



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université de Blida-1

Faculté des Sciences de la Nature et de la vie

Département de biologie



Mémoire de fin d'étude

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Option : Biologie et physiologie de la reproduction.

Thème

Étude cytogénétique des aberrations chromosomiques associées à l'ambiguïté sexuelle (Caryotype et FISH) et éventuel impact épigénétique

Présenté par :

- MEETI Rihab • QULD METIDJI Feriel

Soutenu devant le jury:

Présidente : **BENAZOUZ.F.** MCA. Université de Saad dahlab

Examinateur : **BENYAHIA.N** MAA. Université de Saad dahlab

Encadrant : BESSAAB A. MCA. Université de Saad dahlab

Co-promotrice : CHAALA.Y. Docteur. Hôpital mère et enfant

Année Académique : 2024/2025



Remerciements

Avant tout, louange et gratitude à Allah, le Très-Haut, qui nous a accordé une santé parfaite, facilité les causes et nous a permis d'achever ce travail modeste.

Nous adressons nos sincères remerciements à Madame : Benazou.F , Maître de conférences à la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université Saad Dahleb Blida 1. Nous sommes honorés de sa présence en tant que présidente du jury d'évaluation de ce travail.

Nous exprimons également notre gratitude à Monsieur : Benyahia.N, Maître de conférences à la même faculté, pour sa présence en qualité de rapporteur et évaluateur de ce mémoire.

Nos remerciements vont aussi à nos encadrants, que nous tenons à remercier chaleureusement :

Monsieur: Bessaad.M, Maître de conférences à la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie Blida 1, pour ses idées éclairées et ses conseils précieux ;

Madame Chaalala.Y, gynécologue-obstétricienne et cheffe de service de la prise en charge de l'infertilité et de l'assistance médicale à la procréation, pour son accompagnement et son engagement scientifique ;

la biologiste Ben Saïdi.A, encadrante et responsable de laboratoire, pour sa supervision rigoureuse et son soutien technique essentiel.

Nous remercions également tout le personnel du service de PMA À beni masous , pour leur aide, même modeste, qui a grandement contribué à la réalisation de ce travail.

Merci à vous tous.



Dédicace

Nous dédions ce travail modeste, que nous considérons comme le premier fruit de notre parcours, et qui représente le bilan scientifique de plusieurs années d'apprentissage, à :

Nos chers parents,

Merci pour tout le soutien matériel, moral et affectif que vous nous avez offert sans relâche.

Nos frères et sœurs,

Merci pour votre appui constant, vos encouragements et votre présence bienveillante.

Notre famille, proche et élargie,

Avec une pensée particulière pour la maison de nos tendres grands-parents, dont l'amour et la chaleur ont toujours été un refuge.

À toute personne ayant contribué, même par une seule lettre, à notre apprentissage au cours de notre parcours scolaire.

Merci à vous tous, du fond du cœur.

Feriel et Rihab



Liste des figures

Figure 1: la structure d'un chromosome.....	4
Figure 2: Caryotype normal féminin (46,XX) et masculin (46,XY) en bandes R.....	5
Figure 3: les anomalies de nombre	7
Figure 4: les anomalie de structure.....	8
Figure 5: le développement embryonnaire des gonades.....	10
Figure 6: le développement des organes génitaux internes, a l'état fœtal	11
Figure 7: la migration des testicules pendant le développement fœtal.....	12
Figure 8: le développement des organes génitaux externes.....	13
Figure 9: les étapes de la différenciation sexuelle.....	14
Figure 10: Gènes et voies de signalisation	16
Figure 11: Action du gène SRY chez l'individu normal et celui possédant une mutation..	17
Figure 12: Localisation du gène SHOX dans les Chromosomes sexuels X et Y.....	18
Figure 13: la région AZF du chromosome Y.....	19
Figure 14: les processus et éléments impliqués dans la détermination et la différenciation sexuelle humaine.	21
Figure 15: Structure microscopique de la glande surrénale	22
Figure 16: Voie biochimique de la synthèse des hormones stéroïdiennes.....	23
Figure 17: État “ON” vs “OFF” de la chromatine.	25
Figure 18 : Stéroïdogenèse chez les patients ayant une HCS par déficit en 21-hydroxylase.....	26
Figure 19: Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'infertilité des femmes présentant une HCS.	27
Figure 20: Biosynthèse de la testostérone et impact du déficit en 5 α -réductase.....	29
Figure 21: le déficit en 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase.....	30
Figure 22: le déficit en 17 α -hydroxylase/17,20-lyase	31



Figure 23: Organigramme récapitulatif des cas selon les classes d'ADS.....	39
Figure 24: les circonstances de diagnostic lors de la première consultation.....	40
Figure 25: la répartition des cas selon le phénotype externe.....	42
Figure 26: la distribution des âges au moment du diagnostic.....	44
Figure 27 : la distribution des patients selon le sexe déclaré.....	45
Figure 28: le nombre de cas issu d'un mariage consanguin.....	47
Figure 29: la répartition des patients selon la réalisation d'un examen d'imagerie).....	50
Figure 30: la répartition des cas selon la réalisation du Caryotype.	51
Figure 31: Les examens cytogénétiques selon l'utilisation de la FISH.....	53
Figure 32: Les sondes génétiques utilisées en FISH.....	54
Figure 33: Le sexe assigné cliniquement chez les sujets 46,XY.....	55
Figure 34: Le sexe assigné cliniquement chez les sujets 46,XX.....	55
Figure 35: Les cas selon le diagnostic final retenu.....	57
Figure 36: le nombre de cas par wilayas.....	58
Figure 37: Caryotype en bandes R de la patiente (T3P).....	63
Figure 38: FISH de la patiente (T3P)	63
Figure 39: Caryotype en bande R de la patiente (Fsry+).....	66
Figure 40: Caryotype en bande R de patient (Iab-) / FISH	75
Figure 41: Un caryotype en bandes R de patient 47XXY/ FISH	78
Figure 42: Caryotype en bande R de patient (TKf).....	79
Figure 43: Caryotype en bandes R de patient (B45X).....	83



Liste des abréviations

ACTH : AdrénoCorticoTrophine Hormone

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ADS : Anomalie de différenciation sexuelle

AMH : Hormone Anti-Müllérienne

AMHR2 : Anti-Müllerian Hormone Receptor type 2

AR : Récepteur des Androgènes

AZF : Azoospermia Factor

CDY1 : Chromodomain Y-linked 1

CpG : Cytosine-phosphate-Guanine (site de méthylation de l'ADN)

CYP11A1 : Cholesterol side-chain cleavage enzyme

CYP11B1 : Cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 1

CYP17A1 : Cytochrome P450, family 17, subfamily A, polypeptide 1

CYP21A2 : Cytochrome P450, family 21, subfamily A, polypeptide 2

DAZ : Deleted in Azoospermia

DAX1 : Dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia critical region, on chromosome X, gene 1

DDX3Y : DEAD-box helicase 3, Y-linked

DHEA : Déhydroépiandrostérone

DHEA-SO₄ : Déhydroépiandrostérone Sulfate

DHH : Desert Hedgehog

DHY : Dysgénésie Hypogonadique Y-linked

DHT : Dihydrotestostérone

ELFA : Enzyme-Linked Fluorescent Assay



ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

FISH : Fluorescence In Situ Hybridization

FOXL2 : Forkhead box L2

FSH : Follicle Stimulating Hormone

H3K4 : Triméthylation de la lysine 4 de l'histone H3

HCS : Hyperplasie Congénitale des Surrénales

HCG : Human Chorionic Gonadotropin

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

KS : Klinefelter Syndrome

LH : Luteinizing Hormone

OGE : Organes Génitaux Externes

OGI : Organes Génitaux Internes

PCF : Protocole de Cytogénétique FISH

PDGF-A : Platelet-Derived Growth Factor A

PRY : PTP-BL Related Y-linked

RSPO1 : R-spondin 1

SF1 : Steroidogenic Factor 1

SHOX : Short Stature Homeobox

SOX9 : SRY-Box Transcription Factor 9

SRY : Sex-determining Region of the Y chromosome

STAR : Steroidogenic Acute Regulatory Protein

T : Testostérone

TDF : Testis Determining Factor



VDS : Variations du Développement Sexuel

WNT4 : Wingless-Type MMTV Integration Site Family Member 4

WT1 : Wilms Tumor 1

3 β -HSD : 3 β -Hydroxystéroïde Déshydrogénase

17-OHP : 17-Hydroxyprogesterone



Liste des tableaux

Tableau 1: L'évolution historique et scientifique des ADS	3
Tableau 2: la structurale et la fonction des chromosomes sexuels X et Y).....	6
Tableau 3: Les gènes impliqués dans le déterminisme sexuel.....	15/16
Tableau 4: Répartition des patients selon l'âge au diagnostic.....	44
Tableau 5: Degré de consanguinité chez les patients atteints d'ADS.....	47
Tableau 6 : Les dosages hormonaux réalisés chez 29 patients.....	49
Tableau 7 : Profils hormonaux des patients présentant une ADS.....	49
Tableau 8 : Les anomalies détectées par Caryotype et FISH.....	54/55
Tableau 9: Bilan hormonal de la patiente (FSry+)	65
Tableau 10: Bilan hormonal du patient (M β)	69
Tableau 11: Bilan hormonal du patient (RKf).....	76
Tableau 12: Bilan hormonal du patient (B45X)	81



Résumé

Introduction :

Les Anomalies de la Différenciation Sexuelle (ADS) constituaient un ensemble hétérogène d'affections caractérisées par une discordance entre le sexe chromosomique, gonadique et phénotypique, dont le diagnostic et la classification restaient complexes.

Matériels et Méthodes :

Cette étude descriptive, menée durant six mois à l'Hôpital Militaire Mère-Enfant de Beni Messous, avait porté sur 73 patients suspectés d'ADS, incluant une partie rétrospective (9 cas) et une partie prospective (64 cas).

L'évaluation reposait sur l'examen clinique, les analyses hormonales, l'imagerie, le caryotype standard et la FISH ciblant les gènes SRY ,AZF et SHOX.

Résultats :

Les résultats avaient montré une prédominance des diagnostics tardifs (75,3 %), un phénotype masculin majoritaire (75,3 %), une consanguinité dans 23,5 % des cas, et des anomalies caryotypiques dans 31,5 % des 38 patients testés (syndrome de Klinefelter, mosaïques, délétions AZF ,translocations SRY ,etc.).

La technique FISH s'était révélée contributive dans plus de 90 % des cas, alors qu'aucun diagnostic cytogénétique n'avait pu être posé chez 68,5 % des patients, ce qui avait mis en évidence la nécessité de recourir à des outils moléculaires plus performants.

Discussion :

Les résultats avaient mis en évidence la complexité du diagnostic des ADS et l'importance d'une approche intégrant les analyses cytogénétiques et moléculaires pour une meilleure compréhension des anomalies observées.

Conclusion :

Ainsi, l'intégration du caryotype et de la FISH s'était avérée essentielle pour affiner le diagnostic, améliorer la classification des ADS et orienter une prise en charge multidisciplinaire adaptée.

Mots clés :

ADS (anomalie de différenciation sexuelle), La cytogénétique, Caryotype, Aberration chromosomique, Fish (Hybridation In Situ par Fluorescence), SRY.



Abstract

Introduction :

Disorders of Sex Development (DSD) represent a heterogeneous group of conditions characterized by a discordance between chromosomal, gonadal, and phenotypic sex, whose diagnosis and classification remain complex.

Materials and Methods :

This descriptive study, conducted over six months at the Military Mother and Child Hospital of Beni Messous, involved 73 patients suspected of having DSD, including a retrospective component (9 cases) and a prospective component (64 cases).

The evaluation was based on clinical examination, hormonal analysis, imaging, standard karyotyping, and FISH targeting the SRY ,AZF ,and SHOX genes.

Results :

The findings revealed a predominance of late diagnoses (75.3%), a majority male phenotype (75.3%), consanguinity in 23.5% of cases, and chromosomal abnormalities in 31.5% of the 38 patients who underwent karyotyping including Klinefelter syndrome , mosaicism ,AZF deletions ,and SRY translocations.

The FISH technique proved contributive in more than 90% of cases, while no cytogenetic diagnosis could be established in 68.5% of patients, highlighting the need for more advanced molecular diagnostic tools.

Discussion :

The results underscored the complexity of DSD diagnosis and the importance of combining cytogenetic and molecular analyses to achieve a better understanding of the observed anomalies.

Conclusion :

Thus, the integration of karyotyping and FISH proved essential for refining diagnosis, improving DSD classification, and guiding an appropriate multidisciplinary management approach.

Keywords:

DSD (Disorder of Sex Development), Cytogenetics, Karyotype, Chromosomal Aberration, FISH (Fluorescence In Situ Hybridization), SRY.



ملخص

المقدمة :

أشارت الشذوذات في التمايز الجنسي (ADS) إلى مجموعة غير متجانسة من الاضطرابات التي تميزت بعدم التطابق بين الجنس الصبغي، والغدّي، والظاهري، وقد ظل تشخيصها وتصنيفها غامضين.

المواد والطرق

هدفت هذه الدراسة الوصفية، التي أجريت على مدى ستة أشهر في المستشفى العسكري للأم والطفل ببني موسى، إلى تحليل الخصائص السريرية، البيولوجية، والسيتوجينية لـ 73 مريضاً أشتبه في إصابتهم بـ ADS، حيث شملت جزءاً استعاديًّا على 9 حالات وأخر استباقيًّا على 64 حالة.

استند التقييم إلى الفحص السريري، التحاليل الهرمونية، التصوير الطبي، الكاريوتيب التقليدي، وتقنية FISH الموجّهة للجينات AZF، SRY، SHOX.

النتائج :

تراوح سن التشخيص من الولادة إلى سن البلوغ، مع سيطرة واضحة للحالات المتأخرة بنسبة 75.3%. وكان النمط الظاهري الذكري هو الغالب (75.3%) متبوعاً بالأنثوي (19.2%) ثم الغامض (5.5%). سُجلت قرابة دموية في 23.5% من الحالات، وأُجري الكاريوتيب لـ 38 مريضاً، كُشفت من خلاله اضطرابات صبغية في 31.5% من الحالات، شملت متلازمة كلينفلتر، الفسيفساء، حذفات AZF، وانتقالات SRY. أما تقنية FISH، فقد ساهمت بشكل فعال في تعزيز التشخيص لدى أكثر من 90% من المرضى، بينما لم يتوصّل إلى تشخيص سيتوجيني لدى 68.5% منهم، مما أبرز أهمية الاعتماد على تقييمات البيولوجيا الجزيئية المتقدمة.

المناقشة :

بيّنت هذه النتائج التنوع الكبير في المظاهر السريرية والوراثية للشذوذات في التمايز الجنسي، وأظهرت تعقيد التشخيص الذي يتطلّب دمج التحاليل السيتوجينية والجزيئية لتحقيق فهم أدقّ للاضطرابات الملاحظة.

الخاتمة :

أكّدت الدراسة أنّ الجمع بين الكاريوتيب وتقنية FISH شكّل أداةً حاسمةً للتشخيص الدقيق، وساهم في تحسين تصنيف اضطرابات التمايز الجنسي، والتوجيه نحو متابعة علاجية متعددة التخصصات ومتكاملة.

الكلمات المفتاحية:

الشذوذات في التمايز الجنسي (ADS)، السيتوجينية، الكاريوتيب، الاضطرابات الصبغية، التهجين الموضعي بالأشعة الفلورية (FISH)، الجين SRY



Sommaire

I. Introduction	1
Bibliographie.....	2
I.1 Histoire des ambiguïtés sexuelles.....	3
II. Développement sexuel normal (ordre embryologique)	4
II.1. Détermination chromosomique (sexe génétique).....	4
II.1.1. Structure et organisation du chromosome.....	4
II.1.2. Constitution du caryotype (46,XX ou 46,XY).....	5
II.1.3. Détermination du sexe génétique.....	5
II.1.4. Différences entre les chromosomes sexuels X et Y.....	6
II.1.5. Anomalies chromosomiques.....	6
II.2. Détermination gonadique.....	8
II.2.1. Stade indifférencié (gonade bipotente).....	8
II.2.2. Différenciation des gonades : testicule et ovaire.....	9
II.2.3. Différenciation du tractus génital interne.....	10
II.2.4. Migration testiculaire.....	11
II.2.5. Développement des organes génitaux externes	12
III. Facteurs de régulation du développement sexuel	15
III.1. Régulation génétique de la différenciation sexuel.....	15
III.1.1 La physiologie des gènes	16
III.1.2 Régulation hormonale du développement sexuel.....	19
III.1.3 La Glande Surrénale.....	21
III.1.3.1 Généralités Anatomiques	21
III.1.3.2 Biosynthèse des stéroïdes dans la glande surrénale.....	22



III.4. Mécanismes épigénétiques.....	24
III.4.1. Méthylation de l'ADN.....	24
III.4.2. Modifications des histones.....	24
III.4.3. Rôle des ARN non codants.....	25
IV. Anomalies de la différenciation sexuelle (ADS)	25
IV.1. ADS avec caryotype 46, XX.....	26
IV.2. ADS avec caryotype 46, XY.....	28
IV.3. Anomalies du nombre des chromosomes.....	31
IV.3. Anomalies du structure des chromosomes.....	32
Matériels et méthodes.....	34
I.type d'étude	35
II. Parcours du patient et méthodologie	35
III. Critères de sélection	37
IV. Analyse des données	37
Résultats et discussion.....	38
Conclusion.....	85
Références.....	88
Annexes.....	97



Introduction





















I. Introduction

La fertilité humaine repose sur un équilibre délicat entre les facteurs génétiques, hormonaux et anatomiques, qui interagissent dans la différenciation sexuelle. Aboutissant à une cohérence entre le sexe chromosomique, gonadique et phénotypique. Cependant, dans certains cas, cette cohérence est altérée, donnant lieu à des situations complexes où le sexe apparent ne correspond pas toujours au sexe génétique.[1] Ces discordances, regroupées sous l'appellation d'Anomalies de la Différenciation Sexuelle (ADS), peuvent se manifester dès la naissance ou ne se révéler que plus tard, à l'occasion d'un trouble pubertaire, d'une stérilité ou d'un examen médical approfondi.[2]

Face aux tableaux cliniques hétérogènes, et le temps diffus de révélation des ADS, la cytogénétique occupe une place centrale dans le diagnostic. L'étude du caryotype permet d'identifier des remaniements chromosomiques majeurs, tandis que des techniques plus fines, telles que la FISH (Hybridation In Situ en Fluorescence), facilitent la détection d'anomalies ciblant des régions génétiques impliquées dans la différenciation sexuelle, comme SRY, AZF ou SHOX. Toute fois l'impact des ces techniques, dans la résolution diagnostic et temporelle, ainsi que dans la capacité de définir les problèmes de fertilité qui en découlent, reste mal connu, autrement dit, dans quelle mesure l'analyse cytogénétique classique, complétée par la FISH, permet-elle d'éclairer le diagnostic et la classification des troubles de la différenciation sexuelle et ainsi celles de la procréation, particulièrement dans notre population étudiée ? Ainsi, 73 patients de différentes régions du pays, suspectés ADS, sont étudiés, en analysant leurs profils chromosomiques en corrélation avec âge, consanguinité, symptômes et différents autres paramètres.



