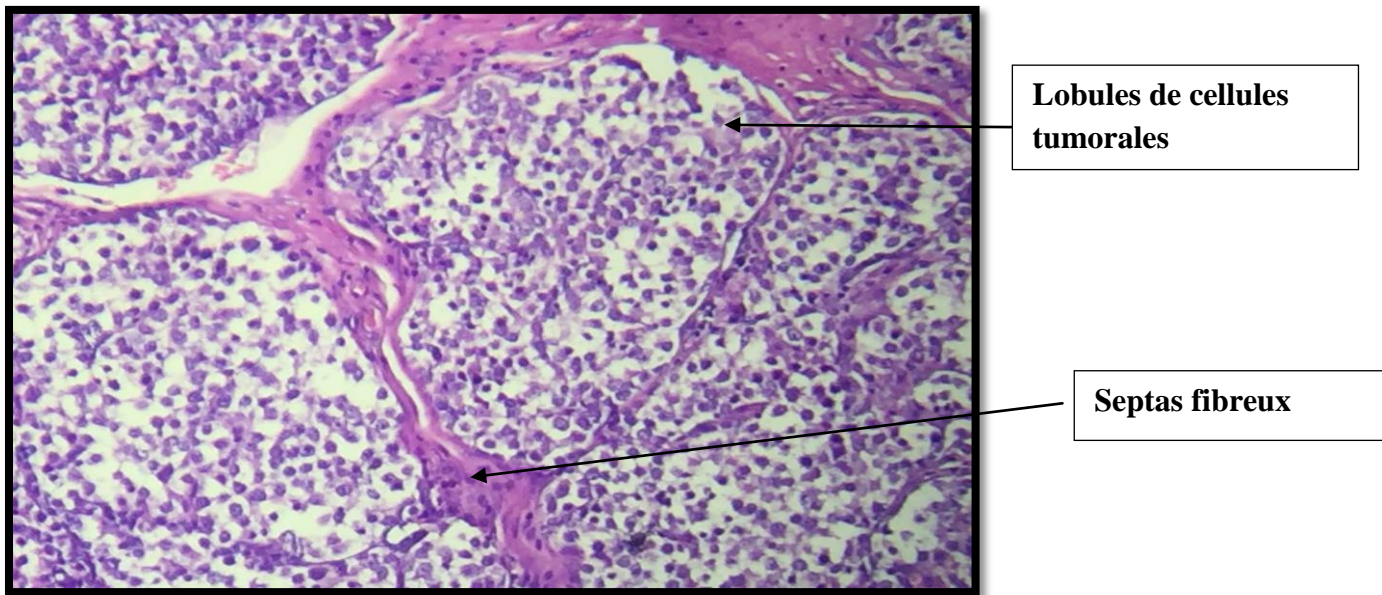


Figure 20: Coupe histologique montre les lobules tumoraux « gonadoblastome » après coloration Hémateine éosine Grossissement 40x (photo originale, 2021).

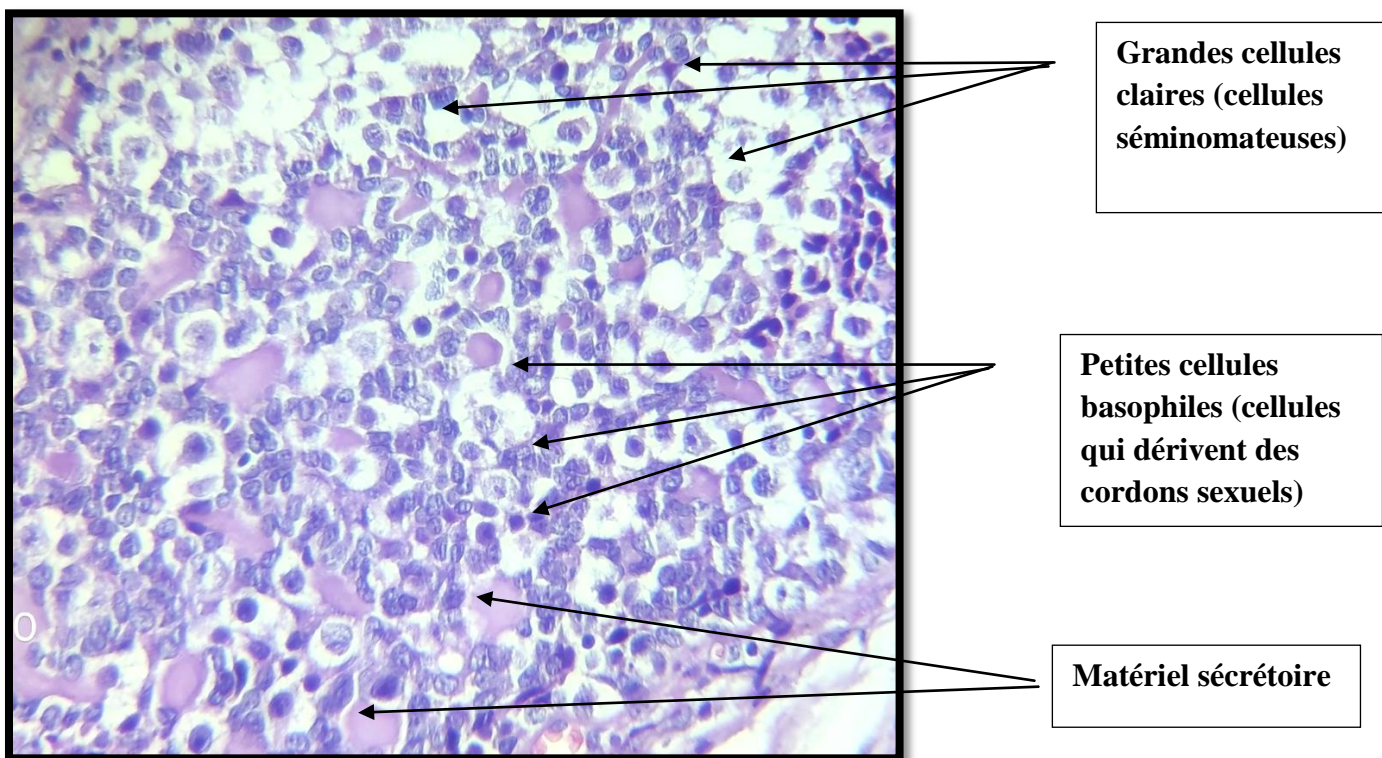


Figure 21: Coupe histologique montre les différentes cellules après coloration Hémateine éosine Grossissement 100x (photo originale, 2021).

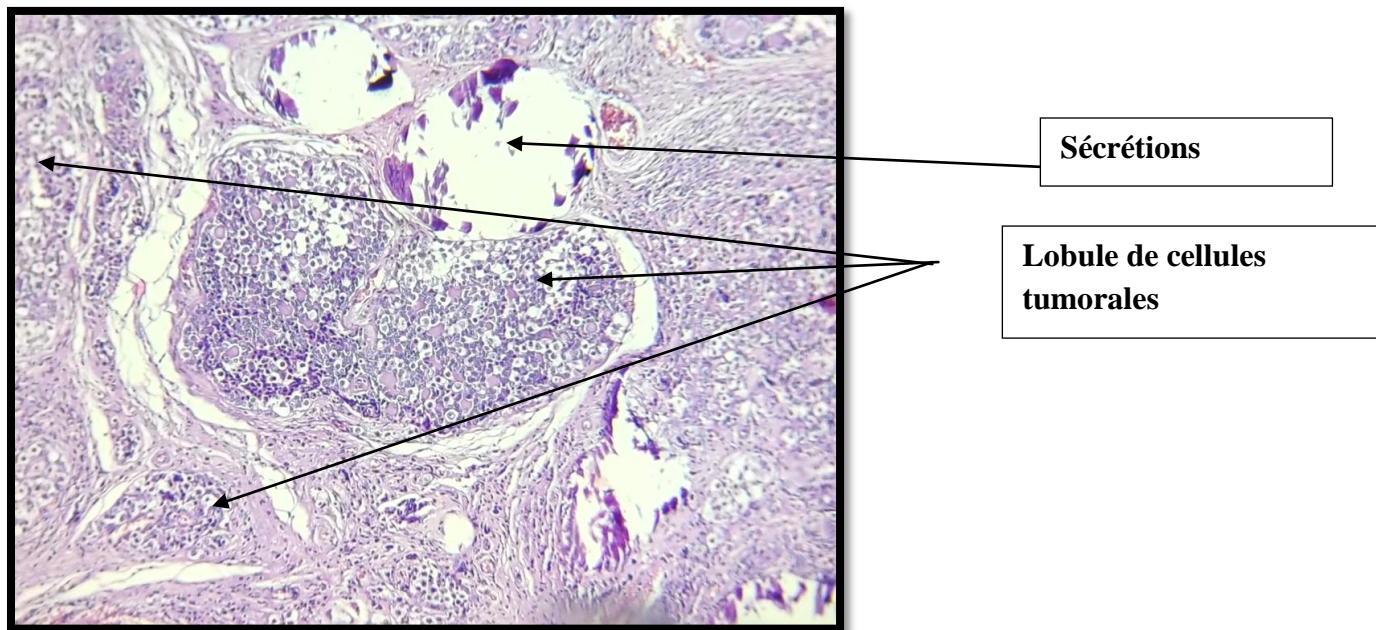


Figure 22: Coupe histologique montre les cellules tumorales et les sécrétions après coloration Hémateine éosine Grossissement 40x (photo originale, 2021)