Bibliographie

Rappel bibliographique :

I.1. Histoire des ambiguïtés sexuelles et des troubles du développement sexuel (ADS)

Depuis l'Antiquité jusqu'à l'ère moderne, la compréhension des anomalies de la différenciation sexuelle (ADS) a connu une progression remarquable. D'abord perçues à travers des prismes religieux ou sociaux, ces conditions ont progressivement été explorées par la médecine, la génétique, puis la biologie moléculaire. Le tableau suivant retrace les étapes clés ayant marqué l'histoire de la reconnaissance, du diagnostic et de la prise en charge des ADS.[3]

Tableau 1: L'évolution historique et scientifique des ADS[4]

Période / Année	Événement
Antiquité - Moyen Âge	Les individus présentant des caractères sexuels ambigus étaient perçus comme contre-nature, souvent persécutés ou marginalisés.
1912	Identification du chromosome X.
1935	Isolation de la testostérone et des œstrogènes.
1949	Découverte de la chromatine sexuelle.
1956	Introduction du caryotype, facilitant la détection des anomalies chromosomiques liées aux ADS.
1990	Identification du gène SRY comme déclencheur de la différenciation testiculaire.
2000-2020	Découverte des mutations du gène AR et développement des analyses moléculaires.
2020 - présent	Émergence de l'épigénétique et des perturbateurs endocriniens dans la compréhension des ADS.

II. Développement sexuel normal (ordre embryologique)

La différenciation sexuelle humaine suit une séquence embryologique bien définie, transformant un embryon indifférencié en un individu masculin ou féminin. Ce processus inclut la détermination chromosomique, la différenciation des gonades, le développement des voies génitales internes et des organes externes, sous l'influence combinée de facteurs génétiques et hormonaux. Une perturbation à l'une de ces étapes peut entraîner des (ADS).[5]

II.1. Détermination chromosomique (sexé génétique)

II.1.1. Structure et organisation du chromosome:

Un chromosome est une structure constituée d'ADN double brin associé à des protéines histones, formant la chromatine. Dans les cellules humaines, on retrouve 23 paires de chromosomes ($2n = 46$) :

22 paires d'autosomes, identiques chez les deux sexes,

Et 1 paire de chromosomes sexuels : XX chez la femme, XY chez l'homme.

Chaque paire est composée de chromosomes homologues, l'un d'origine maternelle et l'autre paternelle, assurant la transmission de l'information génétique lors de la division cellulaire.[6]

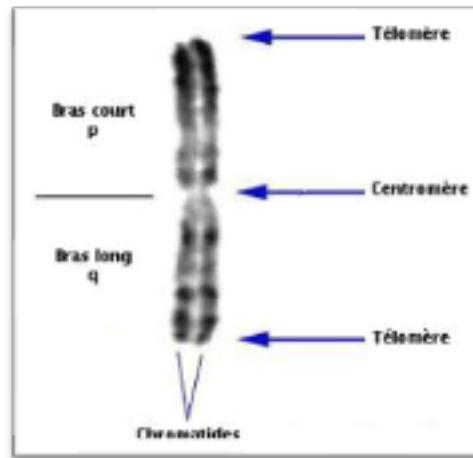


Figure 1 : la structure d'un chromosome[7]

II.1.2. Constitution du caryotype (46,XX ou 46,XY)

Dès la fécondation, l'œuf (ou zygote) reçoit une formule chromosomique normale :

- **46 XX** chez la femme (44 autosomes + 2 chromosomes sexuels X),
- **46 XY** chez l'homme (44 autosomes + 1 chromosome X et 1 chromosome Y).

Après la fécondation, le matériel génétique est transmis à chaque cellule par mitoses successives. Des anomalies de mitose peuvent générer un mosaïcisme, c'est-à-dire la présence de plusieurs populations cellulaires ayant des caryotypes différents chez un même individu.[8]

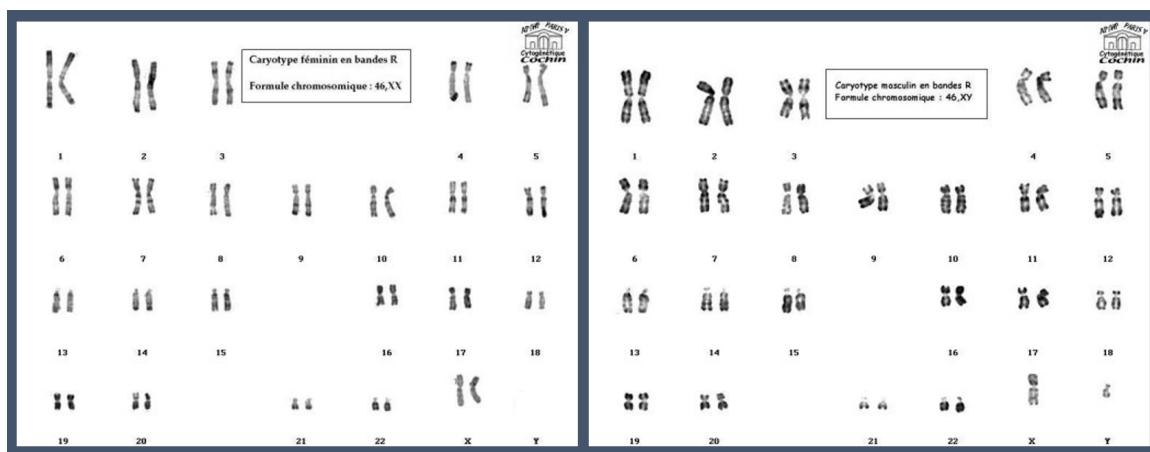


Figure 2 : Caryotype normal féminin (46,XX) et masculin (46,XY) en bandes R.[9]

II.1.3. Détermination du sexe génétique

La détermination du sexe génétique se fait dès la fusion des gamètes :

- Le spermatozoïde, porteur soit d'un chromosome X soit d'un chromosome Y,
- Et l'ovule, toujours porteur d'un chromosome X.

C'est donc le spermatozoïde qui détermine le sexe génétique de l'embryon.

La différenciation sexuelle organique, quant à elle, débute au 3^e mois du développement embryonnaire. On distingue alors :

- Le sexe génétique, défini par la paire de chromosomes sexuels (XX ou XY),
- Du sexe phénotypique, déterminé par l'apparence des caractères sexuels (gonades, organes génitaux, morphologie, gamètes...).[5]

II.1.4. Différences entre les chromosomes sexuels X et Y

Les chromosomes X et Y, bien qu'appartenant à la même paire sexuelle, présentent des différences structurelles et fonctionnelles majeures. Cette distinction est essentielle pour comprendre la détermination sexuelle génétique et les anomalies associées.

Tableau 2 : Comparaison structurale et fonctionnelle entre les chromosomes sexuels X et Y chez l'humain [10]

Caractéristique	Chromosome X	Chromosome Y
Taille	Grand (~155 Mb)	Petit (~59 Mb)
Nombre de gènes	Environ 1000 gènes	Moins de 100 gènes
Rôle	Fonctions variées, y compris non sexuelles	Rôle central dans la détermination masculine
Présence chez...	Femmes (2 copies), Hommes (1 copie)	Uniquement chez les hommes
Gène clé	FOXP3, DMD, G6PD...	SRY (Sex-determining Region Y)
Inactivation	Un des X est inactivé chez les femmes (X-inactivation)	Non concerné

II.1.5. Anomalies chromosomique :

Les anomalies chromosomiques représentent une cause majeure de troubles du développement sexuel (TDS/ADS). Elles peuvent affecter le nombre ou la structure des chromosomes, perturbant ainsi la transmission ou l'expression normale de l'information génétique indispensable à la différenciation sexuelle.

A. Anomalies du nombre (aneuploïdies et polyplioïdies)

Elles résultent d'une non-disjonction des chromosomes au cours de la méiose, entraînant un gain ou une perte de chromosomes :

- **Aneuploïdies** : présence d'un chromosome supplémentaire ou manquant.
 - Exemples :
 - Syndrome de Turner (45,X) : monosomie X, associé à une absence de développement ovarien.
 - Syndrome de Klinefelter (47,XXY) : présence d'un chromosome X surnuméraire, entraînant une hypogonadisme masculin.
 - 47,XYY ou 47,XXX : phénotypes variables, parfois asymptomatiques.
- **Polyplioïdies** : présence de plus de deux jeux complets de chromosomes (ex. : triploïdie 69,XXX), généralement létale en période embryonnaire. [11]

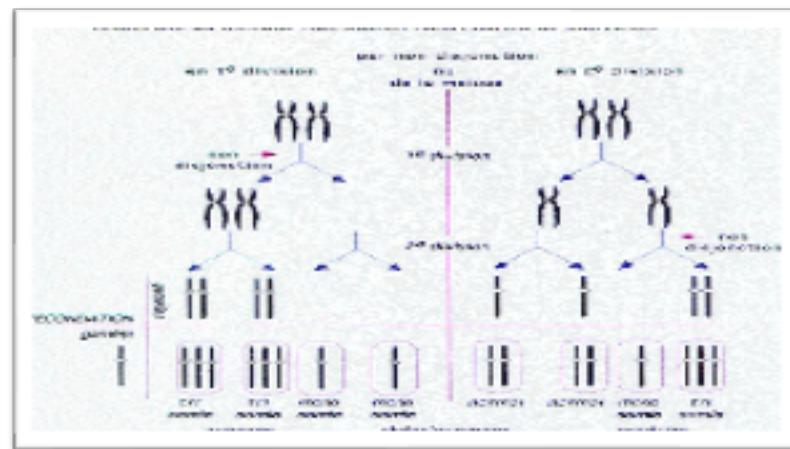


Figure 3: les anomalies de nombre [12]

B. Anomalies de structure

Ces anomalies résultent de cassures chromosomiques mal réparées, affectant localement ou globalement l'expression génique :

- **Délétions** : perte d'un segment chromosomique.

- **Duplications** : répétition d'un segment, entraînant une surcharge en matériel génétique.
- **Translocations** :
 - Équilibrées : aucun gain ou perte net → souvent asymptomatiques.
 - Déséquilibrées : perte ou gain de segments → phénotypes variables.
- **Inversions / insertions** : changement d'orientation ou déplacement d'un segment. Peuvent perturber des gènes s'ils touchent des régions fonctionnelles.
- **Isochromosomes** : duplication d'un bras et perte de l'autre.
 - Ex. : l'isochromosome Xq est une forme fréquente du syndrome de Turner (46,X,i(Xq)). [11]

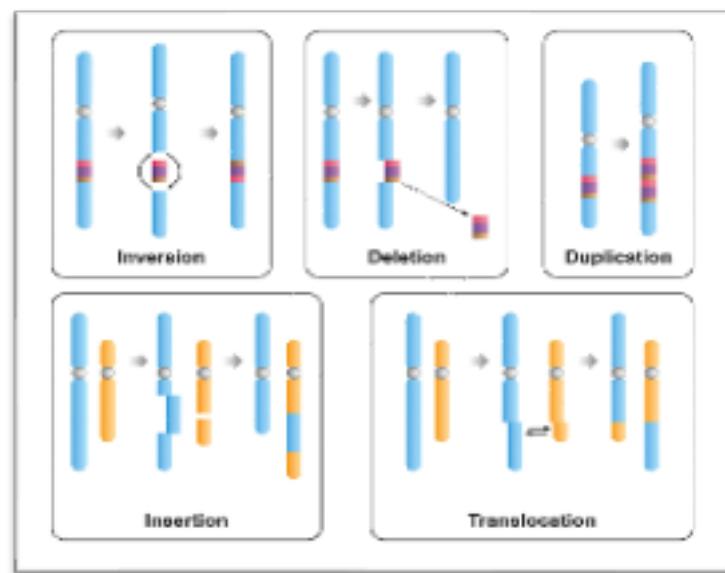


Figure 4: les anomalies de structure [13]

II.2. Détermination gonadique

II.2.1. Stade indifférencié (gonade bipotente)

Entre la 4^e et la 6^e semaine de gestation, c'est-à-dire au tout début du 1er trimestre de la grossesse humaine, les crêtes génitales bilatérales se forment à partir du mésenchyme intermédiaire et de l'épithélium coelomique. Ces structures, appelées gonades indifférenciées, sont identiques chez les embryons XX et XY, avec un potentiel bipotent de différenciation en testicule ou en ovaire. [14]



La trajectoire de différenciation dépend d'un équilibre entre signaux testiculaires et ovariens. Chez l'embryon 46,XY, l'expression précoce du gène SRY, situé sur le chromosome Y, active SOX9, qui stabilise les cellules de Sertoli et inhibe WNT4 et FOXL2. [5]

En l'absence de SRY (embryon 46,XX), la voie ovarienne s'installe grâce à RSPO1, FOXL2 et WNT4, qui bloquent la masculinisation et orientent la différenciation vers les cellules de la granulosa. [5]

II.2.2. Différenciation des gonades : testicule et ovaire

À partir de la 6^e à la 8^e semaine de gestation, la gonade bipotente subit une différenciation en testicule ou en ovaire selon le profil génétique et les signaux moléculaires présents. Cette étape est déterminante pour l'orientation sexuelle phénotypique et repose sur l'expression coordonnée de plusieurs gènes maîtres.[5]

a. Différenciation testiculaire

Chez l'embryon 46,XY, l'expression du gène SRY, localisé sur le chromosome Y, initie la différenciation testiculaire. SRY active rapidement SOX9, un facteur de transcription essentiel qui favorise la formation des cellules de Sertoli et inhibe les gènes pro-ovariens. Les cellules de Sertoli sécrètent l'hormone anti-müllérienne (AMH), induisant la régression des canaux de Müller. En parallèle, les cellules de Leydig se différencient sous l'influence de DHH (Desert Hedgehog) et produisent la testostérone (essentielle à la virilisation interne) ainsi que l'INSL3, qui contribue à la migration testiculaire [15]

b. Différenciation ovarienne

En l'absence du gène SRY (embryons 46,XX), la voie ovarienne est engagée via l'activation de gènes tels que WNT4, RSPO1 et FOXL2. Ces facteurs assurent l'engagement des cellules de soutien en cellules de la granulosa, ainsi que la mise en place des cellules de la thèque, responsables de la production des œstrogènes à la puberté.

FOXL2, en particulier, joue un rôle-clé dans la stabilisation du phénotype ovarien en inhibant SOX9 et en assurant la survie des cellules folliculaires [16]

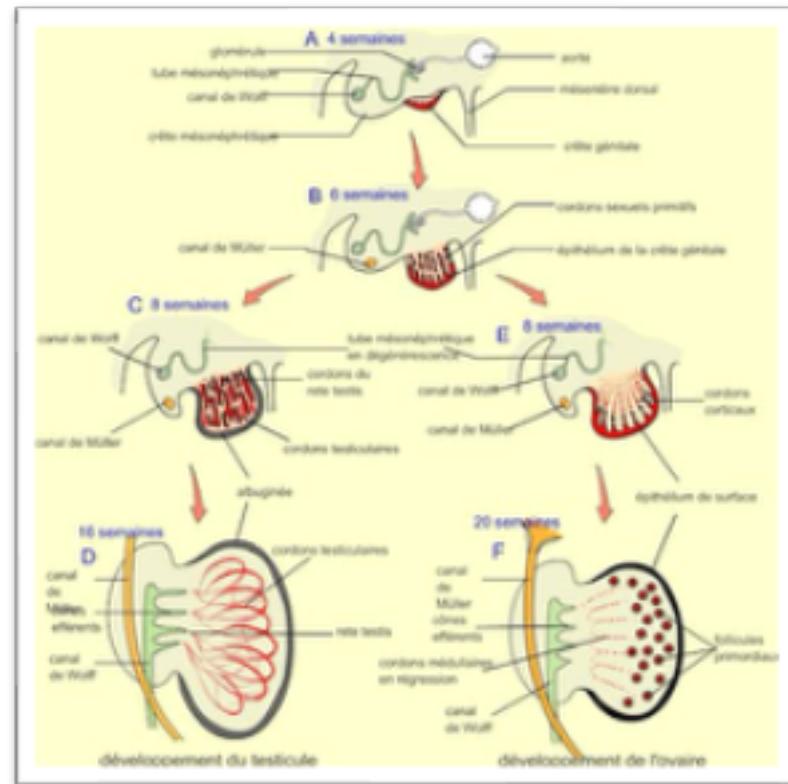


Figure 5: le développement embryonnaire des gonades[17]

II.3. Différenciation du tractus génital interne

La différenciation des voies génitales internes dépend directement du type de gonade développée et des signaux hormonaux qu'elle émet. À l'état embryonnaire, les deux systèmes de canaux, les canaux de Wolff (mésénephriques) et les canaux de Müller (paramésénephriques), coexistent de manière indifférenciée.

Chez l'**embryon 46,XY**, les cellules de Sertoli des testicules en développement sécrètent l'hormone anti-müllérienne (AMH), qui induit la régression des canaux de Müller. En parallèle, les cellules de Leydig produisent la testostérone, laquelle stimule la différenciation des canaux de Wolff en structures masculines : épididymes, canaux déférents et vésicules séminales .[18]

En revanche, chez l'**embryon 46,XX**, en l'absence de testostérone et d'AMH, les canaux de Wolff dégénèrent spontanément tandis que les canaux de Müller persistent et se différencient en trompes de Fallope, utérus et tiers supérieur du vagin.[19]

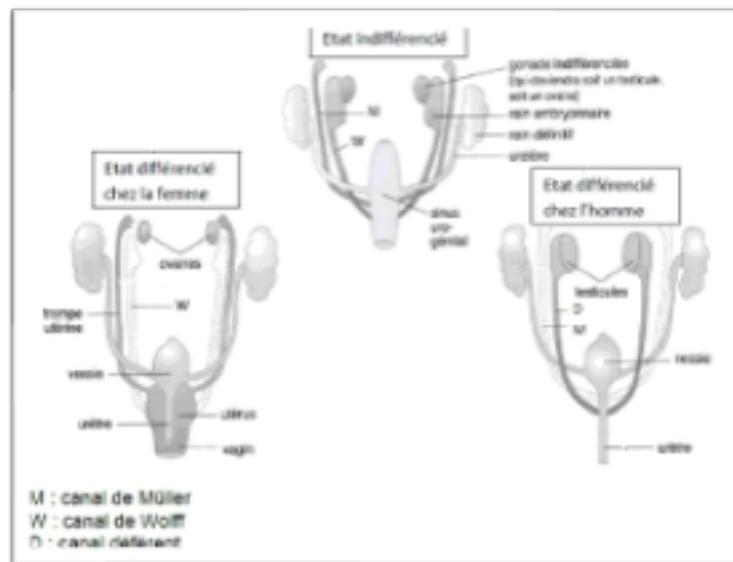


Figure 6: le développement des organes génitaux internes, féminin et masculin à l'état fœtal.[20]

II.4. Migration testiculaire

La migration testiculaire est un processus embryologique essentiel permettant aux testicules de descendre de leur site d'origine abdominal jusqu'au scrotum. Cette migration suit deux phases successives, finement régulées par des signaux hormonaux et mécaniques. Elle est indispensable à la spermatogenèse future, car le maintien des testicules à une température inférieure à celle du corps est nécessaire à leur bon fonctionnement.[21]

Phase transabdominale (8^e – 15^e semaine de gestation)

Durant cette phase, les testicules quittent la région lombaire postérieure pour se rapprocher de l'anneau inguinal interne. Cette descente est induite principalement par l'hormone INSL3 (Insulin-like 3), sécrétée par les cellules de Leydig. L'INSL3 agit en stimulant la croissance du gubernaculum, un ligament embryonnaire qui guide la descente testiculaire .[22].

Phase inguinoscrotale (25^e – 35^e semaine de gestation)

La deuxième phase correspond à la traversée du canal inguinal vers le scrotum. Elle est dépendante de la testostérone, qui agit via les récepteurs androgéniques pour sensibiliser le gubernaculum à la signalisation nerveuse (notamment via le nerf génito-fémoral et la sécrétion de CGRP – calcitonin gene-related peptide).[23]

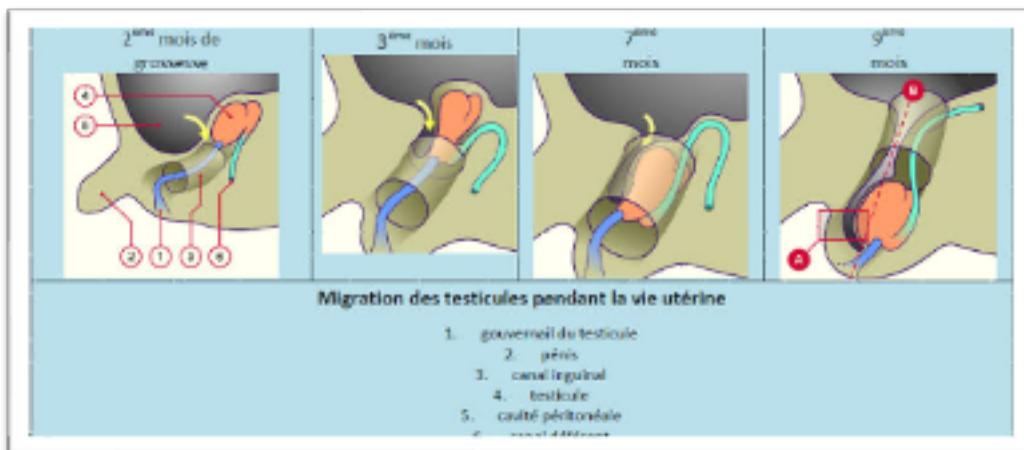


Figure 7: la migration des testicules pendant le développement fœtal[24]

II.5. Développement des organes génitaux externes :

Le développement des organes génitaux externes débute à partir de la 7^e semaine de gestation et résulte de la différenciation du tubercule génital, des plis uro-génitaux et des renflements labioscrotaux. Ce processus est fortement influencé par la présence ou l'absence d'androgènes actifs, en particulier la dihydrotestostérone (DHT), un métabolite de la testostérone catalysé par la 5 α -réductase de type 2.

II.5.1. Développement masculin

Chez l'embryon de caryotype 46,XY, la DHT induit :

- L'élongation du tubercule génital en pénis,
- La fusion des plis uro-génitaux pour former l'urètre pénien,
- La fusion des renflements labioscrotaux donnant le scrotum.

Ce développement masculin est donc androgéno-dépendant, et toute anomalie dans la production, la conversion ou la sensibilité aux androgènes (ex. : déficit en 5α-réductase, insensibilité aux androgènes) peut conduire à une ambiguïté génitale [25]

II.5.2. Développement féminin

En absence d'androgènes (comme chez les embryons 46,XX), les structures indifférenciées évoluent spontanément vers :

- La formation du clitoris (tubercule génital),
- Des petites lèvres (plis urogénitaux non fusionnés),
- Et des grandes lèvres (renflements labioscrotaux non fusionnés)

Ce développement est considéré comme le phénotype par défaut, mais il est également régulé par des facteurs moléculaires (WNT4, RSPO1) [26]

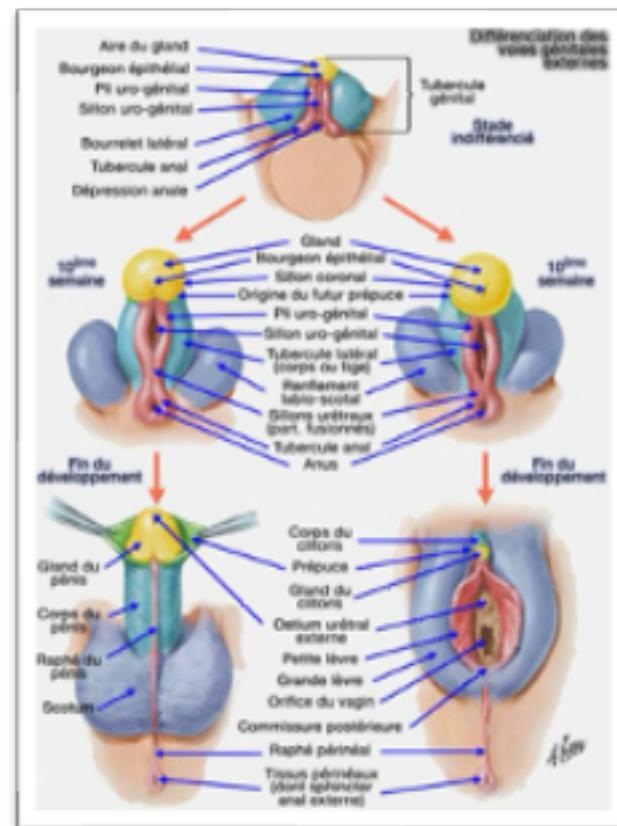


Figure 8 : le développement des organes génitaux externes, chez l'humain[27].

II.5.3. Différenciation testiculaire

A. Différenciation des cellules de Sertoli :

Les cellules de Sertoli sont les premières cellules à se différencier dans la gonade XY. Sous l'influence de SRY, le gène SOX9 est activé. Ce dernier est indispensable pour le maintien et l'amplification du destin Sertoli, en s'auto-activant et en réprimant les gènes de la voie ovarienne (WNT4, RSPO1).[28]. Les cellules de Sertoli produisent également AMH qui induit la régression des canaux de Müller .

B. Différenciation des cellules de Leydig :

Sous l'effet des signaux paracrinés émis par les cellules de Sertoli (tels que Desert Hedgehog – DHH, PDGF-A), les cellules interstitielles se différencient en cellules de Leydig. Ces cellules produisent la testostérone, essentielle à la virilisation du tractus génital masculin. [29]



Figure 9 : les étapes de la différenciation sexuelle [30]

III. Facteurs de régulation du développement sexuel :

III.1. Régulation génétique de la différenciation sexuel :

Avant que la cascade hormonale ne s'enclenche, le développement sexuel dépend d'un réseau génétique hautement conservé. Plusieurs gènes clés interviennent dès les premières semaines embryonnaires pour orienter le destin gonadique et phénotypique.

Tableau 3: Principaux gènes impliqués dans le déterminisme sexuel[31]

Nom du gène	Localisation chromosomique	Fonction principale	Expression / Rôle dans le déterminisme sexuel
SRY	Yp11.3	Gène maître de la différenciation testiculaire	Active SOX9 ; initie la différenciation testiculaire avant 9 semaines.
WT1	11p13	Facteur de transcription	Formation de la crête génitale ; régule SRY.
SF1 (NR5A1)	9q33	Stéroïdogenèse et gonadogenèse	Active AMH, enzymes stéroïdiennes ; interagit avec SOX9.
DAX1 (NR0B1)	Xp21.3	Récepteur nucléaire orphelin	Inhibe SF1 ; surexpression → réversion sexuelle 46,XY.
SOX9	17q24.3-q25.1	Facteur de transcription	Active AMH ; rôle majeur après SRY ; mutation → réversion sexuelle.
AMH (MIS)	19p13.3	Hormone anti-Müllérienne	Produite par Sertoli ; régression des canaux de Müller et inhibe l'aromatase..
RSPO1	1p34.3	Modulateur voie WNT/β-caténine	Favorise différenciation ovarienne ; mutations → ambiguïté sexuelle.
FOXL2	3q22.3	Facteur de transcription	Nécessaire au développement ovarien ; empêche transdifférenciation, inhibe SOX9
DMRT1	9p24.3	Facteur de différenciation sexuelle	Maintient l'identité testiculaire ; mutations → dysgénésie.
LHX9	1q31	Facteur de transcription	Formation des gonades indifférenciées.
DHH	12q13.1	Signalisation cellulaire	Développement cellules de Leydig et cordons testiculaires.

WNT4	1p36.12	Glycoprotéine de signalisation	Inhibe différenciation testiculaire ; favorise voie ovarienne.
WNT7A	3p25	Glycoprotéine de signalisation	Régule AMH et ses récepteurs.
FGF9	13q11-q12	Facteur de croissance	Stimule SOX9, inhibe WNT4 ; favorise différenciation testiculaire.
BMP2	20p12.3	Facteur de croissance osseuse	Participe à la signalisation de différenciation sexuelle.
EMX2	10q26.11	Facteur de transcription	Indispensable pour structures urogénitales.
GATA4	8p23.1	Facteur de transcription	Agit avec SF1 pour AMH.
FOG2 (ZFPM2)	8q23.1	Cofacteur de GATA4	Essentiel pour gonadogenèse et différenciation testiculaire.

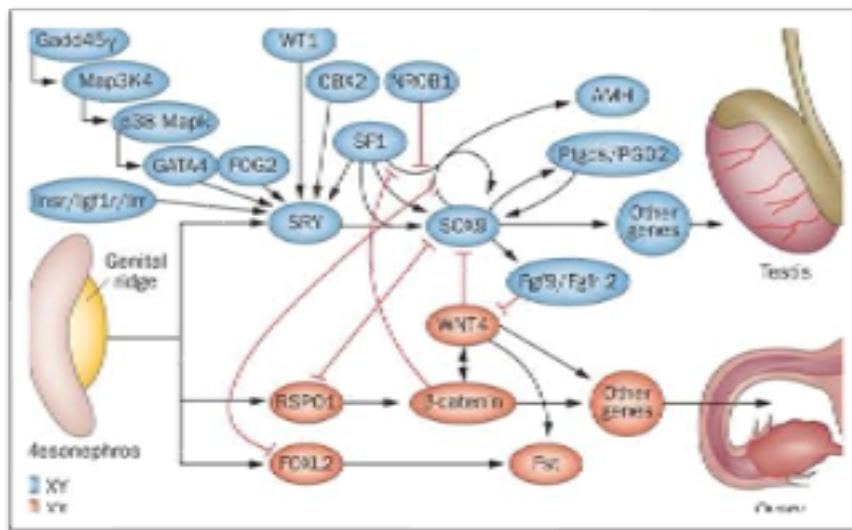


Figure 10: Gènes et voies de signalisation impliqués dans la différenciation gonadique[32]

III.1.1 La physiologie des gènes :

Gène SRY (Sex-determining Region Y)

Le gène **SRY**, localisé sur le bras court du chromosome Y (Yp11.3), est le principal déclencheur de la différenciation testiculaire chez l'embryon 46,XY.[33]

Il code pour un **facteur de transcription** de la famille HMG (High Mobility Group) [1], qui active l'expression du gène **SOX9**, un gène clé pour la différenciation des cellules de Sertoli . L'activation de SOX9 entraîne la production d'**AMH** (hormone anti-müllerienne), responsable de la régression des canaux de Müller, et initie la formation du testicule [34].

Des mutations de SRY peuvent entraîner une **dysgénésie gonadique complète** chez des individus 46,XY, avec un phénotype féminin (ADS 46,XY). [34]

À l'inverse, la translocation de SRY sur le chromosome X peut aboutir à un phénotype masculin chez un individu 46,XX (syndrome XX testiculaire). [34]

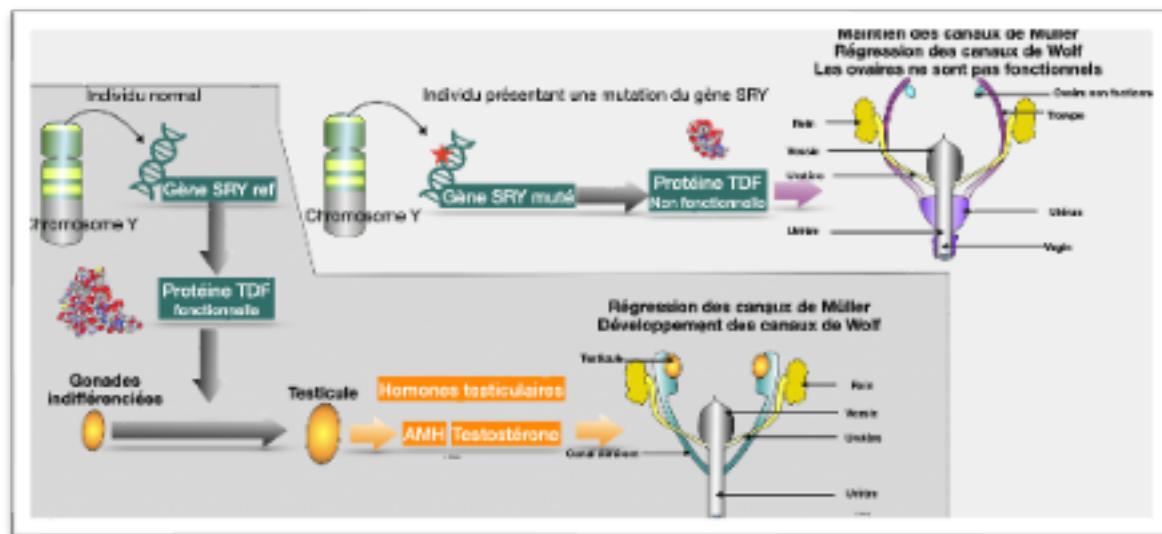


Figure 11 : Action du gène SRY chez l'individu normal et celui possédant une mutation[35]

Gène SHOX (Short Stature Homeobox)

Le gène **SHOX** est situé dans la région pseudo-autosomique 1 (PAR1) des chromosomes X et Y (Xp22.33 et Yp11.3) [36].

Il code pour un **facteur de transcription** de type homeobox, qui régule la prolifération, la différenciation et l'apoptose des chondrocytes dans les plaques de croissance osseuse [37].

SHOX interagit également avec d'autres facteurs du cartilage comme **SOX5**, **SOX6** et **SOX9**, jouant un rôle dans l'ossification endochondrale [37].

Une **haplo-insuffisance** de SHOX est responsable de plusieurs pathologies : la **dysplasie de Léri-Weill**, la **dysplasie mésomélique de Langer**, et de nombreuses formes de **petite taille idiopathique** [38].

Dans le **syndrome de Turner (45,X)**, l'absence d'une copie fonctionnelle de SHOX est responsable de la petite taille typique du syndrome [38].

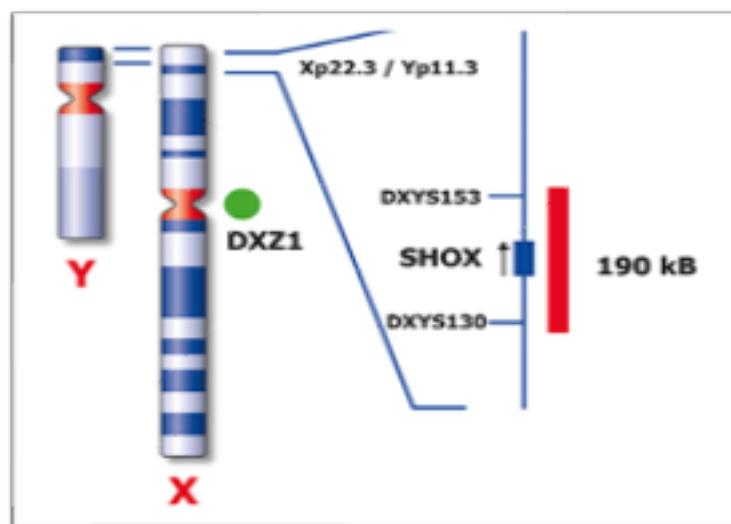


Figure 12: Localisation du gène SHOX dans la région pseudoautosomique des chromosomes sexuels X et Y[39]

Régions AZF (Azoospermia Factor)

Les régions **AZFa**, **AZFb** et **AZFc**, localisées sur le bras long du chromosome Y (Yq11), sont essentielles pour la **spermatogenèse** [40].

- **AZFa** contient les gènes **USP9Y** et **DDX3Y**, impliqués dans la régulation post-transcriptionnelle et le maintien des cellules souches germinales [41].
- **AZFb** comprend **RBMY** et **PRY**, indispensables à la maturation des spermatocytes ; leur perte entraîne un arrêt complet de la spermatogenèse [42].

- **AZFc**, la plus souvent atteinte (~80 % des cas), contient **DAZ**, **CDY1**, **BPY2**, et des délétions dans cette région peuvent parfois laisser persister une spermatogenèse résiduelle [40].

Les **microdélétions AZF** sont retrouvées chez environ **5 à 10 %** des hommes présentant une azoospermie non obstructive [40].

Ces délétions sont identifiées par **PCR multiplex ciblée** sur des séquences spécifiques (STS) de chaque sous-région [42].

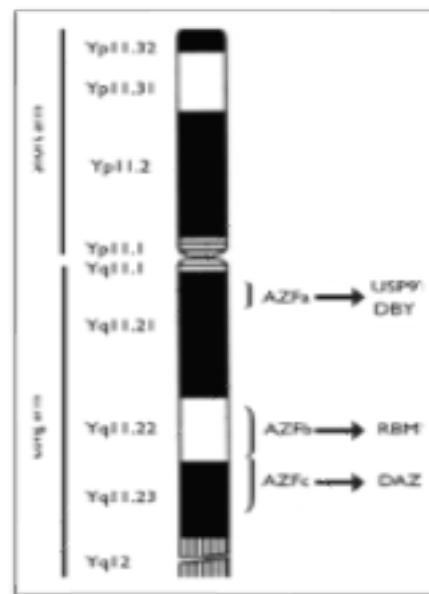


Figure 13 : la région AZF du chromosome Y[43]

III.2. Régulation hormonale du développement sexuel

Le développement sexuel humain est orchestré par des signaux hormonaux agissant à différents moments clés : la vie fœtale, la période néonatale et la puberté. Ces hormones assurent la différenciation des gonades, des voies génitales et des organes externes.