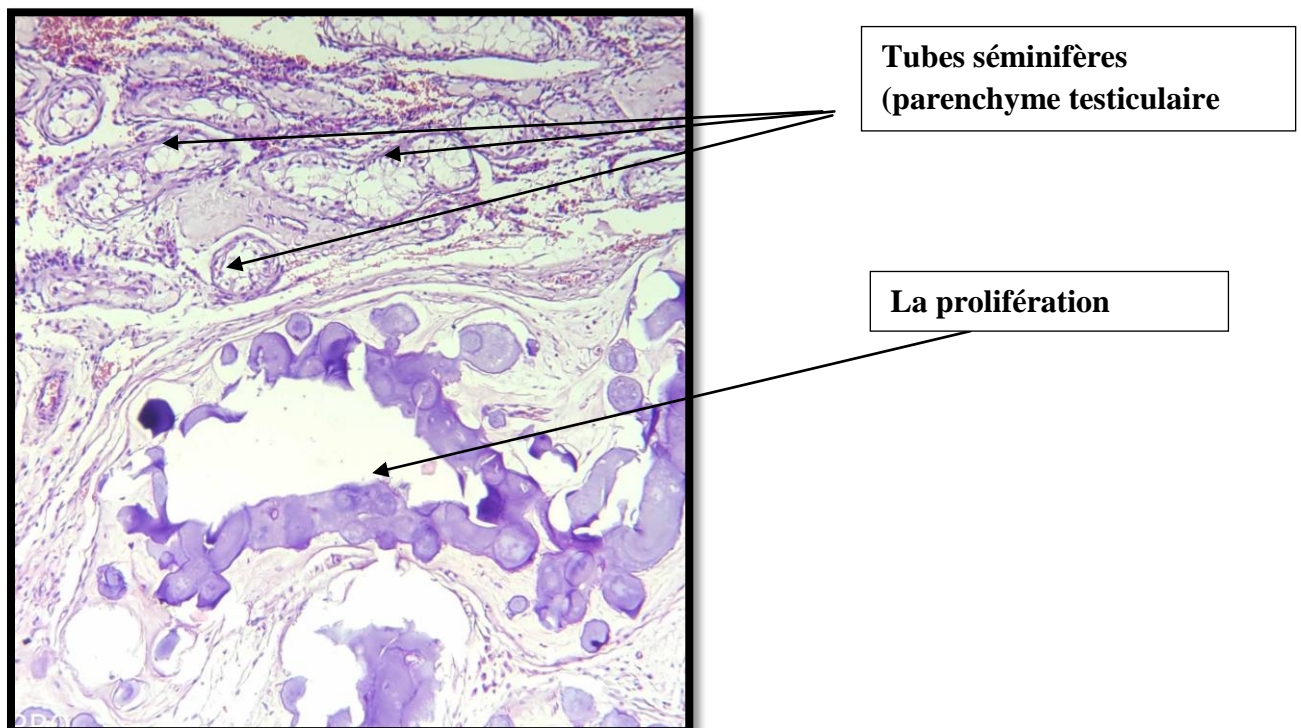


Figure 23: Coupe histologique montre les figures mitotiques après coloration Hémateine éosine Grossissement 40x (photo originale, 2021)

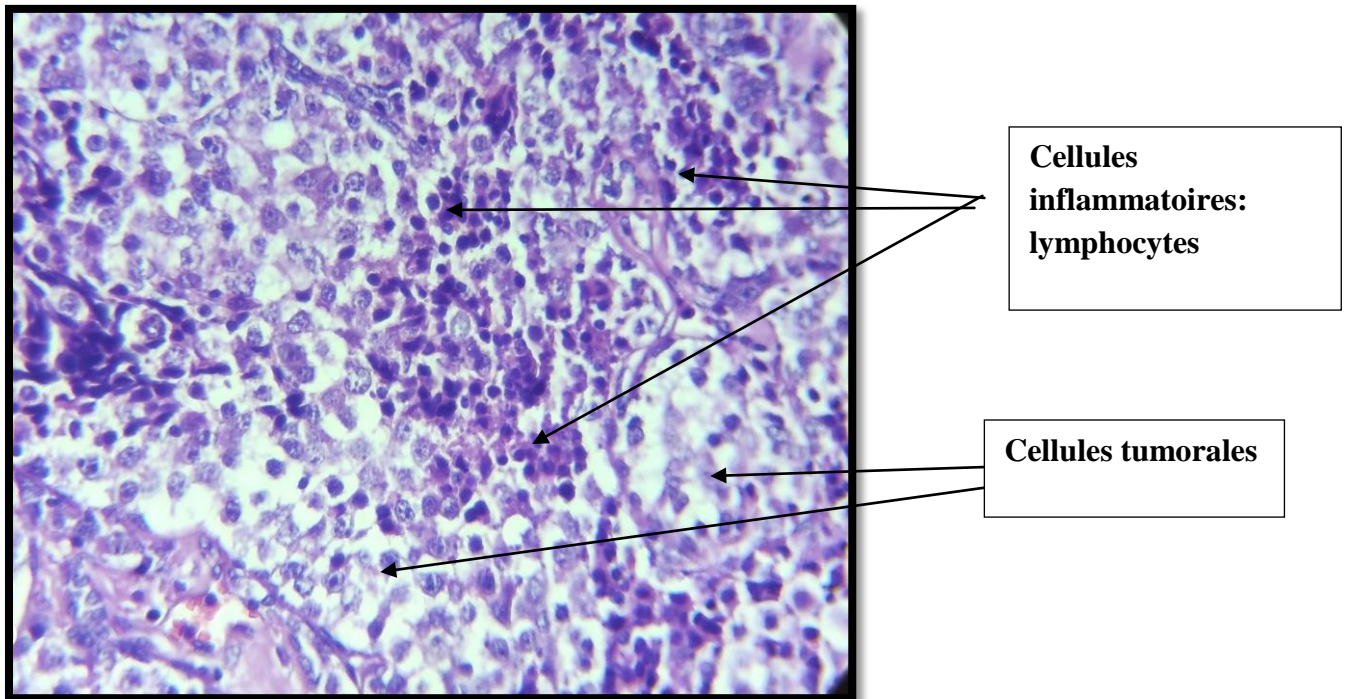
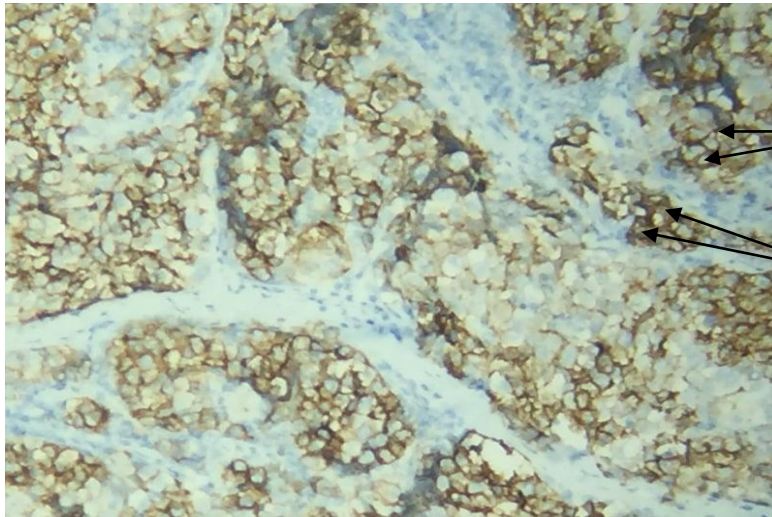


Figure 24: Coupe histologique montre les cellules tumorales et les cellules inflammatoires après coloration Hémateine éosine Grossissement 40x (photo originale, 2021).

III.7. L'étude immuno-histochimie :

Résultat :

- Aspect morphologique et immuno-histochimique d'antéscicule décrit en gauche siège d'un gonadoblastome malin (tumeur mixte des cellules germinales et des cordons sexuels)

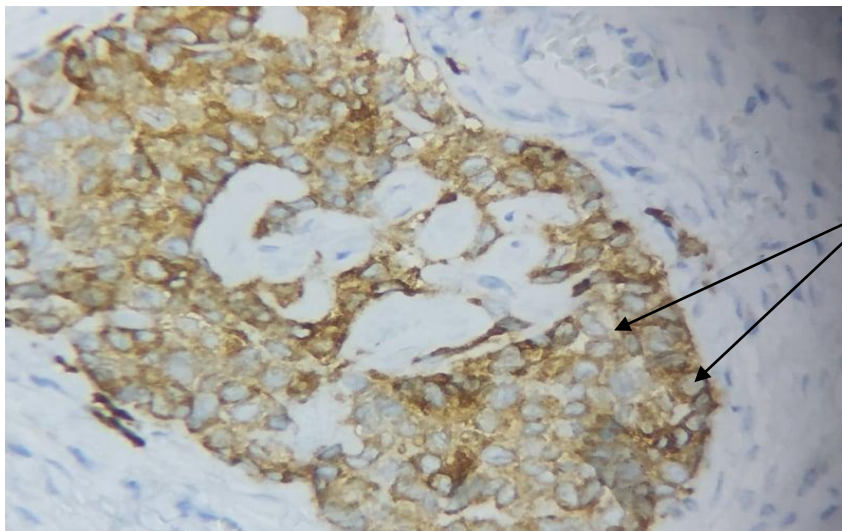


Marquage des membranes des cellules tumorales séminomateuses

Marquage du cytoplasme des cellules tumorales séminomateuses

Figure 25: Identification par réaction immunohistochimique avec un anti CD117, des cellules séminomateuse (Grossissement 40 x) (**photo originl, 2021**).

- ❖ **CD1 17** : marquage membranaire et cytoplasmique des grandes cellules tumorales (séminomateuse) Avec témoin externe positif.