- **AMH : première hormone sexuelle sécrétée**

Dès la 7^e semaine de gestation, les cellules de Sertoli des testicules fœtaux sécrètent l'hormone anti-müllérienne (AMH), qui provoque la régression active des canaux



de Müller, prévenant ainsi le développement des structures génitales internes féminines (trompes, utérus, tiers supérieur du vagin).[44]

- ***hCG : stimulation de la stéroïdogenèse testiculaire***

Presque simultanément, à partir de la 8^e semaine, la hormone chorionique gonadotrope (hCG) produite par le placenta stimule les cellules de Leydig à travers le récepteur de la LH, induisant la sécrétion de testostérone. Celle-ci est indispensable pour la masculinisation interne (canaux de Wolff) et la différenciation testiculaire.[45]

- ***Testostérone et DHT : virilisation interne et externe***

La testostérone fœtale agit directement sur les canaux de Wolff pour former l'épididyme, le canal déférent et les vésicules séminales. En périphérie, elle est transformée en dihydrotestostérone (DHT) par la 5α-réductase de type 2, qui induit la formation du pénis, scrotum, et la fermeture du raphé.[46]

- ***Œstrogènes : différenciation féminine passive***

Chez l'embryon XX, en l'absence de testostérone et de DHT, la différenciation sexuelle suit une trajectoire féminine. Les œstrogènes, principalement d'origine placentaire et fœtale, soutiennent la maturation des canaux de Müller en trompes utérines, utérus et vagin supérieur.[47]

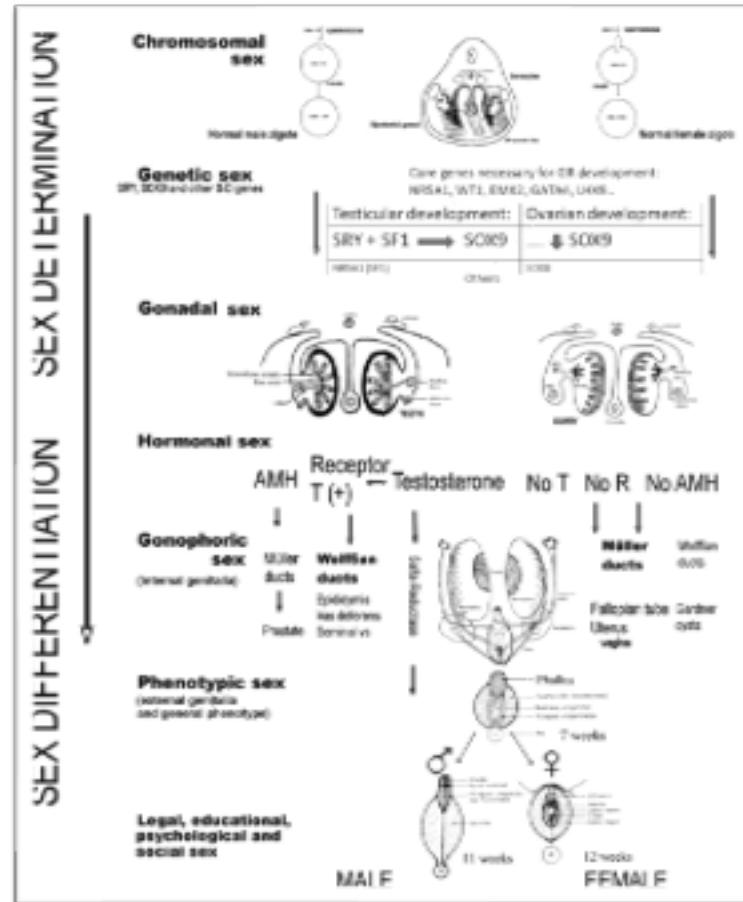


Figure 14 : les processus et éléments impliqués dans la détermination et la différenciation sexuelle humaine [48]

III.3. La Glandes Surrénales :

III.3.1. Généralités Anatomiques :

Les glandes surrénales sont des organes endocriniens paires, situées au pôle supérieur de chaque rein. Chez l'adulte, elles mesurent environ 5 cm de long, 3 cm de large et 1 cm d'épaisseur, pour un poids total de 7 à 10 g. Chaque glande est composée de deux parties distinctes.[49]

- **Cortex surrénalien :** Issu du mésoderme intermédiaire, il commence à se former vers la 5e semaine de gestation par prolifération du mésoblaste cœlomique postérieur, en dedans des ébauches gonadiques. Ce cortex entoure progressivement la médullosurrénale en développement.[50]

- **Médullosurrénale** : Dérivée des cellules de la crête neurale (d'origine neuro-ectoblastique), elle se forme lorsque ces cellules migrent et s'intègrent au sein du cortex en formation. Les cellules chromaffines de la médullosurrénale, issues de cette migration, sont responsables de la sécrétion des catécholamines telles que l'adrénaline et la noradrénaline.[51]

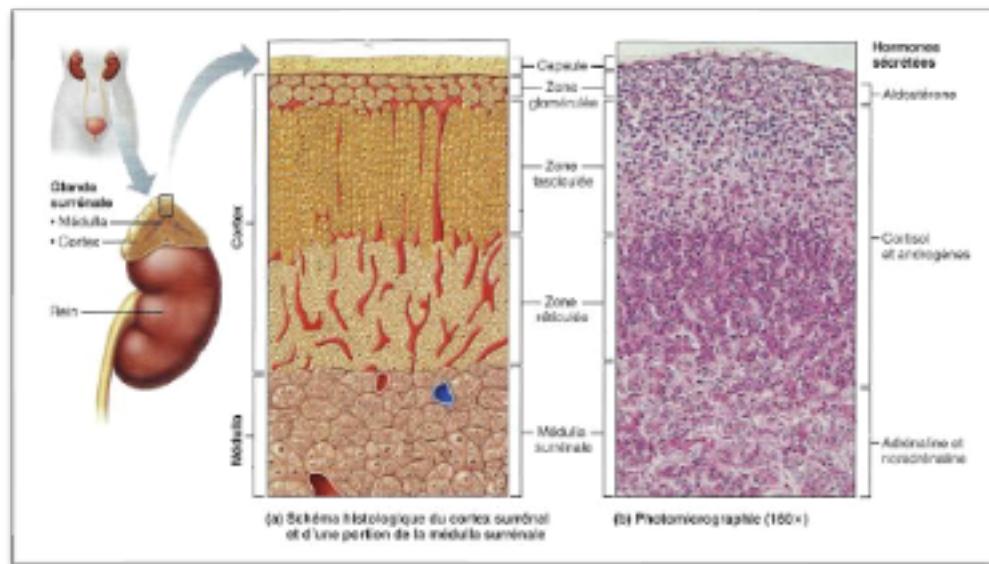


Figure 15: Structure microscopique de la glande surrénale[52]

III.3.2. Biosynthèse des stéroïdes dans la glande surrénale

La glande surrénale est composée de trois zones corticales, et chaque zone produit un type spécifique d'hormones stéroïdes à partir du cholestérol :

- **Zone glomérulée (zona glomerulosa)** : synthèse des minéralocorticoïdes, principalement l'aldostérone.
- **Zone fasciculée (zona fasciculata)** : production des glucocorticoïdes, en particulier le cortisol.
- **Zone réticulée (zona reticularis)** : sécrétion des androgènes surrénaux comme la DHEA (déhydroépiandrostérone).

Le processus de biosynthèse stéroïdienne débute avec le cholestérol, précurseur principal, transporté dans la mitochondrie par la protéine STAR (Steroidogenic Acute Regulatory protein). Il est ensuite transformé en pregnénolone sous l'action de l'enzyme CYP11A1 (cholesterol side-chain cleavage enzyme).[53]

La cascade enzymatique diffère selon la zone corticale :

- Dans la zona glomerulosa, CYP11B2 (aldostérone synthase) permet la formation d'aldostérone.
- Dans la zona fasciculata, les enzymes CYP17A1 et CYP11B1 interviennent pour produire du cortisol.
- Dans la zona reticularis, CYP17A1, via son activité 17,20-lyase, conduit à la synthèse des androgènes (DHEA, androstenedione).[54]

Toute altération des enzymes impliquées dans la stéroïdogenèse, en particulier CYP21A2 ou 3 β -HSD, peut provoquer des troubles tels que l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS), caractérisée par une production excessive d'androgènes.[55]

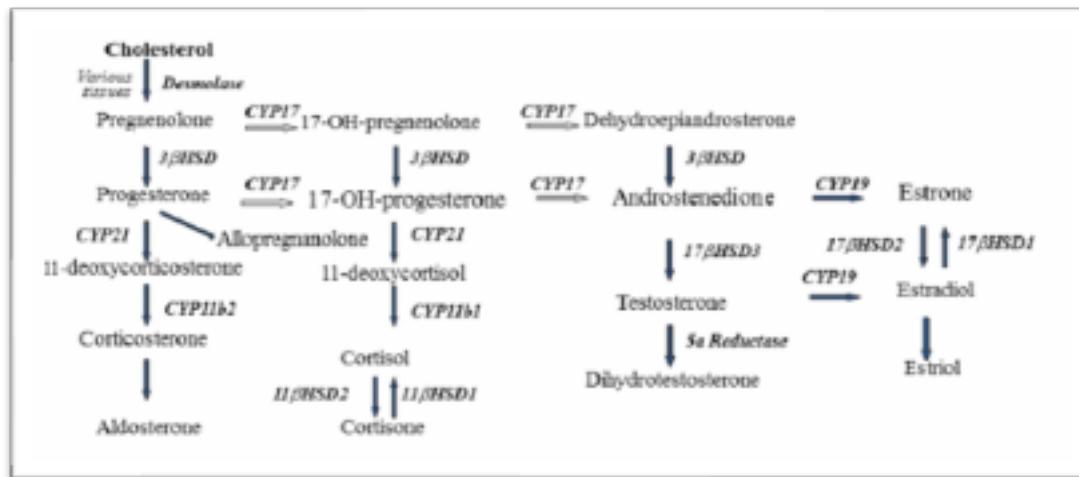


Figure 16: Voie biochimique de la synthèse des hormones stéroïdiennes[53]



III.4. Mécanismes épigénétiques et leur implication dans les (ADS)

Les mécanismes épigénétiques jouent un rôle dans la régulation de l'expression des gènes impliqués dans la différenciation sexuelle. Contrairement aux mutations génétiques classiques, les modifications épigénétiques n'altèrent pas la séquence d'ADN, mais influencent durablement l'activité des gènes au cours du développement embryonnaire. Ces mécanismes pourraient expliquer certaines formes de (ADS) chez des patients présentant un caryotype normal ou sans anomalies détectables par FISH.[56]

III.4.1. Méthylation de l'ADN

La méthylation des cytosines sur les îlots CpG des promoteurs géniques est connue pour réprimer l'expression de nombreux gènes. Des altérations dans les profils de méthylation du gène SRY, ou des gènes en aval comme SOX9 ou DMRT1, pourraient perturber la cascade de différenciation testiculaire ou ovarienne. Par exemple, une hyperméthylation aberrante du locus SRY peut entraîner un phénotype féminin malgré un caryotype 46,XY [5]

III.4.2. Modifications des histones

Les histones peuvent subir des modifications post-traductionnelles, telles que la méthylation, l'acétylation, la phosphorylation ou l'ubiquitination. Ces marques épigénétiques influencent directement la structure de la chromatine.

Certaines modifications, comme l'acétylation des lysines ou la triméthylation de H3K4 (H3K4me3), sont associées à un état de chromatine ouvert (euchromatine), facilitant l'accès de la machinerie transcriptionnelle à l'ADN et favorisant l'expression génique.

À l'inverse, des marques répressives telles que H3K9me3 ou H3K27me3 entraînent une compaction de la chromatine (hétérochromatine), rendant l'ADN inaccessible et inhibant la transcription.[56]

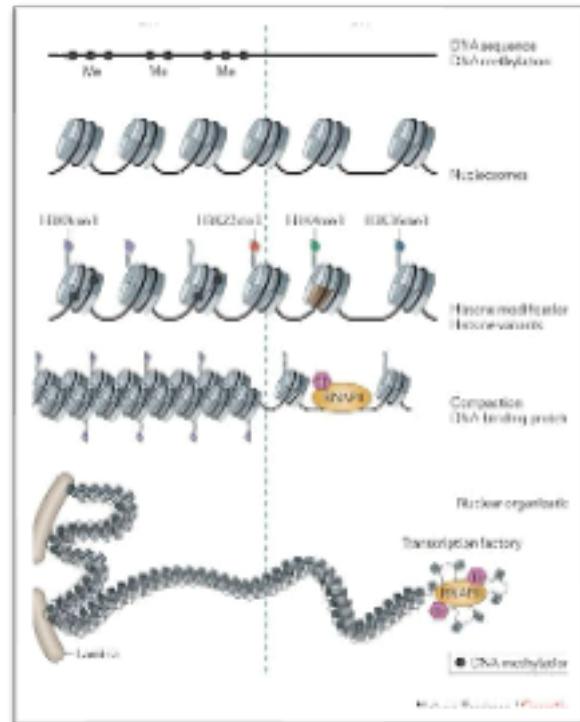


Figure 17: État “ON” vs “OFF” de la chromatine[57]

III.4.3. Rôle des ARN non codants

Les microARN (miRNAs) et les longs ARN non codants (lncRNAs) interviennent dans la régulation post-transcriptionnelle des gènes de différenciation sexuelle. Par exemple, certains miRNAs moduleraient l’expression de SOX9 ou FOXL2. Des profils altérés de ces ARN pourraient contribuer à des formes idiopathiques d’ADS [58].

IV. Anomalies de la différenciation sexuelle (ADS)

Les anomalies de la différenciation sexuelle (ADS), désignent un ensemble de conditions rares et complexes dans lesquelles le développement des caractéristiques sexuelles (chromosomiques, gonadiques ou anatomiques) ne suit pas le schéma typique masculin ou féminin. Ces situations peuvent se manifester par une ambiguïté des organes génitaux externes, une discordance entre le sexe chromosomique (XX ou XY) et le phénotype observé, ou encore des anomalies du développement des gonades. [59]

IV.1. ADS avec caryotype 46, XX

IV.1.1. Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) :

Est une maladie autosomique récessive causée par des mutations du gène CYP21A2, entraînant un déficit en 21-hydroxylase. Ce déficit perturbe la biosynthèse du cortisol et, dans certains cas, de l'aldostérone, conduisant à une accumulation de précurseurs stéroïdiens et à une production excessive d'androgènes. Chez les fœtus de caryotype 46,XX, cette virilisation hormonale peut provoquer une ambiguïté des organes génitaux externes, tandis que les organes internes (utérus, ovaires) restent féminins et normaux. Le diagnostic repose sur le dosage de la 17-hydroxyprogesterone, et la prise en charge nécessite un traitement substitutif à vie. [60]

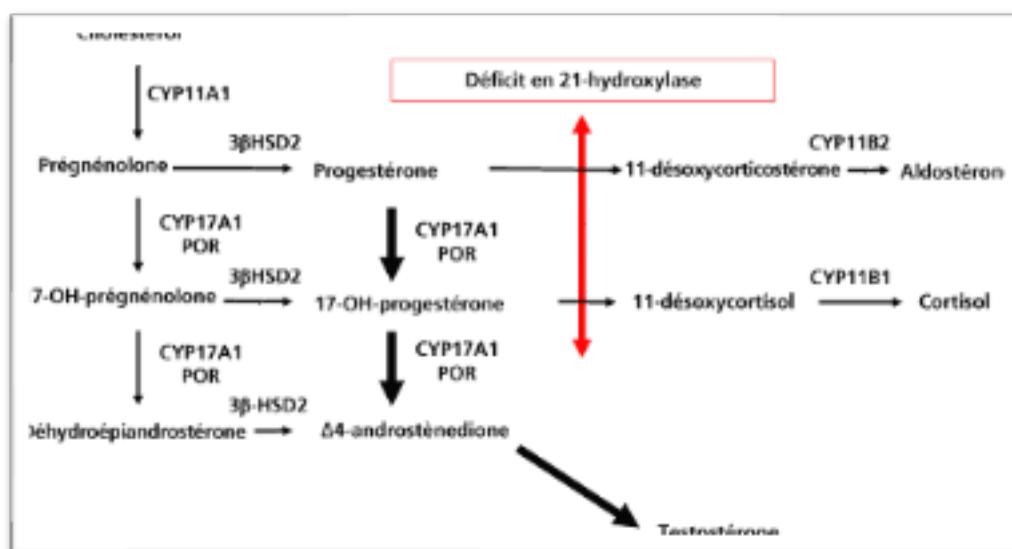


Figure 18: Stéroïdogenèse chez les patients ayant une HCS par déficit en 21-hydroxylase. 3 β HSD: 3 β β -hydroxystéroïde déshydrogénase.[61]

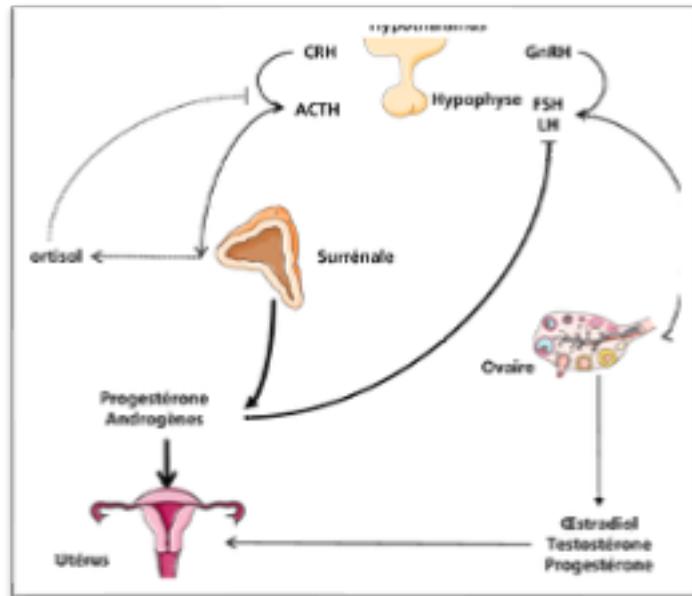


Figure 19: Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'infertilité des femmes présentant une HCS par déficit en 21-hydroxylase[61]

IV.1.2. Exposition prénatale aux androgènes :

L'exposition prénatale aux androgènes chez un fœtus 46,XX peut entraîner une virilisation des organes génitaux externes sans anomalie chromosomique ou gonadique. Cette exposition peut résulter de tumeurs androgéno-sécrétantes maternelles (comme les tumeurs des cellules de Sertoli-Leydig ou les carcinomes surrénaux) ou de traitements hormonaux androgéniques pris pendant la grossesse. Lorsque la quantité d'androgènes dépasse la capacité de conversion par l'aromatase placentaire, cela altère la différenciation sexuelle normale.[62]

IV.1.3. XX testiculaire (présence du gène SRY sur le chromosome X) :

Le syndrome 46,XX testiculaire (aussi appelé syndrome de la dédifférenciation sexuelle 46,XX avec testicules) est une affection rare où un individu présente un caryotype féminin (46,XX) mais développe des testicules et un phénotype masculin. Cela est dû à la présence anormale du gène SRY, normalement localisé sur le chromosome Y, qui est transloqué sur un chromosome X lors de la spermatogenèse. Ce gène initie la différenciation testiculaire malgré l'absence du chromosome Y.[5]



IV.1.4. ADS idiopathiques :

Les DSD idiopathiques sont des troubles de la différenciation sexuelle où un individu présente une discordance entre son sexe chromosomique (46,XX ou 46,XY) et les caractéristiques génitales externes ou internes, sans qu'une cause spécifique, génétique ou hormonale, soit identifiable. Ces personnes peuvent présenter des organes génitaux externes ambigus ou dysmorphiques (par exemple, un clitoris élargi chez les individus 46,XX ou un micropénis chez les individus 46,XY) et des gonades dysgéniques qui ne s'adaptent pas à un sexe génétique spécifique.[1]

IV.2. ADS avec caryotype 46, XY

IV.2.1. Insensibilité aux androgènes (Syndrome de Morris) :

2.1.1. Insensibilité Complète aux Androgènes (CAIS) :

L'insensibilité complète aux androgènes est une affection génétique récessive liée à l'X, causée par une mutation du gène AR, entraînant une absence totale de réponse des tissus aux androgènes. Les individus de caryotype 46,XY présentent un phénotype féminin externe normal, avec des testicules intra-abdominaux, une absence d'utérus et un vagin court. Le développement mammaire est normal à la puberté, mais la pilosité pubienne est absente.[1]

2.1.2. Insensibilité Partielle aux Androgènes (PAIS)

L'insensibilité partielle aux androgènes est due à une mutation moins sévère du gène AR, induisant une réponse incomplète aux androgènes. Les individus 46,XY présentent une virilisation partielle, avec des organes génitaux ambigus (micropénis, hypospadias, scrotum bifide), et des testicules présents mais souvent non descendus. Le degré de féminisation ou de masculinisation varie considérablement selon la sévérité de la mutation.[63]

2.1.3. Insensibilité Légère aux Androgènes (MAIS)

L'insensibilité légère aux androgènes est la forme la plus modérée du spectre AIS, dans laquelle les individus 46,XY ont un phénotype masculin externe normal mais présentent des signes comme une gynécomastie, une infertilité, ou une hypospadias mineure. Cette forme est souvent diagnostiquée à l'âge adulte lors d'un bilan de fertilité.[64]

IV.2.2. Déficit en 5 α -réductase :

Le déficit en 5 α -réductase de type 2 est une maladie génétique autosomique récessive due à des mutations du gène SRD5A2, entraînant un déficit de la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT), hormone essentielle à la masculinisation des organes génitaux externes chez le fœtus 46,XY. À la naissance, les patients présentent des organes génitaux ambigus ou féminins malgré la présence de testicules. À la puberté, l'augmentation de la testostérone peut induire une virilisation partielle (croissance du pénis, voix grave), bien que la pilosité reste souvent pauvre. [64]

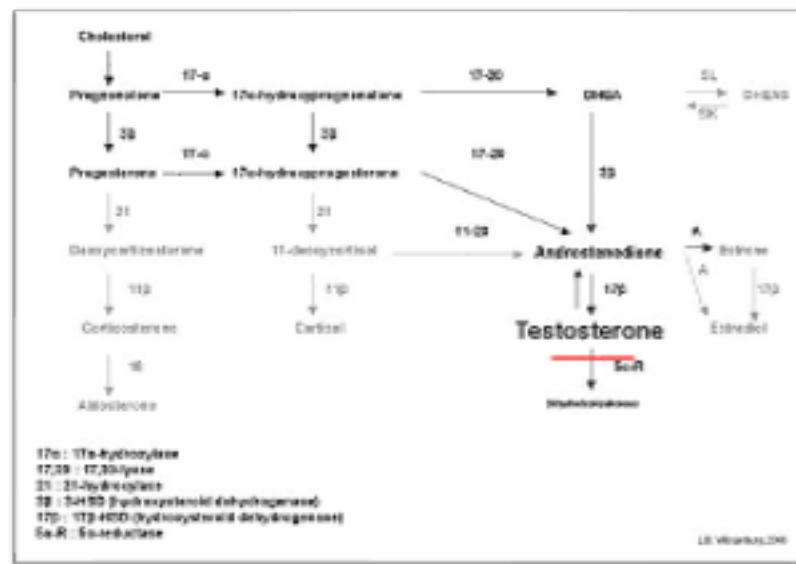


Figure 20: Biosynthèse de la testostérone et impact du déficit en 5 α -réductase[65]

IV.2.3. Déficits enzymatiques dans la production des hormones sexuelles

2.3.1. Déficit en 17 β -Hydroxystéroïde Déshydrogénase (17 β -HSD) chez les individus 46,XY

Le déficit en **17 β -HSD** chez les individus **46,XY** résulte de mutations dans le gène **HSD17B3**, empêchant la conversion de l'**androstènedione** en **testostérone**, essentielle pour la virilisation. Cela entraîne des organes génitaux externes ambigus ou féminins à la naissance, malgré la présence de gonades masculines (testicules). Le développement pubertaire est également perturbé, nécessitant une substitution hormonale pour initier la virilisation et la maturation sexuelle.[66]

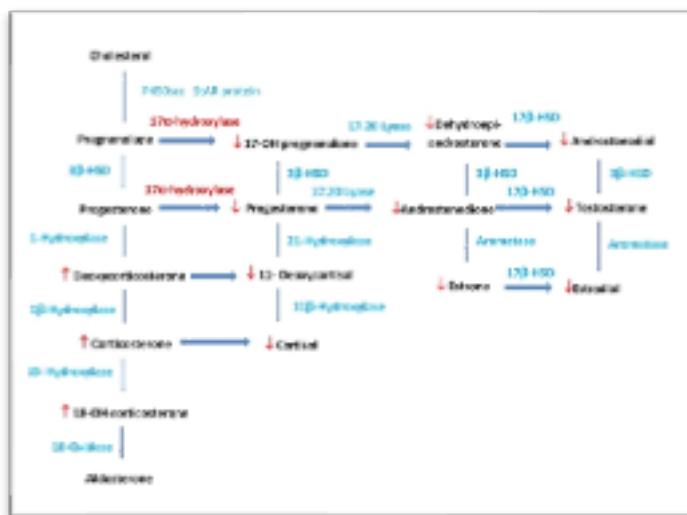


Figure 21: le déficit en 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase type 3 (HSD17B3)[67]

2.3.2. Déficit en 17 α -Hydroxylase chez les individus 46,XY

Le déficit en **17 α -hydroxylase** chez les individus **46,XY** est causé par des mutations du gène **CYP17A1**. Cela empêche la conversion de la progestérone en **testostérone** et d'autres stéroïdes sexuels. Les individus touchés présentent des organes génitaux externes féminins ou ambigus, malgré la présence de gonades masculines non fonctionnelles. Le déficit entraîne également des niveaux élevés d'**aldostérone**, provoquant une hypertension et une hypokaliémie.[68]

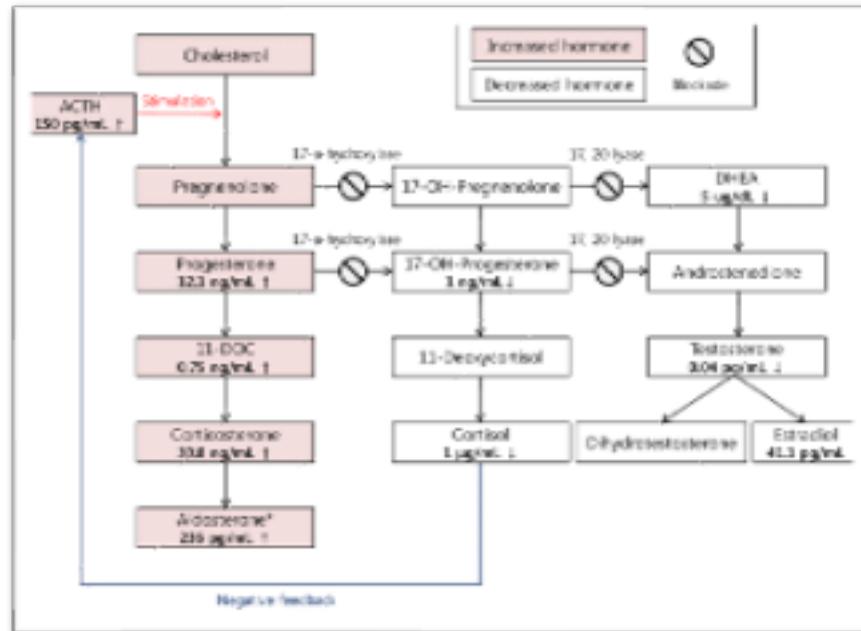


Figure 22: le déficit en 17 α -hydroxylase/17,20-lyase (CYP17A1)[69]

IV.2.4. Syndrome de Swyer (46,XY) :

C'est une dysgénésie gonadique complète où un individu 46,XY présente un phénotype féminin en raison d'une mutation du gène **SRY**, empêchant la formation des testicules. Les gonades deviennent des bandes fibreuses non fonctionnelles, entraînant une absence de puberté spontanée. Le traitement repose sur l'ablation des gonades (risque tumoral) et une hormonothérapie substitutive.[70]

IV.3. Anomalies du nombre des chromosomes

IV.3.1. Syndrome de Turner (45,X) :

Est une anomalie chromosomique touchant exclusivement les femmes, caractérisée par la présence d'un seul chromosome X. Il se manifeste par une petite taille due à la perte du gène **SHOX**, une dysgénésie gonadique entraînant une aménorrhée primaire et une infertilité, ainsi que des malformations fréquentes, notamment cardiovasculaires (ex. : coarctation de l'aorte) et rénales. Le diagnostic repose sur le caryotype et la clinique[71].

IV.3.2. Syndrome de Klinefelter (47,XXY) :

Il s'agit de l'ADS la plus fréquente chez l'homme (1/600 naissances masculines), caractérisée par la présence d'un chromosome X surnuméraire (47,XXY). Sur le plan hormonal, les patients présentent un hypogonadisme hypergonadotrope avec testostérone basse et FSH/LH élevées, en raison d'une dégénérescence progressive des tubes séminifères. Cliniquement, on observe une taille élevée, une gynécomastie, une atrophie testiculaire, et une azoospermie dans 90 % des cas, causant une infertilité. Sur le plan neurocognitif, des troubles de l'apprentissage (surtout verbal) et des difficultés sociales peuvent apparaître. [72]

IV.3.3. Autres : 47,XYY (souvent phénotype masculin normal), 47,XXX (souvent sans anomalies majeures).

47XXY est une anomalie chromosomique caractérisée par un chromosome Y surnuméraire. Bien que cette condition soit généralement associée à un phénotype masculin normal, certains cas peuvent être identifiés lors d'explorations pour ambiguïtés sexuelles modérées ou d'autres anomalies du développement. Les individus porteurs présentent souvent une stature élevée, une puberté normale et une fertilité conservée, mais des études récentes ont mis en évidence une variabilité phénotypique, incluant des troubles neurodéveloppementaux ou comportementaux subtils. [73]

IV.4. Anomalies de structure des chromosomes

IV.4.1. Délétion du gène SRY (sur Y) :

La délétion ou la mutation du gène SRY (Sex-determining Region Y), localisé sur le bras court du chromosome Y, constitue une cause majeure de dysgénésie gonadique chez les individus de caryotype 46,XY. Ce gène joue un rôle dans l'initiation de la différenciation testiculaire en activant la cascade de gènes nécessaires à la formation des testicules. En son absence ou en cas d'altération fonctionnelle, la différenciation testiculaire ne s'enclenche pas, conduisant au développement d'un phénotype féminin malgré un caryotype masculin [74]. Les individus atteints présentent des gonades non fonctionnelles.



IV.4.2. Translocation du gène SRY sur le chromosome X : phénotype masculin avec caryotype 46,XX.

Chez les individus 46,XX, un phénotype masculin est généralement expliqué par la translocation du gène SRY, normalement localisé en Yp11.3, vers le chromosome X (Xp) lors de la méiose paternelle.[75]

Cette anomalie active la cascade de différenciation testiculaire via SOX9 et SF1, en l'absence du chromosome Y. Cliniquement, les sujets 46,XX SRY+ présentent un phénotype masculin, parfois associé à une gynécomastie, un hypogonadisme hypergonadotrophique, et une infertilité due à l'absence des régions AZF.[76]

IV.4.3. Duplications

Les duplications chromosomiques sont des anomalies structurelles correspondant à un gain de matériel génétique, souvent causé par des erreurs de recombinaison ou de réplication. Elles représentent environ 7 % du génome humain et constituent une source majeure de variations du nombre de copies. Certaines duplications, comme celles des régions 15q11-q13 ou 1q21.1, sont associées à des troubles neurodéveloppementaux. Les nouvelles technologies, telles que le séquençage à longue lecture et le genome mapping optique, permettent de mieux détecter ces anomalies, même chez des patients sans diagnostic clair par exome [77]

IV.4.4. Inversions affectant des gènes clés (WT1, SOX9...).

Les inversions chromosomiques touchant les gènes WT1 et SOX9, bien que rares, peuvent perturber significativement le développement sexuel.

WT1, impliqué dans la formation des gonades et des reins,[78], régule l'expression de SOX9, un facteur clé pour la différenciation des cellules de Sertoli. Toute altération de WT1 peut entraîner une inhibition de SOX9, causant ainsi des anomalies gonadiques sévères. [79]

- Mosaïques / Chimères :**

45,X/46,XY : phénotype variable, souvent ambigu.une anomalie chromosomique rare caractérisée par la présence de deux lignées cellulaires distinctes : l'une monosomique (45,X) et l'autre normale masculine (46,XY)..[80]



Matériels et Méthodes

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, prospective et descriptive, conduite sur une durée de six mois au 1er janvier à 30 juin, au sein des services suivants de l'Hôpital Militaire Mère et Enfant à beni messous, notamment :

- Service de génétique médicale
- Service d'endocrinologie pédiatrique
- Service de procréation médicalement assistée (PMA)

II. Parcours du patient et méthodologie

1. Accueil et enregistrement du patient

Tout patient suspecté d'ambiguïté du développement sexuel (ADS) est admis suite à une orientation médicale, généralement motivée par :

- Une anomalie des organes génitaux externes
- Un trouble pubertaire
- Une infertilité inexpliquée

À l'admission, les informations suivantes sont systématiquement recueillies :

- Identité du patient
- Âge et sexe déclaré à la naissance
- Origine géographique
- Antécédents familiaux, y compris la consanguinité éventuelle

2. Examen clinique initial

L'examen est réalisé par un médecin spécialiste, et comprend une évaluation complète :

- Inspection des organes génitaux externes (OGE) à la recherche d'anomalies
- Analyse des caractères sexuels secondaires
- Détection d'éventuelles anomalies associées : dysmorphies, malformations, etc.

3. Exploration biologique hormonale

Un prélèvement sanguin à jeun, effectué le matin avant tout traitement hormonal, permet de doser plusieurs hormones :

- LH, FSH, testostérone, estradiol
- AMH, 17-OHP, DHEAS, TSH, cortisol, etc.

Technique utilisée

Les dosages hormonaux sont réalisés sur sérum centrifugé, par immunoanalyse automatisée reposant sur la technologie ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay), via l'automate VIDAS®.

Ce système repose sur une réaction antigène-anticorps, détectée par fluorescence. Les résultats sont ensuite quantifiés par comparaison à une courbe d'étalonnage.

4. Exploration radiologique

Selon les besoins cliniques, plusieurs examens d'imagerie peuvent être prescrits :

- Échographie pelvienne et abdominale
- Échographie scrotale
- IRM ou TDM si nécessaire pour localiser précisément :
 - Les gonades
 - Les structures internes : utérus, testicules, canaux génitaux

5. Investigations cytogénétiques

Tous les patients inclus bénéficient d'un caryotype standard, et dans certains cas, d'une analyse FISH ciblée.

a. Caryotype standard

- Prélèvement de sang périphérique dans un tube hépariné
- Culture lymphocytaire en milieu RPMI pendant 72h à 37°C
- Synchronisation par FUDR/Uridine
- Blocage mitotique au Colcemid
- Choc hypotonique et fixations au Carnoy
- Étalement manuel des préparations sur lames
- Coloration en bandes R
- Lecture microscopique en métaphase, sous microscope inversé

Le protocole complet est disponible en Annexe I

b. FISH (Fluorescence In Situ Hybridization)

Cette technique est réalisée dans les cas de doute diagnostique ou de suspicion de microdélétion génétique.

Elle permet de détecter de façon ciblée les gènes suivants :

- SRY (détermination du sexe)
- AZF (liés à la spermatogenèse)
- SHOX (liés à la croissance et la stature)

6. Prise en charge thérapeutique

La stratégie de prise en charge dépend des résultats cliniques, hormonaux et génétiques, et peut inclure :

- Suivi médical endocrinien avec traitement hormonal substitutif si nécessaire
- Intervention chirurgicale :
 - Correction des anomalies des OGE
 - Biopsie gonadique
- Conseil génétique familial pour information, prévention et orientation

III. Critères de sélection

- Critères d'inclusion : tous les patients ayant bénéficié d'un bilan hormonal et cytogénétique complet (n = 73)
- Critères d'exclusion : dossiers incomplets ou non exploitables

IV. Analyse des données

L'ensemble des données a été saisi et analysé sous Microsoft Excel (version 365).

L'étude repose sur une analyse statistique descriptive des profils :

- Cliniques
- Biologiques
- Cytogénétiques

Un contrôle anti-plagiat a été effectué à l'aide des logiciels Quetext et Plagiarism Checker, garantissant l'originalité scientifique du contenu rédigé.



Résultats et discussions

RÉSULTATS & DISCUSSION

Nous avons étudié 73 patients suspectés d'anomalie du développement sexuel (ADS), à l'Hôpital Militaire Mère-Enfant de Beni Messous, en analysant leurs données cliniques, démographiques et génétiques. Les résultats sont présentés de façon progressive, en mettant en évidence les aspects les plus significatifs de la population étudiée.

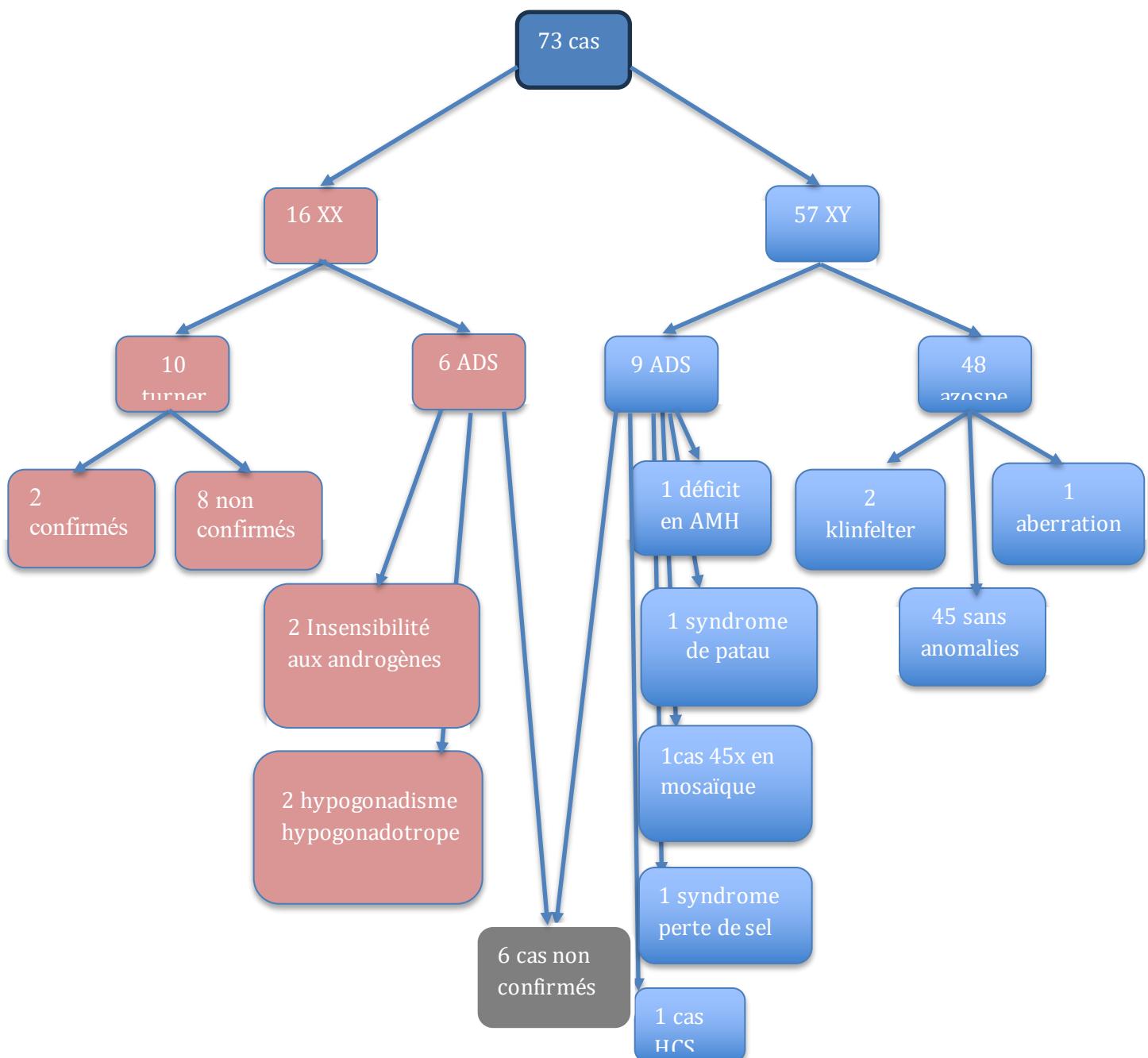


Figure 23 :Organigramme récapitulatif des cas selon les classes d'ADS

I- Etude épidémiologique :

I-1. selon la circonference de découverte :

Les circonstances de découverte des ADS dans notre série étaient variées, allant d'anomalies génitales visibles dès la naissance à des troubles révélés plus tardivement.