Marquage des membranes des cellules tumorales des cordons sexuels

Figure 26: Identification par réaction immunohistochimique avec un anti α inhibine, des petites cellules tumorales de cordons sexuel (Grossissement 40 x) (**photo originl, 2021**)

- ❖ **Alpha inhibine** : marquage membranaire des petites cellules tumorales (des cordons sexuels) avec témoin externe positif

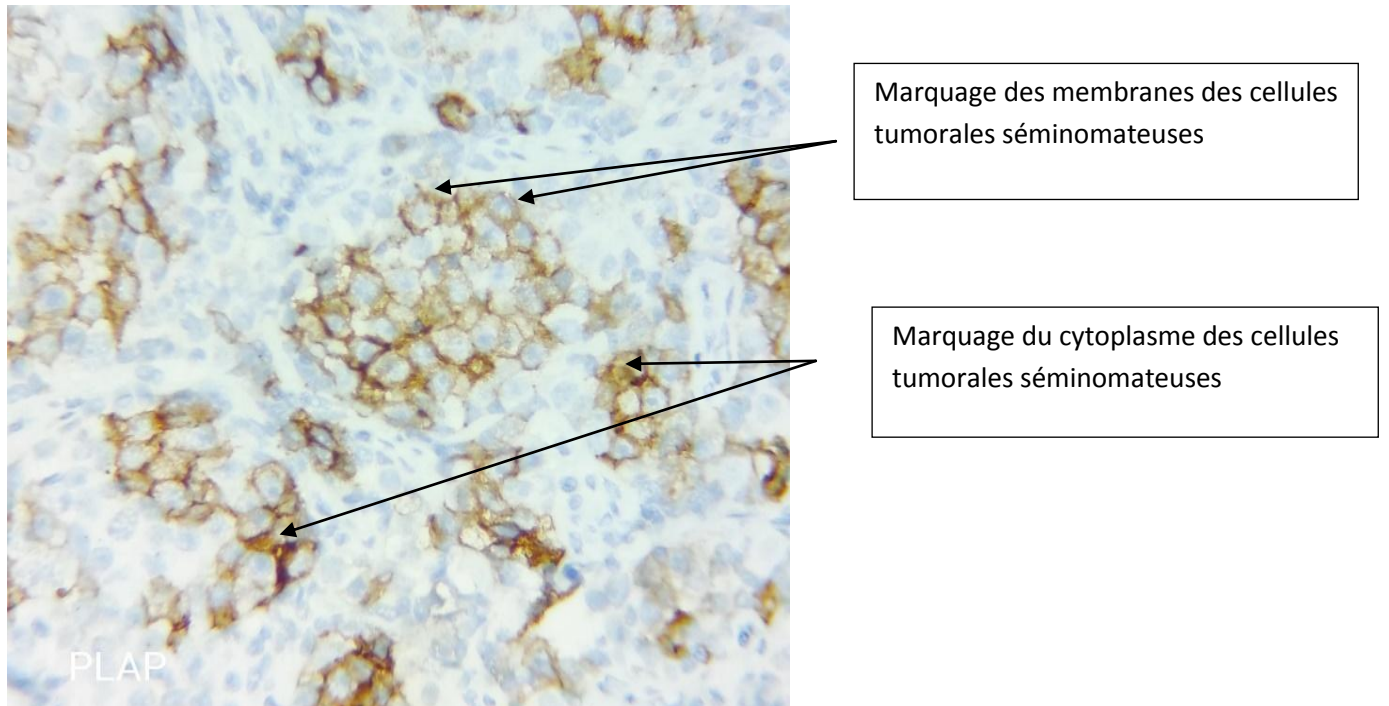


Figure 27 : Identification par réaction immunohistochimique avec un anti PLAP de la membrane et le cytoplasme des grandes cellules tumorales (Grossissement 40 x) (photo originl, 2021)

- ❖ **PLAP** : marquage membranaire et cytoplasmique des grandes cellules tumorales témoin interne positif.

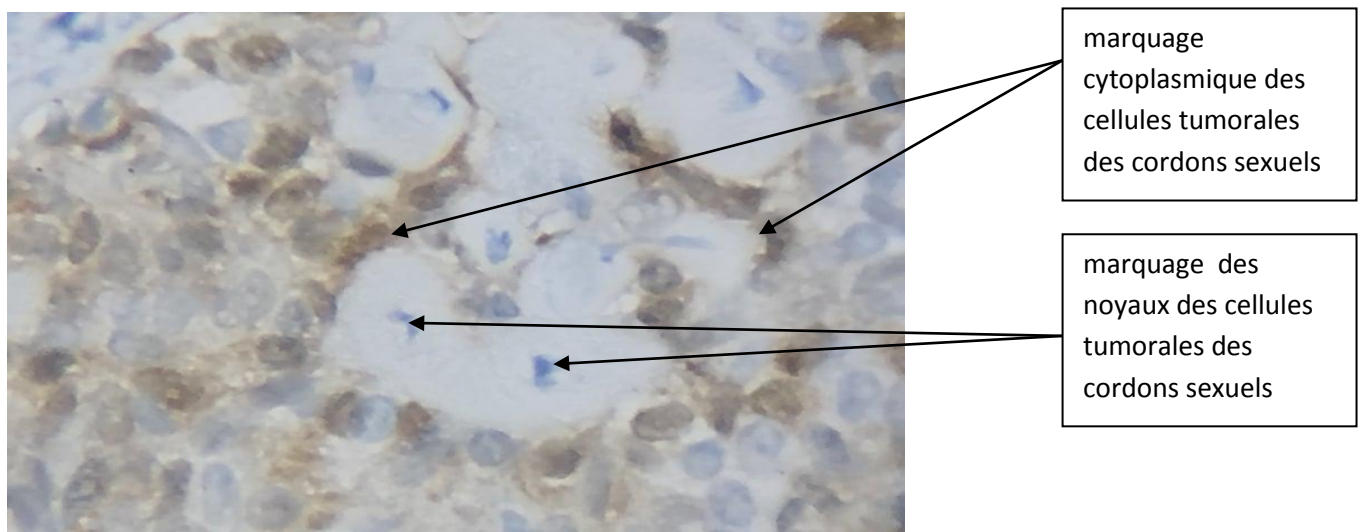


Figure 28 : Identification par réaction immunohistochimique avec un anti Calrétinine de quelque rare cellules tumorales (Grossissement 40 x) **photo originl, 2021**).

Calrétinine : marquage nucléaire et cytoplasmique de quelque rares cellules tumorales avec témoin interne positif.

discussion :

Nous avons réalisé une étude prospective au niveau du service urologie de CHU de BAB-ELOUED; pourtant sur un seul cas (à cause de Covid 19 on n'a pu recruter qu'un seul cas); il s'agit d'un patient présentait une ADS des OGI qui sont confirmés par une échographie, un dosage hormonal, et une étude anatomo-pathologique. Le début de notre travail s'est fait dans le service d'endocrinologie de BAB EL-OUED d'où nous avons pris le dossier du patient ; Notre travail consistait à refaire ses tests avant qu'il soit transféré au service de chirurgie.

En abordant le dossier du patient et à travers le diagnostic qui était posé par l'endocrinologue, on constate que le patient issue de mariage consanguin de 2^{ème} degré . Bien que l'association entre les mariages consanguins et les organes génitaux atypiques soit bien décrite dans la littérature (**Domenice et al., 2017 ; Palo et al., 2012**).d'autant plus qu'il a des antécédents familiaux (d'avoir un frère qui souffrait d'ectopie testiculaire).

Selon l'analyse d'examen clinique le patient est déclaré et élevé comme garçon, célibataire qui présente une anomalie de la différenciation sexuelle, il avait un morphotype masculin avec 46XY, il possède des OGE normaux, scrotum pigmenté et lisse, les bourses était vide depuis sa naissance un micro-pénis sans hypospadias avec une érection matinale, un utérus pubère, une cryptorchidie.

La Cryptorchidie ou UDT (un testicule qui n'est pas dans le scrotum) est l'anomalie génito-urinaire la plus fréquente chez les mâles (**Sijstermans et al., 2008**) ; avec une incidence de 1-3% chez les nouveau-nés à terme et de 30% chez les prématurés (**Spinelli et al., 2017**) ; On estime qu'environ 90 % des cas sont unilatéraux et 10 % sont bilatéraux (**Kalfa et al., 2016**) .le patient dès l'âge de 14 ans est resté sans suivi jusqu'en 2020 , ce qui peut avoir un impact négatif sur le développement de la maladie .

Selon le bilan hormonal on a trouvé que le taux de LH, FSH sont élevés par rapport aux taux normal cela indique qu'il y a un hypogonadisme hypergonadotrope. L'hypogonadisme hypergonadotrope se caractérise par une testostérone faible (hypogonadique) ou normale dans un contexte de FSH et de LH élevées (hypergonadotrope) (**Tolulope Bakare et al., 2018**).L'hypogonadisme hypergonadotrope, avec une insuffisance gonadique primaire conduisant à des taux élevés de gonadotrophines en raison de l'absence de rétrocontrôle négatif (**Huhtaniemi et al., 2017**). en plus on a trouvé un taux normal de 17

OHP ce que exprime l'absence des signes d'insuffisance surrénalienne. 17-hydroxyprogesterone Permet le dépistage de l'HCA due à la 21-hydroxylase (**Rodríguez et al .,2017**).

Ainsi un taux de AMH indétectable cela s'exprime la persistance Müllérienne C'est un trouble de l'hormonogenèse testiculaire non stéroïdienne Ce déficit de l'hormone antimüllérienne pendant la vie embryonnaire entraîne le syndrome dit de « Persistance des canaux de Müller », forme rare de pseudohermaphrodisme masculin caractérisé par la présence d'utérus et de trompes chez des sujets masculins par ailleurs normalement virilisés Il peut s'agir d'une absence de production de l'AMH (alors in-dosable même au cours des premiers mois de la vie) (**Josso N et al., 2001**). Et c'est notre cas ou d'une AMH biologiquement indétectable ; ils ont trouvé qu'il ya une mutation du gène AMH. Lorsque l'AMH est présente et active, on évoque un trouble de la réceptivité, ou encore un asynchronisme entre la production fœtale d'AMH et la fenêtre très brève de sensibilité des canaux de Müller à cette hormone. Le diagnostic est généralement fait chez des adultes ou adolescents au cours de cures chirurgicales de cryptorchidie ou hernie inguinale ou au cours d'autres interventions (**Josso N et al., 2001**).

après avoir IRM pelvienne qui montre un utérus pubert associé à deux formations testiculaires, le testicule droit associé à une formation kystique a partir de cette resultat et les resultat de dosage hormonal qui montre un taux de AMH indétectable l'endocrinologue à développé une hypothèse que ce cas présente une anomalies de la différenciation sexuelle 46 XY en rapport probablement avec mutation de gène de AMH (Le syndrome de la persistance des canaux de Muller).

Le PMDS est une forme rare de pseudo-hermaphrodisme ; il se caractérise par la présence de structures du canal müllérien chez un homme normal tant sur le plan phénotypique que génotypique. Ce trouble est associé à un TUD et à une hernie inguinale. Le chirurgien doit considérer le SDMP comme un diagnostic différentiel lorsqu'il traite ces affections. La chirurgie est le traitement de choix en cas de lésion massive et de possibilité de malignité ,L'excision des dérivés du canal mullérien est recommandée. (**Marjan Joudi et al ., 2021**). le risque de tumeur maligne chez les patients présentant une UDT bilatérale et un PMDS est 35 à 50 fois plus élevé que chez les personnes normales (**Renu et al ., 2010**).Les tumeurs observées dans le testicule n'a pas descendu séminome, choriocarcinome, carcinome embryonnaire, gonadoblastome et tératome (**Shamim , 2007**).

le patient relève d'une prise en charge chirurgicale .

lors de l'étude anatomopathologique on a trouvé un paranchyme testiculaire hémorragique dont les tubes séminifères présentent une membrane basale hyalinisée et dont l'interstitium est le siège d'une hyperplasie des cellules de Leydig , L'hyperplasie des cellules de Leydig (HCL) est rare et difficile à différencier cliniquement d'une tumeur à cellules de Leydig (LCT) (**Thomas et al., 2001 ; Agarwal et al., 2006**).

On ne sait pas non plus si l'HCL est un précurseur de la formation du TCL ou s'il s'agit d'une entité distincte et bénigne. ce qui rend les décisions de gestion difficiles (**Naughton CK et al., 1998**) ; Hypoplasie des cellules de Leydig (LCH) - mutations inactivatrices du LHR. Le LHR est partagé entre LH et CG, d'où le nom de récepteur LH/CG. CG exerce son effet au cours de l'embryogenèse précoce pour induire la maturation des cellules de Leydig. La LH favorise également la stéroïdogénèse par les cellules de Leydig, en particulier autour de la période de la puberté. Les mutations inactivatrices de la LH sont de nature récessive. Chez les mâles présentant des mutations inactivatrices homozygotes ou hétérozygotes composées, une perte de la fonction de la LHR entraîne une résistance à la stimulation de la LH, ce qui entraîne un échec de la différenciation des cellules de Leydig testiculaires. Cela donne lieu à l'HCL, Les patients atteints d'HCL sont des hommes génétiques avec un caryotype 46,XY. Leur profil hormonal montre un taux sérique élevé de LH, un taux normal à élevé de FSH. La présentation clinique de l'HCL est variable, allant de l'hypogonadisme hypergonadotrope avec microphallus et organes génitaux externes masculins hypoplasiques à une forme de pseudo-hermaphrodisme masculin avec organes génitaux externes féminins (**Pang et al., 2018**).

le parenchyme testiculaire est coiffé d'une collerette de stroma ovarien Le véritable hermaphrodisme est caractérisé par la présence de tissu testiculaire et ovarien et c'est le résultat qui était la raison pour laquelle le patient avait une ovo-testis.

« Nous avons un avis complètement différent » pourquoi ?

D'après nos études approfondies de plusieurs recherches sur L'OT, qu'elles soient récentes ou anciennes, nous avons constaté que le diagnostic était erroné et que la raison du diagnostic était insuffisante (la simple présence du stroma ovarien) ; et pour que le diagnostic sera fiable il faut mettre en évidence la présence des follicules sur les différents coupes histologique.

Dans le cadre de ce sujet, plusieurs études ont été menées récemment qui traitent ce type d'anomalie de la différenciation sexuelle.

Trouble ovotesticulaire du développement sexuel (OT-DSD), anciennement connu sous le nom de véritable hermaphrodisme, est le trouble le plus rare du développement sexuel chez l'homme et a une incidence inférieure à 1 sur 20 000. Il se caractérise par la présence de tissu testiculaire avec des tubules séminifères et du tissu ovarien avec des follicules de Graaf qui peuvent coexister dans la même gonade (ovotestis) ou sur des côtés opposés dans individus avec les caryotypes 46, XX ou 46, XY (**Bruno et al., 2020**)

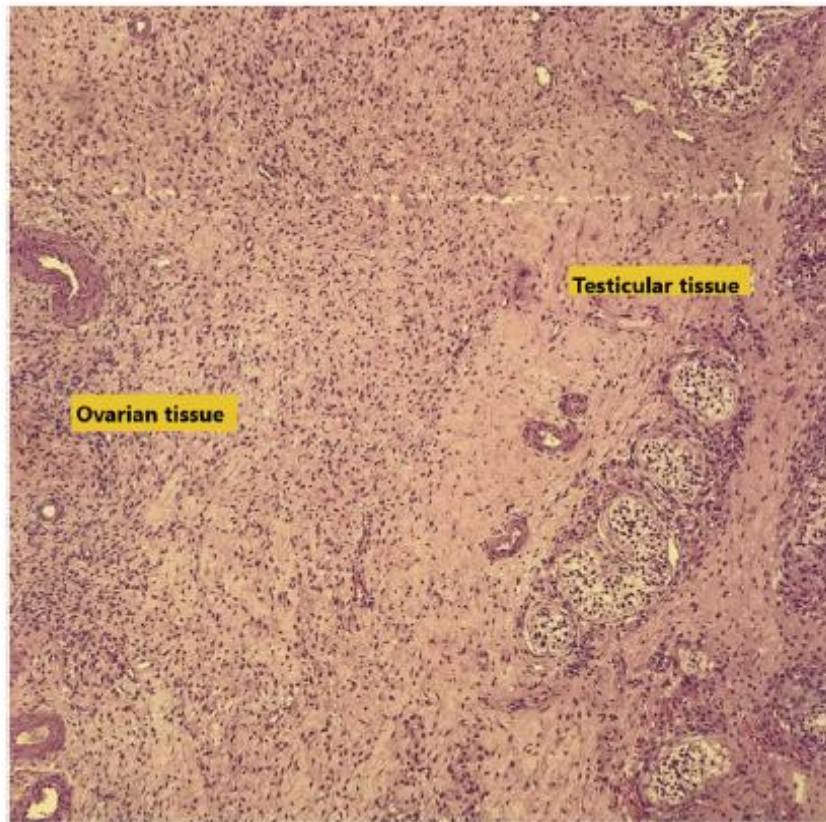


Figure 29 : Évaluation histologique de la gonade droite : Tissu gonadique transitionnel à 400 x grossissement. La partie ovarienne est représentée par les follicules primaires, le corps jaune, et un stroma abondant. La portion testiculaire était adjacente à la portion ovarienne, et elle contenait plusieurs tubules séminifères avec des cellules de Sertoli et quelques cellules de Leydig (**Z.V. Bruno et al., 2020**).

Les follicules primaires sur la coupe histologique de PH.BRUNO sont bien visibles contrairement à notre cas

Chez les personnes présentant un trouble ovo testiculaire du développement sexuel, les tissus ovariens et testiculaires se trouvent soit dans la même gonade, qui est appelée ovotestis, ou de chaque côté de le corps. Les ovotestis peuvent être à la fois dans le scrotum et zones intra-abdominales (**Z.V. Bruno et al., 2020**) Le diagnostic d'ovotestis nécessite la présence de cordons séminifères (ou tubules) et follicules ovariens avec ovocytes; La simple existence d'un stroma fibreux de type ovarien sans follicules est insuffisant pour le diagnostic(**Grispon RP et al., 2016**). la présence de nombreux follicules primordiaux contenant des contenant des ovocytes primaires, avec ou sans follicules en cours de maturation, est est considérée comme un tissu ovarien bien développé (**Mao Yet et al., 2017**).

Le trouble ovo-testiculaire du développement sexuel (OT-DSD) désigne la situation dans laquelle une gonade contient à la fois des follicules ovariens matures et des éléments testiculaires. (**Seyed Ali Mirshahvalad et al., 2017**)

Sur le plan immunohistochimique, les cellules tumorales étaient fortement positives pour, CD117, la calrétinine et la PLAP , alpha l'inhibine et WN1.L'immunohistochimie est utile pour établir un diagnostic plus précis de la tumeur testiculaire de l'adulte, L'immunohistochimie la plus fréquemment rapportée comprend la vimentine, l'inhibine et la calrétinine qui sont systématiquement positives pour les TGC des testicules adultes (**Grogg et al., 2020 ; Tanner et al ., 2014 ; Case et al., 2014**), Des colorations négatives pour les marqueurs de tumeurs des cellules germinales tels que PLAP, AFP, glypican-3 et SALL4 sont utiles pour écarter les tumeurs des cellules germinales plus courantes (**Young , 2005**).alor que notre cas montioné une coloration positive pour PLAP qui montre l'existence d'un tumeur des cellules germinal . les cellules tumorales séminomateuses sont positives pour PLAP,CD117, OCT $\frac{3}{4}$ (**MorganTourne et al., 2019**)

la coloration du CD117 se produit dans divers types de tumeurs, CD117 est le plus utile comme marqueur de dysgerminom, qui montre une coloration diffuse de la membrane presque tous les cas (**Rabban et al., 2010**).la calretinine a été proposée comme nouveau marqueur des tumeurs des cordons sexuels et du stroma ovarien(**Cathro et al ., 2005**).dans notre cas on a montioné une coloration positive qui montre la présence d'un tumeur des cordons sexuelle ,et donc notre cas c'est un cas d'ADS siege d'un gonadoblastom malin (tumeur mixte des cellules germinales et cordons sexuelle).