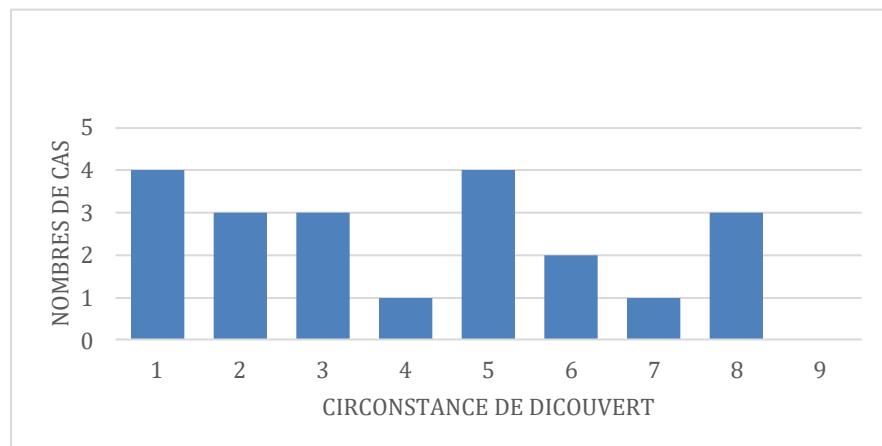


Figure 24: les circonstances de diagnostic lors de la première consultation.

Concernant les cas observés parmi les 73 patients :

1. Hypospadias : 4 cas.
2. Micropénis : 3 cas.
3. Cryptorchidie bilatérale : 3 cas.
4. Ectopie testiculaire : 1 cas
5. Organes génitaux externes ambigus (OGE ambigus) : 3 cas.
6. Retard staturo-pondéral+ADS : 2 cas
7. Aménorrhée secondaire : 1 cas
8. Aménorrhée primaire : 3 cas

L'analyse des cas cliniques observés révèle que la majorité des anomalies du développement sexuel (ADS) ont été diagnostiquées chez des enfants de sexe déclaré masculin, majoritairement en période néonatale ou infantile. Ce diagnostic précoce est principalement motivé par la présence d'anomalies apparentes des organes génitaux externes, telles que l'hypospadias (n=4), le micropénis (n=3), la cryptorchidie bilatérale (n=3) ou une ambiguïté sexuelle franche (n=3). Ces manifestations visibles conduisent rapidement à une suspicion d'ADS de type 46,XY et justifient un bilan hormonal et



cytogénétique systématique dès les premiers jours de vie[81]. L'ectopie testiculaire, bien que moins fréquente (n=1), entre également dans ce spectre et impose une évaluation endocrinienne rigoureuse pour écarter une dysgénésie gonadique ou un syndrome de régression testiculaire.[82]

Ce diagnostic précoce chez les garçons s'explique essentiellement par la visibilité immédiate des signes cliniques à la naissance. Le sexe masculin étant associé à des critères anatomiques bien définis (présence d'un pénis d'aspect normal, testicules en place), toute déviation morphologique est perçue comme « anormale » et entraîne une exploration médicale rapide et ciblée. Ce constat souligne un biais de détection en faveur du sexe masculin, où l'apparence génitale constitue un indicateur fort pour alerter le corps médical.[83]

En revanche, chez les filles, les anomalies du développement sexuel passent souvent inaperçues à la naissance, car les organes génitaux externes présentent un aspect apparemment normal, même en présence de malformations internes sévères. Cette apparence extérieure trompeuse masque fréquemment des atteintes profondes, telles que l'absence d'utérus, d'ovaires fonctionnels ou de canaux de Müller, qui ne deviennent cliniquement évidentes qu'à l'adolescence. Ainsi, plusieurs diagnostics ont été posés de manière tardive, notamment dans le cadre d'un bilan pour aménorrhée primaire (n=3) ou secondaire (n=1), ou encore en présence d'un retard staturo-pondéral associé à des troubles pubertaires (n=2). Ces tableaux cliniques ont permis d'identifier des pathologies telles que le syndrome de Rokitansky, l'insensibilité complète aux androgènes (CAIS) ou le syndrome de Turner, confirmées par le caryotype et l'imagerie pelvienne.[84];[85]

Ce décalage clinique important explique pourquoi ces pathologies sont fréquemment diagnostiquées bien après la période néonatale, parfois même à un stade avancé de l'adolescence. Cette réalité crée un biais de diagnostic défavorable aux patientes et met en évidence une asymétrie marquée dans la détection des ADS, directement liée au degré de manifestation extérieure des anomalies. En l'absence de signes visibles à la naissance, les filles peuvent rester longtemps sans prise en charge appropriée, jusqu'à ce que des signes secondaires, souvent liés à la puberté ou à la croissance ,motivent des investigations approfondies.[86]

Par ailleurs, certains cas ont mis en évidence la découverte fortuite d'ADS lors de bilans réalisés pour des troubles neurodéveloppementaux, tels qu'un retard global du développement, des troubles du langage, ou des difficultés d'apprentissage. Cette association, bien que rare, s'observe surtout dans un contexte de mosaïcisme chromosomique (ex. : 45,X/46,XY) ou de trisomies (13 ou 18), où la mutation génétique touche simultanément le système reproducteur et le système nerveux central. Dans ce cadre, les manifestations neurocognitives peuvent constituer la première alerte clinique,

menant à une exploration génétique qui révèle un trouble du développement sexuel jusqu'alors silencieux.[87]

Cela renforce l'idée que certaines formes d'ADS, notamment celles intégrées dans un syndrome génétique complexe, peuvent rester cliniquement muettes sur le plan génital, et ne se révéler qu'indirectement via des signes extra-génitaux. Cette constatation souligne l'importance d'une évaluation multidisciplinaire incluant la génétique, l'endocrinologie, la neurologie pédiatrique et la pédiatrie générale dans le suivi de ces enfants à tableau clinique atypique.[88]

I-2. Répartition des cas selon le phénotype externe :

Parmi les 73 cas étudiés, la répartition selon le phénotype externe est dominée par les phénotypes masculins.

- 55 cas (75,3 %) présentaient un phénotype masculin.
- 14 cas (19,2 %) présentaient un phénotype féminin.
- 4 cas (5,5 %) avaient un phénotype ambigu.

Cette répartition souligne la prédominance des présentations masculines dans notre série.

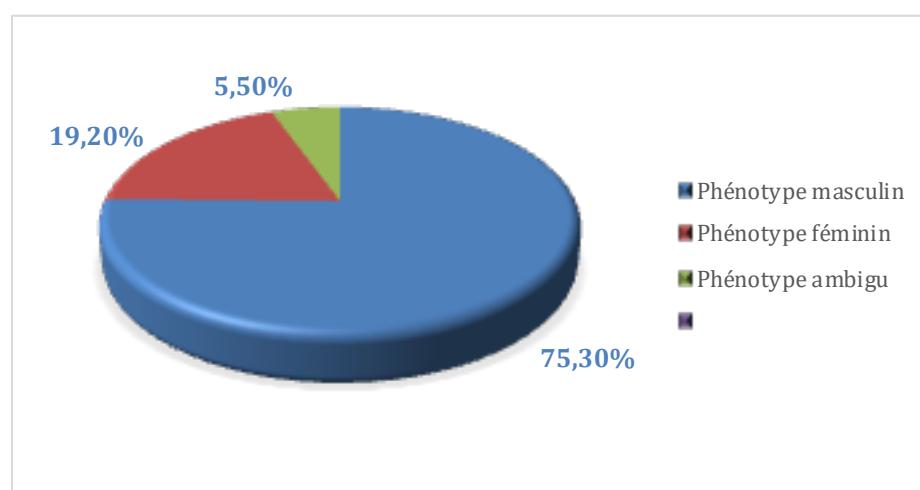


Figure 25: la répartition des cas selon le phénotype externe

Dans notre série, l'analyse du sexe déclaré à la naissance a révélé une concordance majoritaire avec le phénotype externe observable, notamment chez les sujets 46,XY déclarés garçons. Toutefois, une discordance a été observée dans certains cas, notamment



chez deux patientes 46,XY présentant un phénotype féminin et déclarées filles à la naissance. L'exploration approfondie a révélé, chez l'une d'elles, la présence de testicules intra-abdominaux en l'absence d'utérus et d'ovaires, orientant fortement vers un syndrome d'insensibilité complète aux androgènes (CAIS).[84]

Ce tableau clinique met en évidence l'importance cruciale de ne pas se limiter au seul examen des organes génitaux externes dans l'attribution du sexe. En effet, certaines anomalies comme le CAIS ou le déficit en 5 α -réductase peuvent échapper au dépistage néonatal si l'on se base uniquement sur l'apparence externe. Le déficit en 5 α -réductase de type 2, en particulier, est une pathologie autosomique récessive rare caractérisée par une incapacité à convertir la testostérone en dihydrotestostérone (DHT), indispensable à la masculinisation des organes génitaux externes in utero. Ainsi, un nouveau-né 46,XY atteint peut présenter un phénotype féminin ou ambigu malgré la présence de testicules fonctionnels.[89]

Cette apparence extérieure trompeuse, souvent interprétée comme normale à la naissance, entraîne fréquemment une erreur d'assignation sexuelle (fille), retardant le diagnostic jusqu'à l'adolescence, lorsque survient une absence de développement mammaire, une virilisation secondaire ou des masses inguinales. Ce retard peut avoir des répercussions majeures sur le plan médical, psychologique et social. Pour éviter ce type d'erreur, une vigilance accrue est requise dès la naissance devant toute ambiguïté, même discrète, associée à un caryotype 46,XY. Un bilan hormonal ciblé (testostérone, DHT, AMH), suivi d'une étude moléculaire du gène SRD5A2, est alors recommandé afin de poser le diagnostic et d'adapter la prise en charge de manière individualisée.[90],[91]

I-3. Selon l'Age au diagnostic :

L'âge du diagnostic est défini comme l'âge de la première consultation.

Dans notre série, la répartition des patients selon l'âge du diagnostic est la suivante :

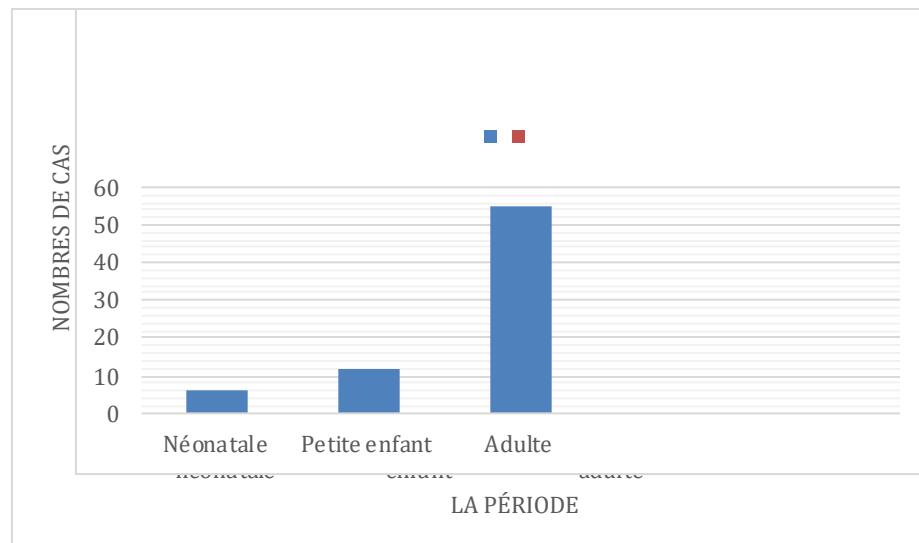


Figure 26: la Distribution des âges au moment du diagnostic

Tableau 4 : Répartition des patients selon l'âge au diagnostic

Période	Période néonatale [0-2] ans	Petite enfant [3-12] ans	Pùber > 12ans
Nombre de cas	6	12	55
Taux	8,21%	16,43%	75,34%

L'étude a porté sur un total de 73 patients :

- 6 nourrissons (moins de 3 ans), soit 8,21 %.
- 12 petite enfants (âgés de 3 à 11 ans), soit 16,43 %.
- 55 adultes ont été diagnostiqués, représentant 75,34 % des cas.

Cette répartition montre que la majorité des diagnostics ont été posés à l'âge adulte, avec une prédominance marquée par rapport aux autres tranches d'âge.

Dans notre étude, la majorité des diagnostics d'ADS ont été posés après l'âge de 12 ans, représentant 75,34 % des cas. Ce chiffre met en évidence un retard diagnostique significatif, qui peut compromettre la prise en charge globale de ces patients, notamment sur les plans psychologique, endocrinien, reproductif et identitaire.

Ce diagnostic tardif s'explique en grande partie par la nature silencieuse ou non spécifique des signes cliniques chez certains patients. C'est notamment le cas chez les sujets de

phénotype féminin ou porteurs d'anomalies génétiques sans ambiguïté génitale visible, où les manifestations ne deviennent évidentes qu'à l'adolescence, sous forme d'aménorrhée primaire, de retard pubertaire, ou d'absence de développement mammaire/testiculaire.[92],[93]

À l'inverse, seuls 8,21 % des cas ont été diagnostiqués durant la période néonatale, et autant avant l'âge de 3 ans. Ce faible taux peut être lié à plusieurs facteurs : l'absence de signes extérieurs francs, une sous-utilisation du dépistage hormonal ou génétique précoce, ou encore des limitations structurelles dans les circuits de soins, notamment en pédiatrie néonatale.[94] Ce constat est particulièrement préoccupant dans certaines formes graves comme l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) avec perte de sel, qui peuvent engager le pronostic vital en l'absence de diagnostic précoce.[95]

Face à cette réalité, un renforcement des programmes de sensibilisation pédiatrique et néonatale apparaît indispensable. Il est nécessaire de former les cliniciens à la reconnaissance précoce des signes, même discrets, évocateurs d'un ADS, et d'encourager le recours systématique aux dosages hormonaux, au caryotype, voire au FISH chez tout nouveau-né ou enfant présentant une anomalie de croissance ou des troubles du développement pubertaire inexplicés.

I-4. Selon le sexe déclaré :

Le sexe déclaré correspond à celui attribué à la naissance, en fonction de l'aspect des organes génitaux externes. Il constitue un critère initial fondamental dans l'évaluation des patients atteints d'anomalies de différenciation sexuelle.

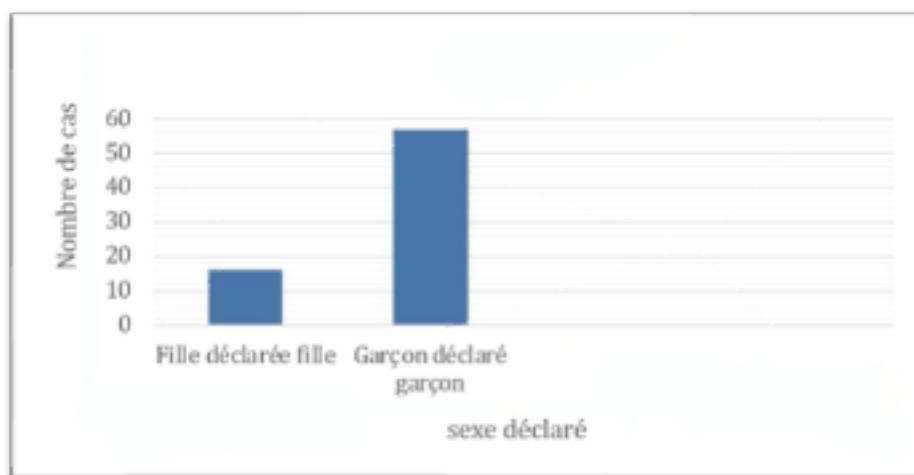


Figure 27: la distribution des patients selon le sexe déclaré

Étude réalisée sur 73 patients

- 16 filles ont été déclarées filles.
- 57 garçons ont été déclarés garçons.

– Sexe déclaré et erreurs d'assignation initiale

L'analyse des 73 patients dont le sexe déclaré a été documenté a révélé une concordance majoritaire entre le sexe attribué à la naissance et l'aspect des organes génitaux externes.

- 57 patients ont été déclarés garçons, en cohérence avec leur phénotype masculin.
- 16 patientes ont été déclarées filles.
- Deux cas particuliers ont attiré l'attention : des patientes 46,XY ont été déclarées filles malgré un caryotype masculin.

Chez l'une d'elles, les explorations ont mis en évidence des testicules intra-abdominaux, en l'absence d'utérus et d'ovaires, évoquant un syndrome d'insensibilité complète aux androgènes (CAIS). Ce genre de présentation clinique souligne les limites de l'évaluation externe seule à la naissance, surtout lorsque les organes génitaux paraissent féminins alors que le sexe chromosomal est masculin.

Cette observation confirme l'importance de ne pas se fier uniquement à l'apparence externe dans les cas suspects. L'assignation du sexe à la naissance devrait être suspendue dans les situations ambiguës jusqu'à obtention d'un bilan hormonal, génétique et radiologique complet.

Dans certains cas, l'attribution initiale est influencée par le contexte familial ou social, ce qui peut retarder le diagnostic réel et compliquer la prise en charge ultérieure. D'où la nécessité d'une approche médicale structurée dès les premières anomalies observées, même si elles sont discrètes.

Les résultats obtenus renforcent ainsi l'idée que le sexe déclaré peut parfois masquer une réalité génétique complexe, et qu'un suivi pluridisciplinaire est essentiel dans la prise en charge des anomalies de différenciation sexuelle.

I-5. Selon la consanguinité :

La consanguinité désigne le lien de parenté biologique entre les deux parents d'un patient.

Elle constitue un facteur de risque reconnu dans certaines pathologies génétiques, notamment dans les anomalies du développement sexuel.

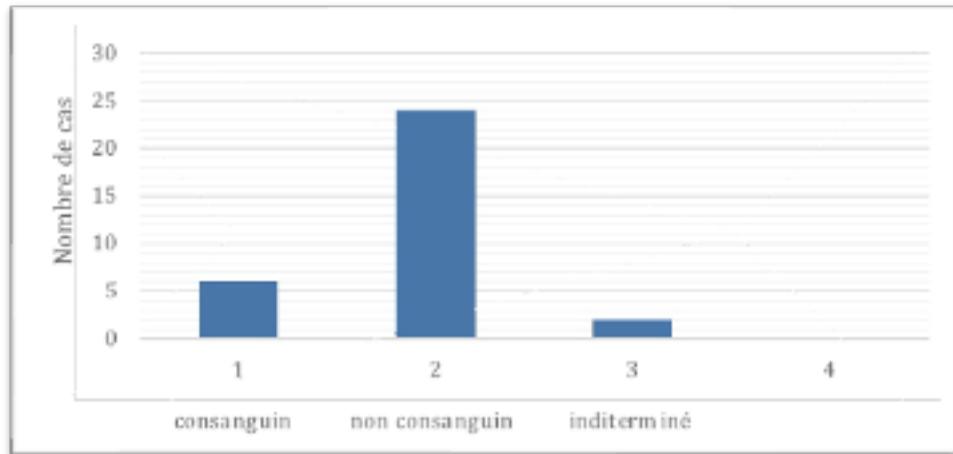


Figure 28 : le nombre de cas issu d'un mariage consanguin.

L'étude a porté sur 34 patients :

- 8 cas (23,52%) présentaient un antécédent de consanguinité.
- 24 cas (70,58%) n'avaient aucun lien de consanguinité rapporté.
- 2 cas (5,88 %) étaient dans une situation non déterminée.