Le gonadoblastome apparaît généralement dans les gonades anormales et dysgénétiques de patients présentant un syndrome intersexuel ; 80 % sont phénotypiquement

féminins et 20 % sont phénotypiquement masculins, mais des organes génitaux ambigus apparaissent dans de nombreux cas. Les patients phénotypiquement masculins présentent dans l'enfance ou au début de l'adolescence une cryptorchidie, un hypospadias ou d'autres anomalies des organes génitaux externes, ainsi qu'une gynécomastie. L'exploration chirurgicale des testicules cryptorchides démontre souvent la persistance de structures génitales internes de type féminin provenant de l'échec de l'involution du système canalaire müllérien. L'implication bilatérale du gonadoblastome se produit dans environ un tiers des cas. L'analyse caryotypique des patients, quel que soit le phénotype sexuel, révèle presque toujours un chromosome Y, les chromosomes 46XY et 45X/46XY étant les plus fréquents (Thomas M et al., 2008)

Conclusion

Notre travail réalisé dans le service d'endocrinologie, d'urologie et anatomopathologie de CHU de BAB EL-OUED comprend une étude sur l'ambiguïté sexuelle, à cause de covid-19 on a pu traiter qu'un seul cas ; Notre étude nous a permis d'une part d'identifier un type d'ambiguïté sexuelle et de voir les causes qui ont conduit à cette discordance, en plus de connaître l'importance d'un diagnostic précoce et d'un suivi continu dans le traitement de ce cas et de réduire leurs effets négatifs, notamment sur la fertilité. L'ambiguïté des organes génitaux externes n'est qu'un symptôme, dont la constatation doit mener à une enquête étiologique méthodique et rigoureuse pour déterminer le niveau de l'anomalie et la prendre en charge. Elle nécessite un ensemble d'explorations. Au départ, et d'après ce que nous avons trouvé dans le dossier du patient (mutation du gène AMH, la cryptorchidie, azoospermie Excrétoire, caryotype 46XY...etc ainsi le résultat d'échographie qui montre un utérus pubère) et d'après les résultats des analyses que nous avons effectuées (AMH indétectable, LH et FSH sont élevés ce qui provoque un gonadoblastome) le patient a été diagnostiqué comme un pseudohermaphrodisme présente un syndrome de persistance Müllérienne et le patient doit subir une intervention chirurgicale ; Effectivement le patient avait pris une chirurgie et, Ils ont retiré l'utérus et l'ont envoyé au service d'anatomo-pathologie selon l'étude anatomopathologique, il a été signalé que le patient avait un ADS -OV et nous étions contre ce résultat car, après des études approfondies, nous avons constaté que La présence de stroma ovarien et les tubes séminifère c'est un diagnostic insuffisant pour conclure que le patient est un ovotesticulaire ADS, Malheureusement, en raison de l'ablation des testicules, notre cas est devenu stérile et donc rien à faire pour sa fertilité. Le diagnostic de ADS doit être précoce pour permettre une croissance normale, une puberté et une fertilité satisfaisantes

MATÉRIEL NÉCESSAIRE POUR LE DOSAGE

matériel biologique



tube sec contenant le prélèvement
(photo originale, 2021)



appareil de dosage (VIDAS) (photo
originale, 2021)



micropipette (original)



cône(SPR) (original)



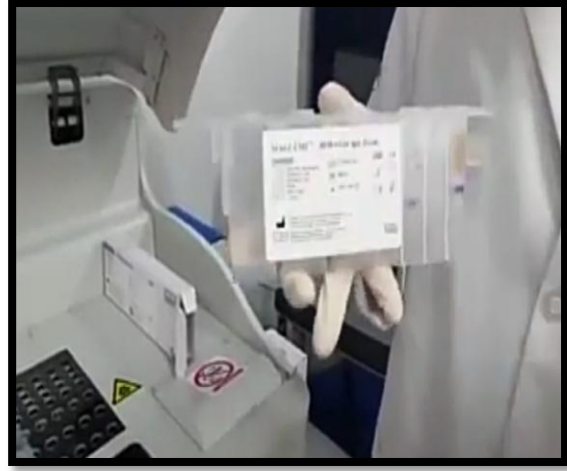
cartouche (original)



centrifugeuse(original)



appareil de dosage MAGLUMI 800



cartouche pour l'appareil MAGLUMI 800

MATERIEL NÉCESSAIRE POUR L'HISTOLOGIE

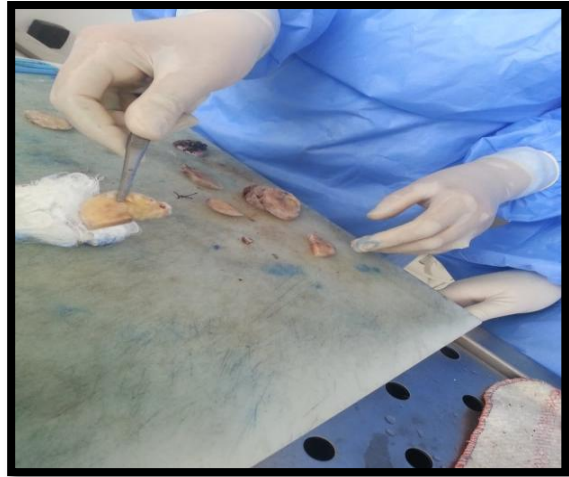
matériel biologique



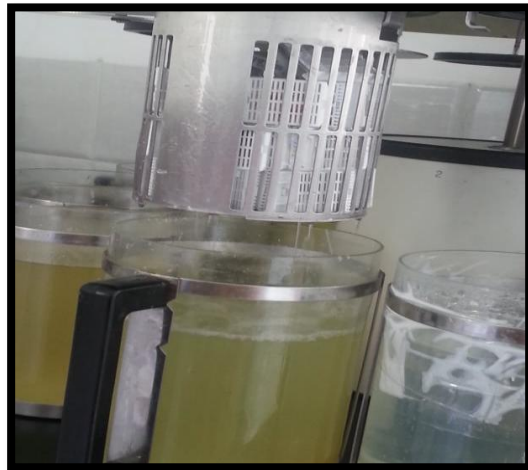
Cassette en plastique partant la pièce opératoire et la fiche de renseignement (**photo originale, 2021**)



La pièce opératoire après la fixation
(**photo originale, 2021**)



La table macroscopique **photo originale, 2021** les prélèvements réalisés(**original**)



La mise en cassette (**original,2021**) les cassettes au cours déshydratation(**original,2021**)



cassette en plastique (**originale**)



collage des cassettes en plastique sur les moule de métal tissu (**originale**)



automate de déshydratation de marque leica (original)



automate de paraffinage marque leica (original)



plaque chauffante de marque leica (original)



Résine synthétique (Eukit) et xylène (original)



batterie de coloration (originale)



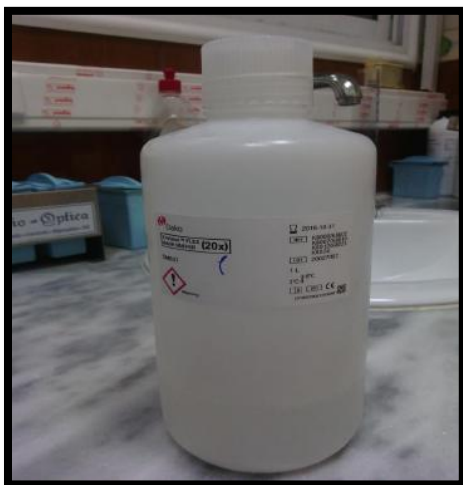
Etuve (originale)



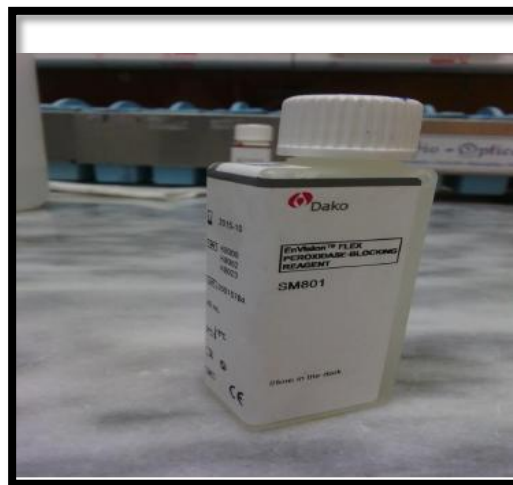
Microtome de marque leica (originale,2021)



microscope optique (marque ZEISS)(originale)



Wash paffere (original)



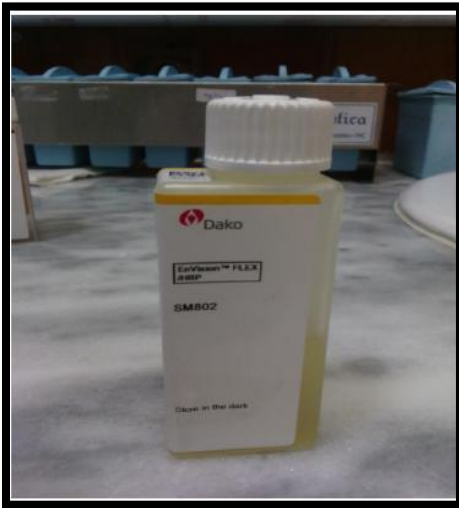
peroxydase-BLOCKING REAGENT K8000(original)



Bain de xylème (original)



chambre humide(original)



HRP K8023 (original)



Résine synthétique(original)