I-5-1. Degré de la consanguinité

Tableau 5 : Degré de consanguinité chez les patients atteints d'ADS

Degré de la consanguinité	1 ^{er} degré	2 éme degré	3 eme degré
Nombre de cas	5	2	1

Dans notre étude, 8 patients (soit 11 %) étaient issus de mariages consanguins confirmés. Parmi eux, 5 cas présentaient une consanguinité de premier degré, 2 de deuxième degré, et 1 de troisième degré. Ce taux, bien que modéré, revêt une importance particulière dans le contexte des anomalies du développement sexuel (ADS), dont plusieurs formes (comme le déficit en 5 α -réductase ou l'hyperplasie congénitale des surrénales) suivent un mode de transmission autosomique récessif. Dans ces cas, la consanguinité favorise l'union entre porteurs hétérozygotes d'une même mutation délétère héritée d'un ancêtre commun, augmentant ainsi le risque de transmission homozygote à la descendance.[96]



Cependant, il est important de noter que la présence d'une mutation génétique partagée n'implique pas nécessairement un lien de consanguinité direct. En effet, même en l'absence de lien parental apparent, il est possible que les deux parents soient porteurs asymptomatiques de la même mutation, en particulier dans des populations à fonds génétiques restreints ou présentant une fréquence accrue d'allèles pathogènes dans certains groupes ethniques ou géographiques. Cette situation peut résulter de mutations ancestrales communes ayant circulé silencieusement au fil des générations sans se manifester cliniquement jusqu'à ce qu'un enfant reçoive deux copies du gène muté.[97]

Ce mécanisme explique pourquoi nous avons également identifié 3 cas supplémentaires présentant des antécédents familiaux d'ADS sans consanguinité rapportée. Dans ces familles, des frères, sœurs ou cousins ont présenté des troubles similaires, suggérant une transmission familiale probablement liée à un portage commun de mutations récessives. Il est donc essentiel de ne pas se limiter à l'analyse de la consanguinité déclarée, mais de pousser plus loin l'interrogatoire génétique, et idéalement de recourir à des tests moléculaires pour détecter la présence d'allèles délétères.[98]

Cette réalité, souvent méconnue en pratique clinique, justifie la distinction entre consanguinité vraie, agrégation familiale, et portage asymptomatique non apparenté, trois situations différentes mais ayant toutes un impact potentiel sur la transmission des ADS.[99]

Nos résultats rejoignent les observations rapportées par [100], dans une population pakistanaise, où plus de 30 % des cas d'ADS étaient associés à une endogamie marquée. Ce contexte favorise la révélation clinique de mutations autosomiques récessives héritées d'ancêtres communs, renforçant l'importance d'un conseil génétique adapté, notamment dans les régions à forte homogénéité génétique.

I.6. Selon les bilans biologiques réalisés :

Parmi les 73 patients inclus, seuls 29 ont bénéficié d'un bilan biologique hormonal complet ou partiel. 10 cas (rétrospectives) et 19 cas (prospectives)

6-1 Les analyses hormonales chez l'ensemble des patients (n = 29):

La fréquence des dosages effectués parmi ces 29 cas est détaillée comme suit :

Tableau 6 : Répartition des dosages hormonaux réalisés chez 29 patients

Paramètre biologique	Nombre de patients testés (n = 29)	Fréquence (%)
FSH	18	62,1 %
LH	22	75,9 %
Testostérone totale	20	69,0 %
AMH	3	10,3 %
TSH	14	48,3 %
FT3 / FT4	6	20,7 %
Prolactine	14	48,3 %
β-HCG	1	3,4 %
Œstradiol (E2)	9	31,0 %
IGF-1	2	6,9 %

6-2 Profils hormonaux des patients présentant une ADS

Tableau 7 : Profils hormonaux des patients présentant une Anomalie de la Différenciation Sexuelle (ADS)

Patient	LH (mUI/ml)	FSH (mUI/ml)	Testostérone (ng/ml)	AMH (ng/ml)	Interprétation hormonale
FSry+	3.55 (↗ haut-norme)	1.5 (N)	2.37 (↘ basse)	<0.01 (↘↘ très basse)	Hypogonadisme hypergonadotrope probable (Testo basse, AMH effondrée)
Mbeta	/	/	2.63 (limite basse)	0.03 (↘ très basse)	Déficit AMH isolé suspecté
B45X	6.7 (N)	6.44 (N)	2.04 (↘ basse)	164.2 (↗↗ très haute)	AMH très élevée, testo basse → DSD avec PMDS probable
ASry-	13.72 (↗)	28.08 (↗↗)	5.77 (↘ pour XY adulte)	<0.01 (↘↘)	Hypogonadisme hypergonadotrope sévère avec DSD et perte de sel

I-7. Selon les examens d'imageries réalisés :

L'exploration radiologique constitue un outil fondamental dans l'évaluation des troubles de la différenciation sexuelle (TDS/ADS). Elle permet d'identifier la présence ou l'absence d'organes internes (utérus, testicules, ovaires), de détecter des anomalies associées, et d'orienter le diagnostic étiologique en complément de l'examen clinique et des données biologiques.

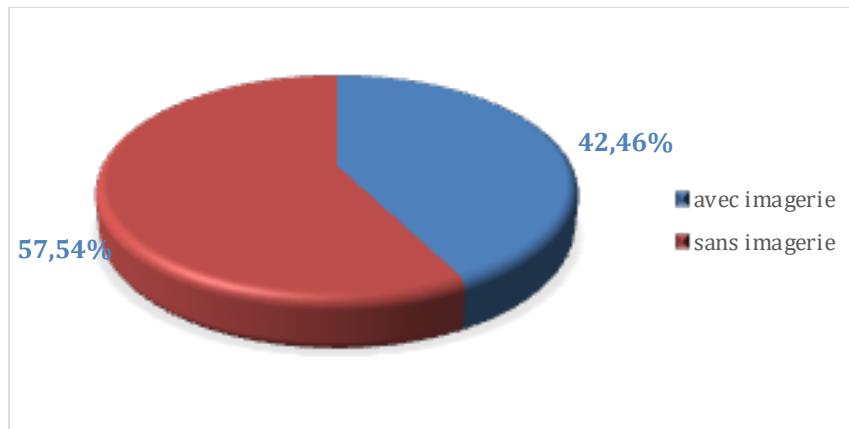


Figure 29: la répartition des patients selon la réalisation d'un examen d'imagerie (n = 73)

Effectif total étudié : 73 cas.

Nombre de patients ayant bénéficié d'une imagerie : 31 cas (42,5 %).

Nombre de patients sans imagerie réalisée : 42 cas (57,5 %).

- a. Parmi les 73 cas inclus, seulement 31 patients (42,5 %) ont eu une exploration radiologique, contre 42 (57,5 %) qui n'en ont pas bénéficié.

11-1 Analyse des examens d'imagerie réalisés (n = 31)

- 22 patients ont bénéficié d'une échographie scrotale seule
- 1 patient a eu une IRM pelvienne associée à une échographie scrotale
- 1 patient a eu une échographie scrotale associée à un uroscanner
- 3 patients ont bénéficié d'une échographie pelvienne
- 4 patients ont eu une IRM pelvienne seule

Dans notre étude, seulement 31 patients sur 73 (soit 42,5 %) ont bénéficié d'un examen d'imagerie, en particulier une échographie scrotale (22 cas), suivie par quelques IRM ou échographies pelviennes. Cette proportion relativement faible met en évidence une sous-utilisation préoccupante de l'imagerie dans le bilan initial des anomalies de différenciation sexuelle (ADS), en dépit de son rôle central dans l'exploration des structures internes.

En effet, les examens d'imagerie permettent d'objectiver la présence ou l'absence d'organes génitaux internes (utérus, testicules intra-abdominaux, ovaires), qui ne sont pas

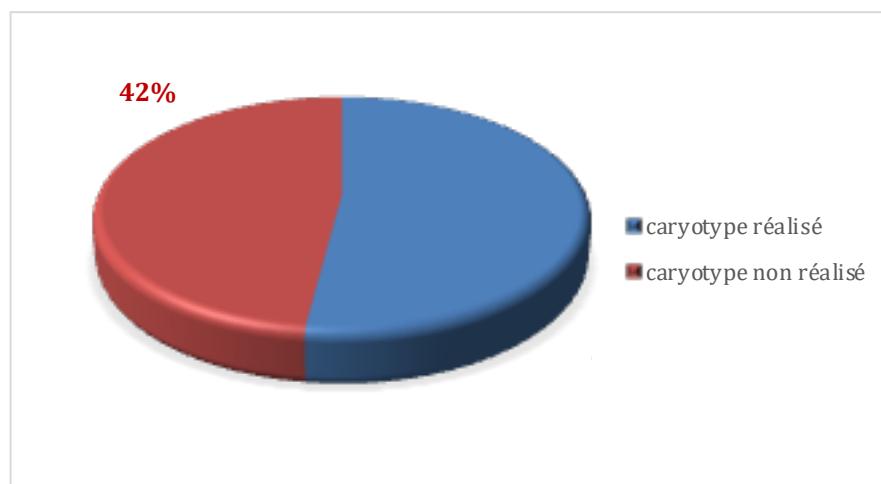
accessibles à l'examen clinique seul. Dans plusieurs cas de notre série, l'imagerie a joué un rôle déterminant, notamment chez des patientes 46,XY phénotypiquement féminines sans organes génitaux masculins visibles. L'identification de testicules intra-abdominaux dans ce contexte a orienté vers un diagnostic de syndrome d'insensibilité complète aux androgènes (CAIS).

Cette constatation met en lumière un manque dans les pratiques diagnostiques. Le recours insuffisant à l'imagerie pourrait refléter soit des contraintes techniques ou logistiques, soit une absence de protocoles standardisés dans l'approche des ADS. Or, les recommandations actuelles insistent sur l'importance d'une exploration morphologique approfondie, dès la suspicion clinique, afin de garantir une orientation diagnostique précoce, éviter les erreurs de sexe et limiter les retards dans la prise en charge hormonale et psychologique.

Ainsi, il semble essentiel de systématiser l'imagerie pelvienne et scrotale dans toute évaluation d'ADS, même en l'absence d'ambiguïté génitale manifeste, dans le cadre d'une démarche multidisciplinaire coordonnée impliquant pédiatres, endocrinologues, radiologues et généticiens.[100]

I-8. Selon le nombre de caryotype réalisé :

Dans le cadre du bilan initial, le caryotype est souvent l'un des premiers examens proposés pour évaluer une anomalie du développement sexuel.



Nous avons inclus au total 73 patients dans notre étude :

- 38 patients (soit 52,05 %) ont bénéficié d'un caryotype,
- 35 patients (47,94 %) n'ont pas réalisé cet examen.

Dans notre étude, seuls 38 patients sur 73 (soit 52,05 %) ont bénéficié d'un caryotype au cours du bilan initial des anomalies de différenciation sexuelle (ADS), contre 35 patients (47,94 %) chez qui cet examen n'a pas été réalisé. Ce constat met en évidence une utilisation partielle d'un outil pourtant fondamental dans l'identification des anomalies chromosomiques à l'origine des ADS.

Le caryotype constitue en effet un examen clé dans la démarche diagnostique des troubles du développement sexuel, en permettant de déterminer le sexe chromosomique (46,XX ; 46,XY ; mosaïques ; aneuploïdies, etc.), d'identifier les remaniements structuraux (translocations, délétions, inversions), et de confirmer des syndromes comme Turner (45,X), Klinefelter (47,XXY), ou encore les formes mosaïques 45,X/46,XY. En l'absence de caryotype, certains diagnostics cytogénétiques peuvent échapper à la détection, retardant ainsi l'orientation vers une prise en charge adaptée.

Le taux relativement modeste d'utilisation du caryotype dans notre cohorte peut s'expliquer par plusieurs facteurs : des contraintes logistiques ou financières, un manque de protocole standardisé, ou encore une orientation clinique insuffisamment évocatrice au moment du diagnostic. Pourtant, les recommandations actuelles insistent sur la nécessité de proposer un caryotype systématique en présence d'une ambiguïté génitale, d'une aménorrhée primaire inexpliquée, d'un micropénis, ou d'une cryptorchidie bilatérale.[101]

I-9. Selon les examens réalisés : apport de la FISH

Dans le cadre de notre étude sur les anomalies chromosomiques associées à l'ambiguïté sexuelle, nous avons évalué l'utilisation de deux techniques cytogénétiques:

- Le caryotype standard,
- La technique FISH (Fluorescence In Situ Hybridization).

Le graphique ci-contre illustre la répartition des examens réalisés.

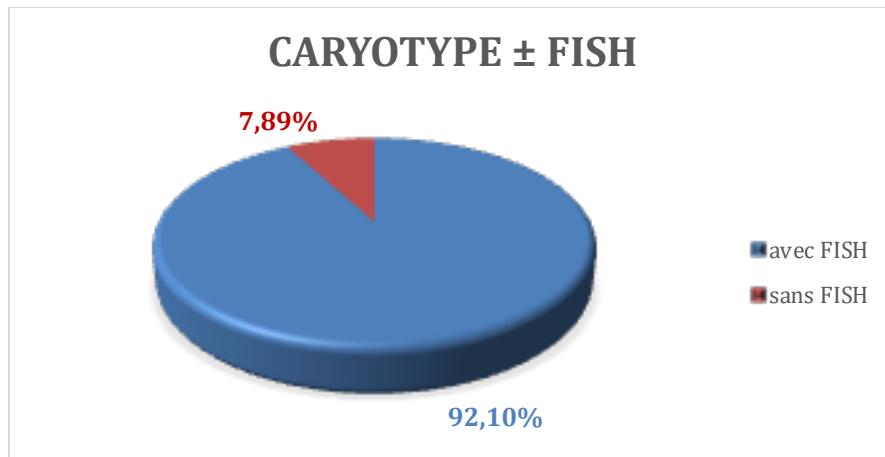


Figure 31: Répartition des examens cytogénétiques selon l'utilisation de la FISH

- 7,89 % des cas ont été explorés uniquement par caryotype conventionnel.
- 92,10 % ont bénéficié d'un complément par la technique FISH.

L'analyse de notre série montre un recours majoritaire à la technique de FISH (92,10 %), en complément du caryotype standard, dans le cadre de l'exploration cytogénétique des anomalies de différenciation sexuelle (ADS). Ce choix n'est pas fortuit : la FISH offre une résolution bien supérieure, permettant de détecter des anomalies cryptiques ou submicroscopiques qui échappent à l'analyse conventionnelle.

Contrairement au caryotype, qui visualise l'ensemble des chromosomes à une résolution de 5 à 10 Mb, la FISH cible des régions spécifiques à l'aide de sondes fluorescentes. Dans les ADS, elle est particulièrement utile pour :

- Rechercher la présence ou l'absence du gène SRY (région déterminante du sexe sur Yp11.3), notamment chez les sujets 46,XX masculinisés ou 46,XY phénotypiquement féminins ;
- Identifier des microdélétions AZF (Azoospermia Factor) chez les patients atteints d'azoospermie ;
- Confirmer une translocation ou mosaïcisme partiel (ex. : 45,X/46,XY) qui pourrait ne pas être détecté clairement au caryotype.

Ainsi, la FISH apporte une précision diagnostique déterminante, notamment dans les tableaux cliniques ambigus ou discordants, où l'interprétation du phénotype seul est insuffisante. Elle permet également d'orienter rapidement la prise en charge, en particulier

dans les cas où une mutation ou une anomalie subtile a des implications pronostiques ou thérapeutiques majeures.

Cependant, il convient de souligner que la FISH est une technique ciblée, elle ne remplace pas le caryotype, mais le complète lorsque la suspicion clinique est forte ou quand ce dernier revient normal malgré un tableau clinique évocateur.[102],[103],[104]

I-10. Selon les sondes FISH utilisées :

- Dans le cadre de notre analyse par hybridation in situ en fluorescence (FISH), nous avons eu recours à trois types de sondes ciblant des régions chromosomiques spécifiques associées aux troubles du développement sexuel : SRY, AZF, et SHOX.chez 35 patients.

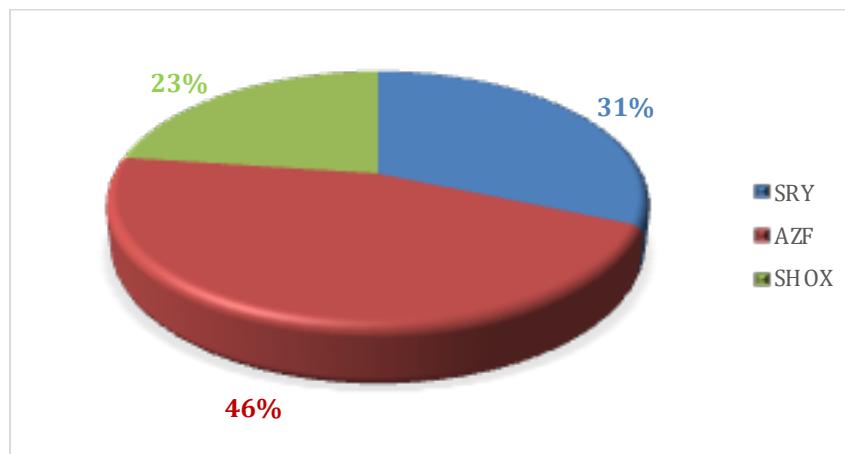


Figure 32: la répartition des sondes génétiques utilisées en FISH

- La sonde AZF a permis la détection d'anomalies chez 16 patients (46 %), ce qui représente la proportion la plus élevée.
- La sonde SRY a identifié des anomalies dans 11 cas (31 %), soulignant son importance dans l'évaluation des troubles liés au chromosome Y.
- Enfin, la sonde SHOX a révélé des anomalies dans 8 cas (23 %), principalement liées aux troubles de la croissance et à certaines formes de dysgénésie gonadique.

I-11. Profil des anomalies par Caryotype/Fish

Tableau 8 : Représentation des anomalies détectées par Caryotype et FISH

Anomalie	Nombre de cas	Pourcentage (%)
1.Fille avec SRY+	2 / 38	5.3 %
2.Garçon avec SRY-	1 / 38	2.6 %

3.Pas d'anomalie AZF/SRY	31 / 38	81.6 %
4.Microdélétion AZF (a, b)	1 / 38	2.6 %
5.45,X/46,XY (mosaïque)	1 / 38	2.6 %
6.47,XXY (Klinefelter)	2 / 38	5.3 %

I-12. Concordance entre le caryotype et la déclaration du sexe :

Dans le cadre de notre étude, nous avons comparé le sexe assigné cliniquement (sur la base du phénotype externe) avec le sexe chromosomique déterminé par le caryotype.

Cette comparaison permet d'évaluer la fréquence des discordances génétiques dans les cas d'ambiguité sexuelle.