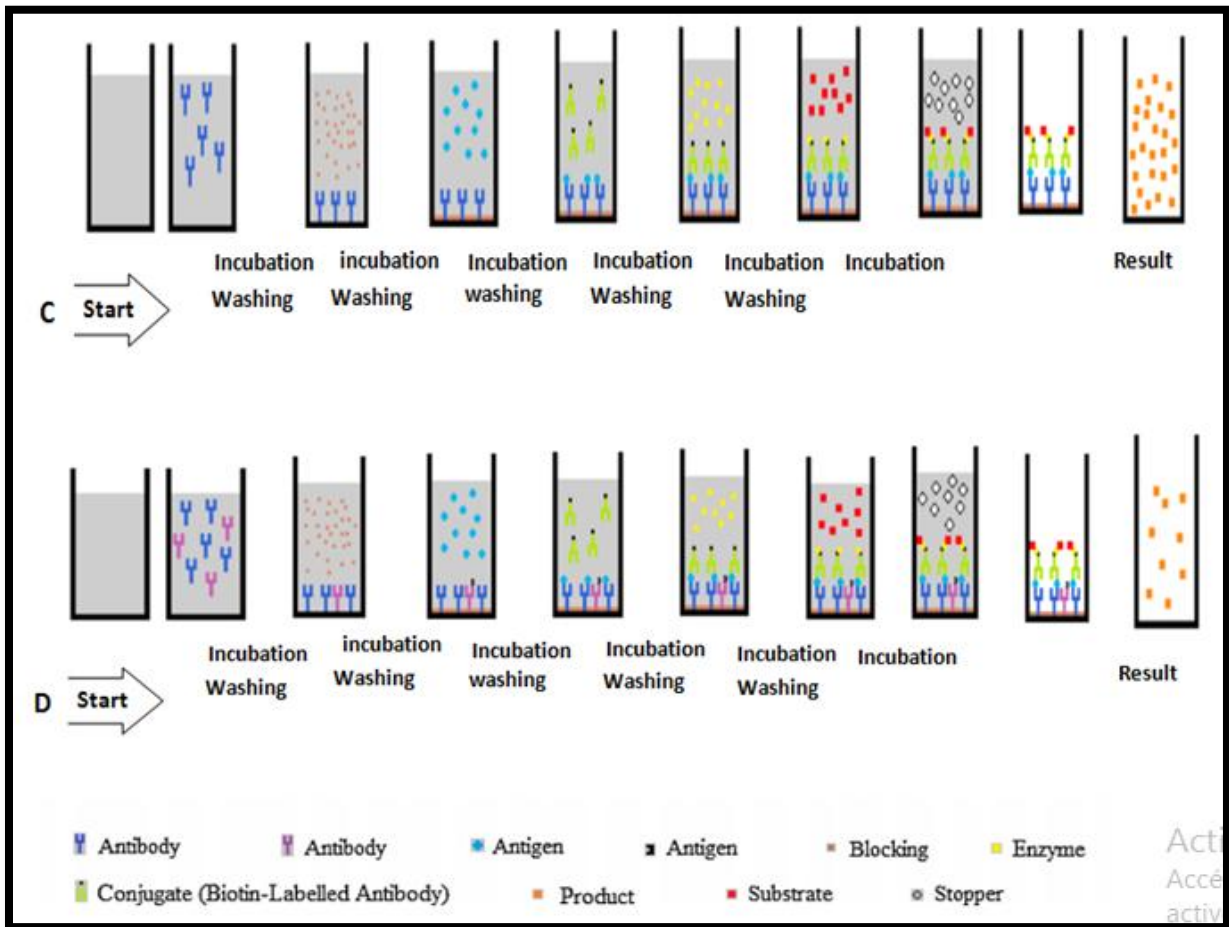


Figure 30 : Description schématique des méthodes ELISA, sandwich (C) et compétitive (D) (Suleyman Aydin, 2015).

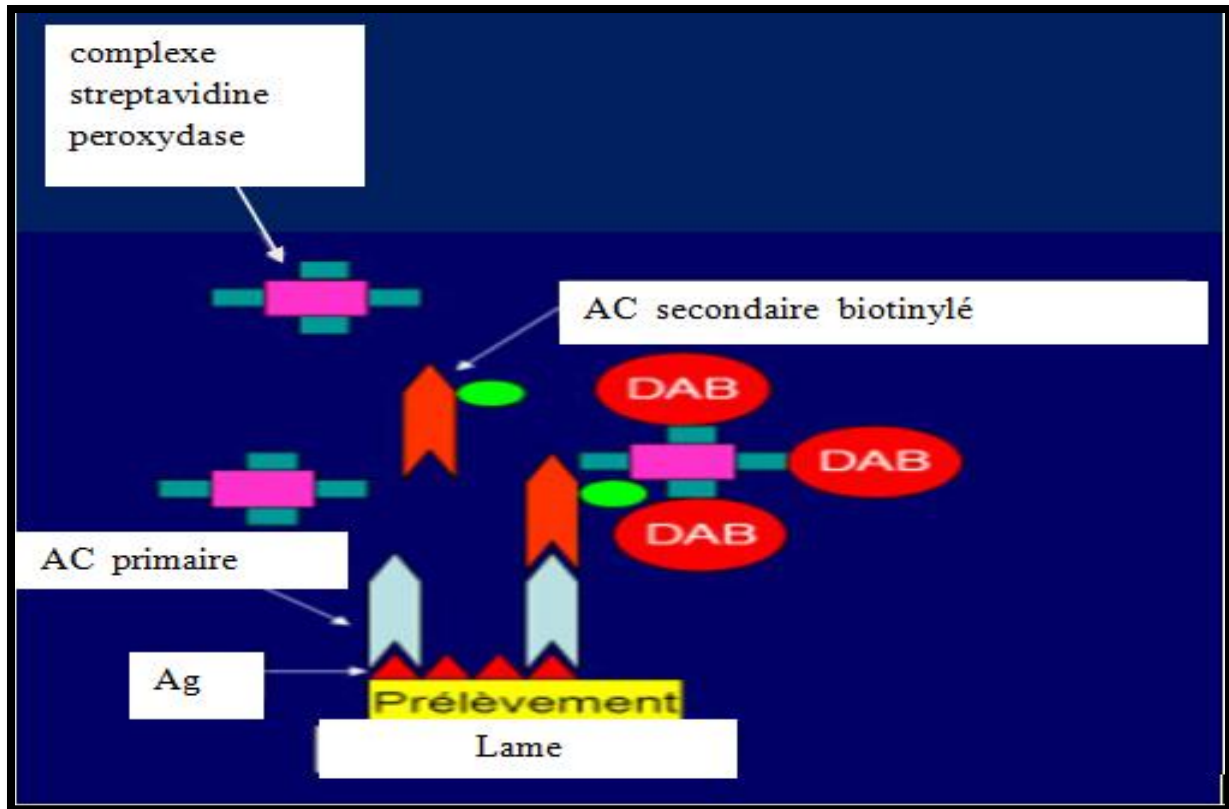


Figure 31 : Schéma présentant le principe de la technique d'immunohistochimie (IHC) (Anonyme 1).

Tableau XIV : les informations pour l'analyse de chaque hormone.

L'hormone	FSH	LH	Oestradiol	AMH	Téostostérone
Cartouche	La cartouche est composée de 10 puits recouverts d'une feuille d'aluminium scellée et étiquetée. Le premier puits comporte une partie prédécoupée pour faciliter l'introduction de l'échantillon. Le dernier puits est une cuvette permettant la lecture en fluorimétrie. Les différents réactifs nécessaires à l'analyse sont contenus dans les puits intermédiaires qui varie selon le type de test .				
Cône	Le cône est sensibilisé au moment de la fabrication par des	Le cône est sensibilisé au moment de la fabrication par des	Le cône est sensibilisé au moment de la fabrication par	Le cône est sensibilisé au moment de la fabrication par des	Le cône est sensibilisé au moment de la fabrication par de la testostérone

Annexe 2

	immunoglobulines monoclonales de souris anti-FSH.	immunoglobulines monoclonales de souris anti-LH.	des immunoglobulines polyclonales de lapin anti-estradiol.	immunoglobulines monoclonales de souris anti-AMH.	
Volume nécessaire	200 μ l d'échantillon	200 μ l d'échantillon	200 μ l d'échantillon	200 μ L d'échantillon	100 μ L d'échantillon
Les valeurs normal	0.95-11.96 μ l/ml	0.57-12.07 μ l/ml	11- 44 pg/ml	1.5- 11 ng/ml	2.49 - 8.36 ng/ml
Le temps nécessaire pour les resultats	40 min	40 min	60 min	35 min	40 min

(Guide VIDAS, 2019)

Tableau XIII : Les composants du kit de 17 -OH progestérone

composant	contenu
microbilles magnétiques	microbilles magnétiques revêtues de l'antigène de la progestérone 17 -OH, contenant de la BSA , NAN3 (<0,1%)
Calibrateur bas	l'antigène de la progestérone 17 -OH, sérum bovin , NAN3 (<0,1%)
calibrateur haut	l'antigène de la progestérone 17 -OH, sérum bovin , NAN3 (<0,1%)
Étiquette ABEI	Anticorps polyclonal anti- 17 - OH progestérone marqué à l'ABEI, contenant de la BSA. NAN3 (<0,1%)
diluant	contenant sérum bovin , NAN3 (<0,1%)
Contrôle 1	l'antigène de la progestérone 17 -OH, sérum bovin , NAN3 (<0,1%)
Contrôle 2	l'antigène de la progestérone 17 -OH, sérum bovin , NAN3 (<0,1%)

(Guide MAGLUMI 800, 2019)

Références

Agarwal PK, Palmer JS., 2006. Testicular and paratesticular neoplasms in prepubertal males. *J Urol* ;176:875e81.

Ahmed SF, Keir L, McNeilly J, Galloway P, O'Toole S, Wallace AM., 2010. The concordance between serum anti-Mullerian hormone and testosterone concentrations depends on duration of hCG stimulation in boys undergoing investigation of gonadal function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. ;72:814---9.

Alan L.-Y. Pang PhDet *al.*, 2018. Molecular basis of Diseases of the Endocrine system.

Augusto Rafael Fernandez-Aristi, Andre Alonso Taco-Masias, Luis Montesinos-Baca., 2018. Case report: Clitoromegaly as a consequence of Congenital Adrenal Hyperplasia. An accurate medical and surgical approach.

<https://www-sciencedirect-com.snd11.arn.dz/science/article/pii/S2214442018300317>

A.Y. Sherwani, A.Q. Shah, A.M. Wani, *et al.*, 2014 Hysterectomy in a male? A rare case report *Int. J.Surg.Case Rep*, 5 (12) (2014), pp. 1285-1287.

Badis Abdelkader, 2008. L'ambiguïté sexuelle, thèse de doctorat.

Barbara Dobrowolska-Glazar, Ireneusz Honkisz, Janusz Sulislawski, Katarzyna Tyrawa ,Michal Wolnicki, Rafal Chrzan., 2020. Sexual function and health status in adult patients with Congenital Adrenal Hyperplasia.

<https://www-clinicalkey-fr.snd11.arn.dz/#!/content/journal/1-s2.0-S1477513120303326>.

Brigitte Lettombe, Sophie Catteau-Jonard, Geoffroy Robin., 2012. Endocrinologie en gynécologie et obstétrique page 4 .

Catherino, William H., 2020. Ovaries and Pubertal Development.

<https://www-clinicalkey-fr.snd11.arn.dz/#!/content/book/3-s2.0-B9780323532662002228>

Références

C. Bouvattier., 2018. Variations du développement génital chez les individus 46,XY ou 45,X/46,XY ,10-033-B-1.

<https://www-clinicalkey-fr.snd11.arn.dz/#!/content/emc/51-s2.0-S1155194118835855>

Croft B, Ayers K, Sinclair A, and Ohnesorg T., 2016; Review Disorders of Sex Development: The Evolving Role of Genomics in Diagnosis and Gene Discovery. Birth Defects Research. Part C, Embryo Today: Reviews. 108(4):337-50.

C. Spinelli, C. Liloia, S. Paolini, F. Tognetti, F. Pica, G. Pisano, et al. 2017, Management of undescended testis: Italian experience of a single center of pediatric surgery Ann Reprod Med Treat, 2 , p. 1006.

Deebel NA, Galdon G, Zarandi NP, et al., 2020. Age-related presence of spermatogonia in patients with Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis.;26:58e72.

Deebel NA, MD Aaron W. Bradshaw, Hooman Sadri-Ardekani et al., 2020. Infertility considerations in klinefelter syndrome: From origin to management. <https://www-sciencedirect-com.snd11.arn.dz/science/article/pii/S1521690X2030107X>

Di Clemente N, Wilson C, Faure E, Boussin L, Carmillo P, Tizard R et al., 1994. Cloning, expression and alternative splicing of the receptor for anti-Mullerian hormone. Mol Endocrinol ; 8 :1006-1020 10-033-A-10 Anomalies de la différenciation sexuelle Endocrinologie-Nutrition.

Domenice S, Costa EMF, Mendonc ., 2017. Distúrbios do desenvolvimento sexual. In: Saad MJA, Maciel RMB, editors. Mendonc , a BB: Endocrinologia: princípios e praticas. Atheneu, Rio de Janeiro, , pp 97 e137.

D. Renu, B.G. Rao, K. Ranganath, Namitha., 2010. Persistent mullerian duct syndrome Indian J Radiol Imag, 20 (1) , pp. 72-74.

E.M. Weidler, M.E. Linnaus, A.B. Baratz, et al., 2019. A Management Protocol for

Références

Gonad Preservation in Patients with Androgen Insensitivity Syndrome J Pediatr Adolesc Gynecol .

E.M. Weidler, A. Baratz, M. Muscarella, S.J. Hernandez, K. van Leeuwen., 2019.A shared decision making tool for individuals living with complete androgen insensitivity syndrome Semin Pediatr Surg .

Fanelli F, Baronio F, Ortolano R, Mezzullo M, Cassio A, Pagotto U, et al., 2018.Normative basal values of hormones and proteins of gonadal and adrenal functions from birth to adulthood. Sex Dev.;12:50---94

Fainberg J, Hayden RP, Schlegel PN., 2019.Fertility management of Klinefelter syndrome. Expet Rev Endocrinol Metabol; 14:369e80.

F. Encha-Razavi et E. Escudier., 2010.Obstétrique, Volume 33, Numéro 3, Pages 1-30

Françoise Jauzein., 2002. Les gènes de la détermination sexuelle chez les mammifères site de l'Institut National de Recherche Pédagogique (France)

Françoise Jauzein., 2002. Le contrôle hormonal de la différenciation du sexe site de l'Institut National de Recherche Pédagogique (France)

FosterJW, Dominguez-Steglich MA, GuioliS, KowkJ, Weller,PA, Stevanovic M et al.,1994. Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY related gene. Nature ; 372 : 525-530.

Grispon RP, Rey RA., 2016.Disorders of sex development with testicular differentiation in SRY-negative 46,XX individuals: clinical and genetic aspects. Sex Dev; 10:1.

G. Tachdjian., 2017. Anomalies de la différenciation sexuelle, 802-A-20.

Guerrero-Fernández J, Azcona-San-Julían C, Barreiro-Conde J, Bermúdez-de-la Vega JA, Carcavilla-Urquí A, Castano-González LA, et al., 2018. Guía de actuación en las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) / desarrollo sexual diferente (DSD).

Références

<https://www-sciencedirect-com.snd11.arn.dz/science/article/pii/S1695403318302893>

Halit Maluku, RagipShabani, NaimHaliti, NoraShabani, QenanMaxhuni,

RahmanFerizi., 2021 .A rare case report - Ovary attached to testicle inside hernia sac.

<https://www-sciencedirect-com.snd11.arn.dz/science/article/pii/S2214442021001133>

Hanley NA, Hagan DM, Clement-Jones M, Ball SG, Strachan T, Salas-Cortes L et

al.,2000. SRY, SOX9, and DAX1 expression patterns during human sex determination and gonadal development. *Mech Development*; 91 :403-407.

Herati AS, Kohn TP, Kassiri B., 2020.New frontiers in fertility preservation: a

hypothesis on fertility optimization in men with hypergonadotrophic hypogonadism. *Transl Androl Urol* 9:S171e7.

Hye In Kim MD, Inha Lee MD, Sang Hwa Kim MD, Yong Seung Lee MD,

Sang Won Han MD et Bo Hyon Yun MD., 2021. Ovotesticular Disorder of Sex Development in Korean Children: A Single-Center Analysis over a 30-Year Period.

[https://www-clinicalkey-fr.snd11.arn.dz/#!/content/journal/1-s2.0-S1083318821001492.](https://www-clinicalkey-fr.snd11.arn.dz/#!/content/journal/1-s2.0-S1083318821001492)

Ilpo T. Huhtaniemi, ... Richard A. Anderson., 2017.in *Hormones, Brain and Behavior* (Third Edition), Clinically Important Hormone Effects on Brain and Behavior

Jacques Hanoune., 1996. Glandes endocrines. in : Hervé Guenard. *Physiologie humaine*. 2ème édition. Paris : Pradel,. 413-50.

Jost A., 1953. Problems of fetal endocrinology : the gonadal and hypophyseal hormones.

Rec Prog Horm Res; 8 : 379-418.

Josso N, Cate RL, Picard JY, Vigier B, Di Clemente N, Wilson C et al., 1993.Anti

Mullerian Hormone: the Jost factor. *Rec Progr Horm Res* ; 48 : 1-59

Josso N, Di Clemente N, Gouedard L., 2001.Anti-Mullerian hormone and its receptors.

Mol Cell Endocrinol ; 179 : 25-32.

Josso N, Picard JY, Imbeaud S, Di Clemente N, Rey R., 1997. Clinical aspects and

Références

molecular genetics of the persistent müllerian duct syndrome. Clin Endocrinol; 47 : 137-144.

Joseph T.Rabban et al., 2010. Immunohistology of the female Genital Tract.

J. Raza, S.Z. Zaidi, G.L. Warne., 2019. Management of disorders of sex development - with a focus on development of the child and adolescent through the pubertal years p. 101297.

Kossi Edem Kwane., 2002 . Ambiguïté sexuelle au service de médecine interne du CHU du Point G à propos de 12 cas. Thèse de médecine Bamako;71p-13.

K. Sijstermans, W.W. Hack, R.W. Meijer, L.M. van der Voort-Doedens., 2008 The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review Int J Androl, 31 , pp. 1 11.

Kuttenn F, d'Acremont MF et Mowszowicz I., 2003. Anomalies de la différenciation sexuelle EMC (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris) Endocrinologie Nutrition, 10 033-A-10, , 26p .

<https://www-clinicalkey-fr.snd11.arn.dz/#!/content/emc/51-s2.0-S1155194103000805>

Laura Bessiènea, Marc Lombès, Claire Bouvattier., 2018. Controverses et challenges sur le développement sexuel différent (DSD) Differences of Sex Development (DSD): Controversies and Challenges.

Makhija D, Shah H, Tiwari C, et al., 2016. Mixed gonadal dysgenesis with an unusual “inverted” Y chromosome. Dev Period Med 2016; 20: pp. 178-180.

Mamadou Diallo ., 2008. L'ambiguïté sexuelle dans le service d'urologie du CHU du point G a proposé de 5 observations, thèse de médecine.

Mao Y, Chen S, Wang R, et al., 2017. Evaluation and treatment for ovotesticular disorder of sex development (OT-DSD)-experience based on a Chinese series. BioMedCenter Urol; 17:21.

Marjan Joudi, Mehdi fath, Seyed Hassan Seyed Sharifi, Reza Nazezadeh et al., 2021. Persistent Müllerian duct syndrome and bilateral cryptorchidism.

Références

Mark Woodward, Kate Burns., 2019. Disorders of sex development.

<https://www-sciencedirect-com.snd11.arn.dz/science/article/pii/S0263931919301942>

M. Cools, A. Nordenström, R. Robeva, J. Hall, P. Westerveld, C et al., 2018. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD):Consensus Statement.

Mehta A, Bolyakov A, Roosma J, et al., 2013.Successful testicular sperm retrieval in adolescents with Klinefelter syndrome treated with at least 1 year of topical testosterone and aromatase inhibitor. *Fertil Steril*;100:970e4.

Mendonca BB, Batista RL, Domenice S, et al., 2016: Steroid 5 α -reductase 2 deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol*; 163: pp. 206-211.

Mennie , Sebastian K. King, Mohan Marulaiah, Peter Ferguson, Yves Heloury, Chris Kimber., 2017. Leydig cell hyperplasia in children: Case series and review Nicole.

Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T, et al., 2015 : Androgen insensitivity syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*; 29: pp. 569-580.

M. Shamim., 2007.Persistent mullerian duct syndrome with transverse testicular ectopia presenting in an irreducible recurrent inguinal hernia *J Pakistan Med Assoc*, 57 , pp. 421 423.

Naughton CK, Nadler RB, Basler JW, Humphrey PA., 1998.Leydig cell hyperplasia. *Br J Urol* ;81:282e9.

N. Kalfa ., 2016.Commentary to "management of undescended testes: European association of urology/European society for paediatric urology guidelines" *J Pediatr Urol*, 12 (6) pp. 345-346.

N.L. Gomes, T. Chetty, A. Jorgensen, R.T. Mitchell., 2020. Disorders of sex development novel regulators, impacts on fertility, and options for fertility preservation. <https://www-sciencedirect-com.snd11.arn.dz/science/article/pii/S2451965020300545>

Palo LB, Daniel M, Padma A, et al., 2012.True hermaphrodite presenting as primary

Références

amenorrhea. Indian J Endocrinol Metabol; 16:640.

Perrin C.White., 2020. sexual development and identity.

Picard JY, Cate RL, Racine C, et. al., 2017. The persistent Mullerian duct syndrome: an update based upon a personal experience of 157 cases. Sex Dev; 11: pp. 109-125.

Ramasamy R, Masterson TA, Best JC, et al., 2020.Effect of Natesto on reproductive hormones, semen parameters and hypogonadal symptoms: a single center, open label, single arm trial. J Urol 204:557e63.

Ramos N, Lombès M., 2016. Résistances aux hormones stéroïdes : physiologie et pathologie : Pathophysiology of Steroid Resistance Syndrome. Ann Endocrinol;77:S1-10.

Razavian Seyyed Mohammad Hossein, Attaran Hamid Reza., 2021. Abnormal sex determinism: True hermaphrodite (TH).
<https://www-sciencedirect-com.sndll.arn.dz/science/article/pii/S2214624520300150>

Reeti Chawla ,Meilan Rutter, Janet Green, Erica M. Weidler., 2019. Care of the adolescent patient with congenital adrenal hyperplasia: Special considerations, shared decision making, and transition.
<https://www-sciencedirect-com.sndll.arn.dz/science/article/pii/S1055858619301039>

Reyes FI, Winter SJD, Faiman C., 1973.Studies on human sexual development. I. Fetal gonadal and adrenal sex steroids. J Clin Endocrinol Metab ; 37 : 74-78.

Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodriguez A, et al., 2017.Grupo de Hiperplasia Suprarrenal Congénita de la Sociedad Espanola de Endocrinologia. Recommendations for the diagnosis and treatment of classic forms of 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia]. An Pediatr (Barc).;87:116e1---10.

Références

S.Chapelière, A. Mathiot, S. Franchi-Abella et C. Adamsbaum., 2017.Échographie et imagerie pelvienne en pratique gynécologique, Chapitre 4, 109-127.

<https://www-clinicalkey-fr.snd11.arn.dz/#!/content/book/3-s2.0-B9782294746475000044>

Seyed Ali Mirshahvalad, Paria Alinia, Pooya Hekmati, Nahid Nafisi, and Abdol Mohammad Kajbafzadeh., 2017 .Ovotesticular Disorder of Sex Development Presenting as an Acute Scrotum .

Siiteri PK, Wilson JD., 1974.Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo. J Clin Endocrinol Metab ; 38 : 113-125.

Suleyman Aydin., 2015. A short history , principles, and types of Elisa, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA .

Thomas JC, Ross JH, Kay R., 2001.Stromal testis tumors in children: a report from the prepubertal testis tumor registry. J Urol;166:2338e40.

Thomas M., 2008. Neoplasms of the testis.Ulbright, Robert E. Emerson, in Urologic Surgical pathology (Second Edition) .

Tolulope Bakare, Neha Malhotra., 2018.in Encyclopedia of Reproduction (Second Edition), Reproductive Medicine.

Zenilda Vieira Bruno PhD , Camila Sampaio Nogueira BSc ., 2020 Disorder of Sex Development: A Case of Late-Diagnosed Ovotestis and Its Postsurgical Follow

GOLD P., FREEDMAN S.O., 1965.Demonstration of Tumor- Specific Antigens in Human Colonic Carcinomata by Immunological Tolerance and Absorption Techniques. J. Exp. Med., 121, 439-471.

HERNANDO J.J., VON KLEIST S., GRUNERT F. A., 1994.repertoire of monoclonal antibodies reveals extensive epitope heterogeneity in CEA purified from neoplasms originating

Références

from different organs. *Int. J. Cancer*, , 56, 655-661.

MOERTEL C.G., FLEMING T., MACDONALD J., HALLER D, LAURIE J.,

TANGEN C., 1993. An evaluation of the Carcinoembryonic Antigen (CEA) Test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA.*, 270, 943-947.

BORMER O.P, 1993.Immunoassays for carcinoembryonic antigen: specificity and interferences. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 53, 1-9.

OSTERLING JE, 1991. Prostate specific antigen : A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* ; 145 : 907- 23.

CHRISTENSON A, LAURELL C-B, LILIJA H., 1990.Enzymatic activity of prostate specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitor. *Eur J Biochem* ; 194 : 755 63.

ZHANG WM, LEINONEN J, KALKKINEN N, DOWELL B, STENMAN UH., 1995. Purification and characterization of different molecular forms of prostate-specific antigen in human seminal fluid. *Clin Chem*; 41 : 1567-1573.

STAMEY TA. YANG N HAY AR et al., 1987.Prostate, specific antigen a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *New Engl J Med*, 317 : 909-16.

BENASSAYAG C, 1986.Apha-foetoprotéine : purification, caractéristiques physico chimiques et propriétés de liaison. FOREST M.G. & PUGREAT M. EDS "Binding Proteins of Steroid Hormones". Colloque INSERM/John Libbey Eurotext Ltd. , 149, 53-68.

GLICK P.L., POHLSON E.C., RESTA R., PAYNE C., MOSBARGER H., LUTHY D.A., HICKOK D.E., SCHALLER R.T., 1988.Maternal serum Alpha-Fetoprotein is a marker

Références

for fetal anomalies in pediatric surgery. *Journal of Pediatric Surgery* , 23 (1), 16-20.

PIERCE J.G. et al., 1981.« Glycoprotein hormones: structure and function ».

Ann.Rev.Biochem., 50, 465-495.

RUFFIE A., RUEDAS E., 1995.HCG et sous-unités : intérêt clinique. *Contracept.*

Fertil. Sex., 23, 2, 97-100.

NORMAN R.J. et al., 1990.« Measurement of human chorionic gonadotrophin (hCG):

indications and techniques for the clinical laboratory ». *Ann.Clin.Biochem.*, , 27, 183-194.

Gilligan T, Seidenfeld J, Basch EM, Einhorn LH, Fancher T, Smith DC, et al., 2010.

American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol*;28:3388–40

David G. Grenache, 2019. Progress in understanding the use of human chorionic gonadotropin as a tumor marker.

Roger V, Cravello L., 2004.Tumeurs endocrines de l’ovaire : tumeurs de Sertoli-Leydig et tumeur de la granulosa. *La lettre du gynécologue.* ;289:18–22

Karen Selby, RN, 2021. Calretinin

Silberstein GB, Van Horn K, Strickland P, Roberts CT, Jr, Daniel CW.

1997.Altered expression of the WT1 wilms tumor suppressor gene in human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.*;94:8132–8137. doi: 10.1073/pnas.94.15.8132.

Garg M, Moore H, Tobal K, Liu Yin JA. 2003.Prognostic significance of quantitative analysis of WT1 gene transcripts by competitive reverse transcriptionpolymerase chain reaction in acute leukaemia. *Br J Haematol.*;123:49–59. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04552.x

Hylander B, Repasky E, Shrikant P, Intengan M, Beck A, Driscoll D, Singhal P, Lele S, Odunsi K. 2006.Expression of Wilms tumor gene (WT1) in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.*;101:12–17. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.09.052

Cohen HT, Bossone SA, Zhu G, McDonald GA, Sukhatme VP,1997.Sp1 is a critical regulator of the Wilms' tumor-1 gene. *J Biol Chem.*;272:2901–2913. doi: 10.1074/jbc.272.11.7151.

Dehbi M, Pelletier J, 1996.PAX8-mediated activation of the wt1 tumor suppressor gene. *EMBO J.*;15:4297–4306.

Sultan CH, Descomps B, Garandeau P., Montoya P et al., 1981 . les anomalies de la différenciation sexuelle chez le nouveau -né Extrait des 11 journées Nationales de Médecine périnatale , Marseille ;59-66.

Sultan CH. 1994 . ambiguïtés sexuelle . pédiatrie , édité Davide M, Floret D SIMEP SA- Villeurbanne ;266-81