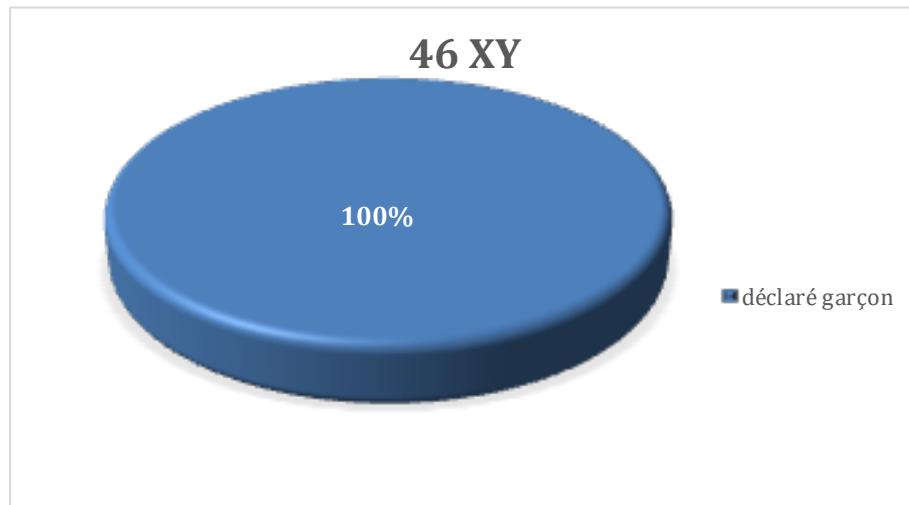


Figure 33: la répartition du sexe assigné cliniquement chez les sujets 46,XY

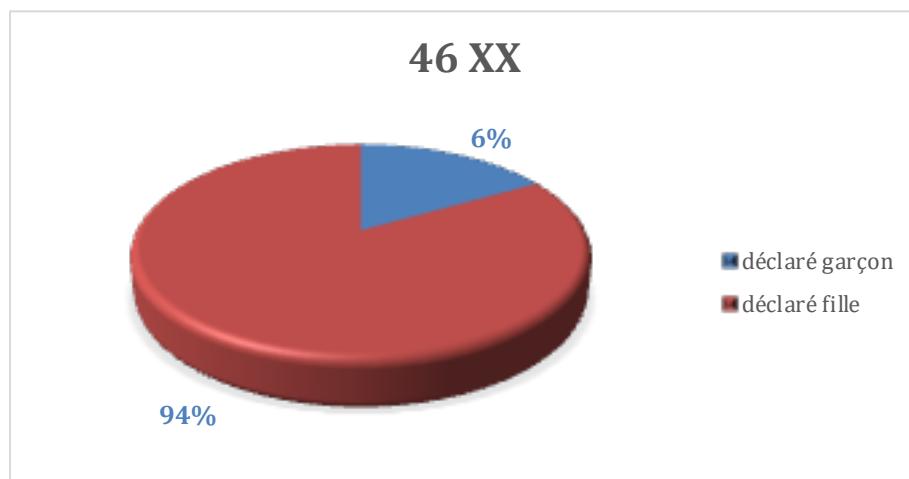


Figure 34: la répartition du sexe assigné cliniquement chez les sujets 46,XX

46,XY :

- 26 cas interprétés comme garçons (100%)
- 0 cas interprétés comme filles

46,XX :

- 10 cas interprétés comme filles (94%)
- 2 cas interprétés comme garçons (6%)

L'analyse de la concordance entre le sexe chromosomique (déterminé par le caryotype) et le sexe déclaré à la naissance dans notre série révèle une correspondance globale satisfaisante. Toutefois, deux patientes présentant un caryotype 46,XY ont été déclarées filles à la naissance, traduisant une discordance entre le sexe génétique et le sexe assigné. Cette situation s'explique par la présence d'un phénotype féminin à la naissance, probablement en lien avec des anomalies telles que le syndrome d'insensibilité complète aux androgènes (CAIS) ou un déficit en 5 α -réductase. Ces conditions génétiques induisent une féminisation complète ou partielle des organes génitaux externes, malgré la présence d'un chromosome Y fonctionnel. En l'absence d'ambiguïté visible à la naissance, le sexe est souvent attribué exclusivement sur la base de l'aspect des organes génitaux externes, sans investigation cytogénétique ou hormonale, ce qui retarde considérablement le diagnostic. Ce type de discordance peut avoir des répercussions cliniques et psychologiques majeures, notamment au moment de la puberté, lorsque l'absence de développement mammaire ou l'aménorrhée amène à explorer une anomalie du développement sexuel jusque-là silencieuse. Il est donc essentiel de renforcer les protocoles néonataux afin d'inclure un bilan hormonal et un caryotype dès l'apparition de signes atypiques, aussi discrets soient-ils. Une approche multidisciplinaire incluant pédiatre, endocrinologue, généticien et psychologue s'avère primordiale pour éviter une erreur d'assignation et assurer un accompagnement respectueux et adapté de l'enfant et de sa famille. Par ailleurs, le report temporaire de la déclaration civile du sexe peut être envisagé dans les situations ambiguës, en attendant une confirmation biologique et génétique solide.

I-13. Diagnostic finale après analyse de l'ensemble des résultats :

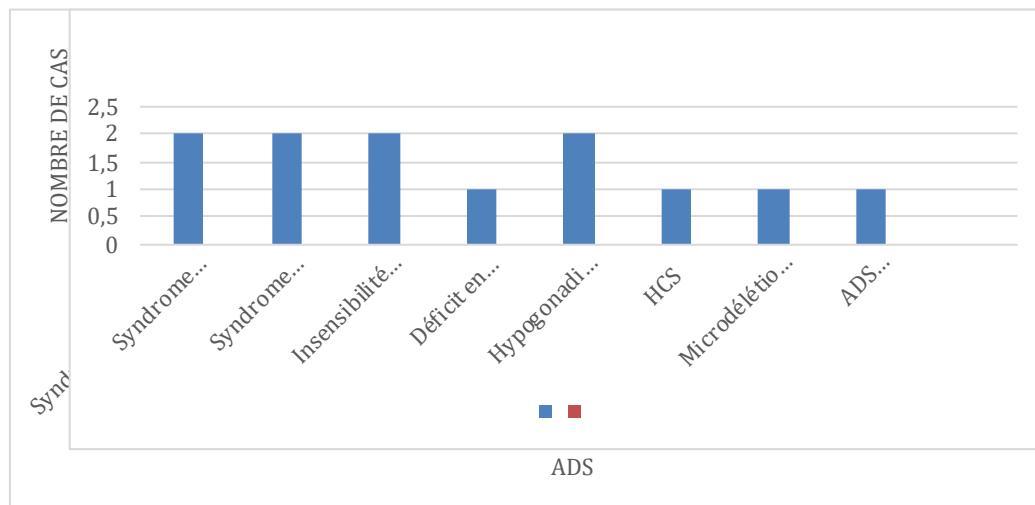


Figure 35: Répartition des cas selon le diagnostic final retenu

Sur les **38 cas** inclus dans l'étude :

- **12 cas (31,57 %)** ont présenté une anomalie génétique ou hormonale confirmée.
 - **2/12 cas (16,6 %)** : Syndrome de Turner en mosaïque (45,X/46,XY).
 - **2/12 cas (16,6 %)** : Insensibilité aux androgènes (présence de testicules intra-abdominaux).
 - **1/12 cas (8,3 %)** : Déficit en AMH (présence de canaux de Müller).
 - **2/12 cas (16,6 %)** : Hypogonadisme hypogonadotrope avec aménorrhée secondaire.
 - **1/12 cas (8,3 %)** : Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS).
 - **2/12 cas (16,6 %)** : Syndrome de Klinefelter (47,XXY).
 - **1/12 cas (8,3 %)** : Microdélétion dans la région AZF du chromosome Y.
 - **1/12 cas (8,3 %)** : ADS mosaïque 45,X / 46,XY
- **26 cas (68,42 %)** n'ont montré **aucune anomalie chromosomique ni hormonale détectable** par caryotype ou FISH.
- Remarque :
 - La majorité des patients (68,5 %) n'ont pas présenté d'anomalies visibles, ce qui souligne la nécessité de **poursuivre les explorations par des tests moléculaires spécifiques** dans les cas d'ambiguïté sexuelle inexpliquée.

14. Approche épigénétique :

14.1 Selon l'origine géographique :

L'origine géographique permet de situer la répartition des cas selon leur provenance, ce qui peut aider à identifier des facteurs environnementaux ou culturels associés.

Dans notre étude, nous avons classé les patients selon leur wilaya d'origine, afin d'analyser la distribution régionale des cas.

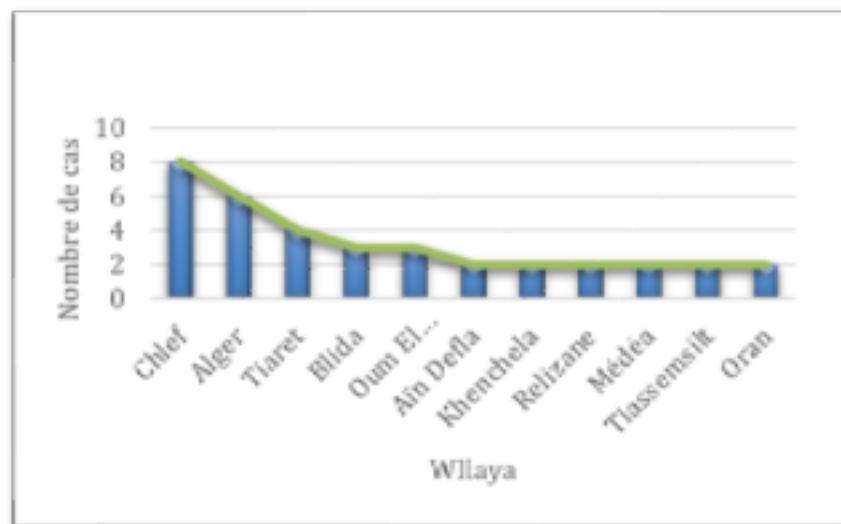


Figure 36: le nombre de cas par wilayas.

Répartition régionale et accessibilité au diagnostic

Dans notre série, la majorité des cas d'ADS ont été signalés dans la région Nord (48 %), suivie de l'Est (30 %), de l'Ouest (18 %) et enfin du Sud (4 %). Cette distribution géographique reflète en partie la densité de population mais surtout les disparités en matière d'accès aux soins spécialisés, à la couverture prénatale et au dépistage néonatal. Les zones urbaines mieux équipées tendent à détecter plus précocement les ADS, ce qui pourrait biaiser la répartition réelle.

1. Le stress thermique : chaleur excessive et froid intense

Les régions du Sud algérien sont exposées à des températures extrêmes, en particulier pendant la grossesse. Le stress thermique maternel, surtout pendant le premier trimestre, peut perturber la régulation hormonale fœtale (axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique).

Des études animales ont montré qu'une exposition prolongée à la chaleur peut réduire la sécrétion de testostérone in utero, entraînant des anomalies génitales.[105]

De même, les climats froids extrêmes (moins courants en Algérie) sont associés à un retard de croissance intra-utérin, qui peut être corrélé à des troubles hormonaux secondaires.

2. Pollution environnementale et perturbateurs endocriniens (EDCs)

Certaines régions industrialisées ou agricoles présentent un risque accru d'exposition aux perturbateurs endocriniens, tels que :

- Les phtalates, bisphénol A, pesticides, et dioxines,
- Présents dans l'eau, l'air ou les aliments (zones de Blida, Relizane, Sétif...).

Ces substances interfèrent avec le système endocrinien fœtal. Ces produits chimiques peuvent altérer l'expression des gènes impliqués dans la différenciation sexuelle (ex. : SRY, SOX9, DAX1) via des mécanismes épigénétiques (Méthylation de l'ADN, acétylation des histones).[106]

entraînant des anomalies telles que : hypospadias, cryptorchidie, ambiguïté sexuelle, ou même stérilité future.

Selon l'OMS (2012), les EDCs représentent une cause émergente des anomalies du développement sexuel et nécessitent une vigilance accrue dans les zones à risque.

3. Régime alimentaire et carences nutritionnelles

Le régime alimentaire régional joue un rôle clé dans le développement fœtal. En Algérie :

- Certaines régions présentent des carences en zinc, iodé, vitamine D, acide folique, essentielles au développement des gonades.
- Une consommation élevée de glucides raffinés, faible en protéines animales, combinée à des aliments riches en conservateurs ou en phytoestrogènes naturels (infusions, herbes médicinales), peut perturber la signalisation hormonale embryonnaire.

Une nutrition maternelle déséquilibrée est associée à une dérégulation de l'expression des gènes clés de la différenciation sexuelle.[107]

4. Consanguinité et fond génétique régional

Dans certaines régions de l'Est ou du Sud, la consanguinité reste fréquente, favorisant l'expression de mutations autosomiques récessives impliquées dans les ADS (ex. : déficit en 5α-réductase, déficit en AMH, etc.).



Des études montrent que la consanguinité peut multiplier jusqu'à 5 fois le risque d'anomalies congénitales, y compris génito-urinaires.[108]

5. Inégalités d'accès aux soins spécialisés

Les zones urbaines du Nord disposent d'un meilleur accès aux services spécialisés (échographie, caryotype, FISH...), ce qui permet une détection précoce. À l'inverse, dans les régions rurales ou éloignées :

- Le retard diagnostic est fréquent,
- La sous-déclaration des cas est probable,
- Et les ressources médicales sont limitées, notamment pour les explorations génétiques ou hormonales.

6. Pressions sociales et facteurs culturels

La pression sociale liée à l'identité de genre peut influencer l'attribution du sexe à la naissance, en particulier dans des cas où les OGE sont ambigus. La préférence sociétale pour les garçons peut également conduire à des erreurs dans la déclaration du sexe chez certains patients 46,XY phénotypiquement féminins.

II- ETUDE DE QUELQUES CAS CLINIQUES

II-1- Patient (T3P)

Informations générales

- Âge : 9 ans
- Sexe déclaré à la naissance : Féminin
- Origine : Djelfa
- Consanguinité : Oui (2ème degré)
- Poids : 22 kg
- Taille : 125 cm
- Motif de consultation : Ambiguité sexuelle (anomalie de la différenciation sexuelle)

Données cliniques

- Organes génitaux externes : Féminins
- Période néonatale : Normale
- Développement psychomoteur : Normal
- Comportement : Normal
- Antécédents de crises : Non rapportés
- Croissance : Normale pour l'âge



- Profil facial : Étage supérieur, moyen et inférieur normaux
- Extrémités : Normales
- Thorax : Normal
- Dermatoglyphes : Normaux

Imagerie pelvienne

- Technique : IRM pelvienne
- Résultat : Présence de testicules intra-abdominaux, absence d'utérus et d'ovaires

Analyse biologique

- AMH : Élevée (indiquant la présence de tissu testiculaire fonctionnel)
- Test HCG : En cours

Analyse cytogénétique

- Nombre de cellules analysées : 200 noyaux
- Formule chromosomique :
 - 46,XY [57%]
 - 47,XXY [31%]
 - 45,X [12%]
- Commentaires : Caryotype en mosaïque complexe avec prédominance XY.

Analyse FISH

- Technique : Hybridation in situ par fluorescence (FISH)
- Cible : Gène SRY (région Yq11)
- Résultat : Présence du gène SRY dans 88% des cellules analysées

Diagnostic retenu

- Anomalie de la différenciation sexuelle (ADS) avec mosaïque chromosomique complexe
- Présence testiculaire non fonctionnelle (position intra-abdominale)
- Phénotype externe féminin malgré la présence de cellules XY majoritaires

Prise en charge proposée

- Bilan hormonal complémentaire (FSH, LH, testostérone, DHT)
- Étude de la sensibilité aux androgènes (mutation du récepteur aux androgènes ?)
- Suivi multidisciplinaire (endocrinologie, génétique, psychologie, urologie)
- Orientation thérapeutique et décision de genre à discuter en staff pluridisciplinaire avec la famille



La patiente, âgée de 9 ans, est issue d'un mariage consanguin, ce qui constitue un facteur de risque connu pour l'expression de mutations autosomiques récessives ou d'anomalies chromosomiques de novo, notamment dans les anomalies du développement sexuel (ADS).[109]

Présentant un phénotype féminin complet, avec des organes génitaux externes féminins normaux, une croissance et un développement psychomoteur harmonieux, aucun élément syndromique n'est noté (profil facial, thorax, dermatoglyphes normaux). Ces caractéristiques sont compatibles avec une forme non syndromique de ADS, dont le diagnostic différentiel est large.[99]

L'IRM pelvienne a révélé la présence de testicules intra-abdominaux et l'absence d'utérus et d'ovaires, ce qui traduit une différenciation testiculaire sous l'effet du gène SRY et de la Müllerian Inhibiting Substance (AMH), sécrétée par les cellules de Sertoli. Le taux élevé d'AMH observé soutient cette hypothèse .[110]

Le caryotype réalisé sur 200 noyaux met en évidence un mosaïcisme complexe constitué de trois lignées chromosomiques :

46,XY (caryotype masculin standard),
47,XXY (correspondant au syndrome de Klinefelter),
45,X (caractéristique du syndrome de Turner).

Ce mosaïcisme triploïde est rare, mais documenté dans certains cas de TDS. Il pourrait résulter de non-disjonctions chromosomiques post-zygotiques à différents stades du développement embryonnaire .[111]

La recherche du gène SRY par FISH montre une présence dans 88 % des cellules analysées, confirmant une différenciation testiculaire active dans la majorité des lignées. Cela explique l'absence des structures müllériennes (utérus/ovaires).

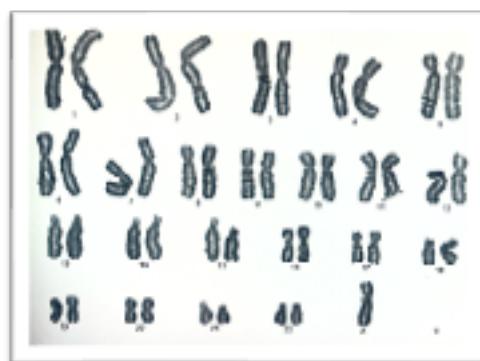
La discordance entre le sexe chromosomique (mosaïque), le sexe gonadique (testiculaire) et le sexe phénotypique (féminin) suggère une perturbation de la virilisation, possiblement liée à :

- une insuffisance de production ou d'action des androgènes,
- une sensibilité partielle aux androgènes,

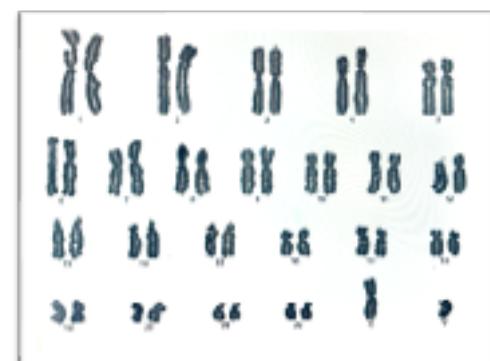
ou encore une inactivation fonctionnelle de certains gènes impliqués dans la différenciation sexuelle.

De plus, la consanguinité parentale peut favoriser l'expression de variants délétères récessifs affectant les voies hormonales ou le développement testiculaire .[109]

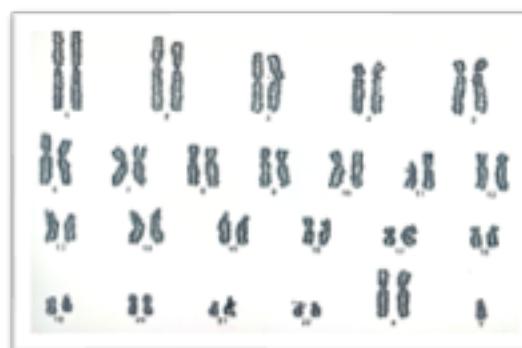
Ce tableau est compatible avec un ADS 46,XY avec mosaïcisme complexe, classé parmi les formes mixtes. La prise en charge doit être multidisciplinaire, intégrant l'endocrinologie, la génétique, l'imagerie, et la psychologie. La discussion sur l'orientation sexuelle, la puberté et la fonction gonadique future doit être menée avec prudence, éthique et consentement éclairé.



(A). 46 XX



(B) 46 XY



(C). 47 XXY

Figure 37: *Caryotype en bandes R révélant trois populations cellulaires différentes respective de la patiente (T3P)/ (A) 46,XX, (B) 46,XY et (C) 47,XXY.*

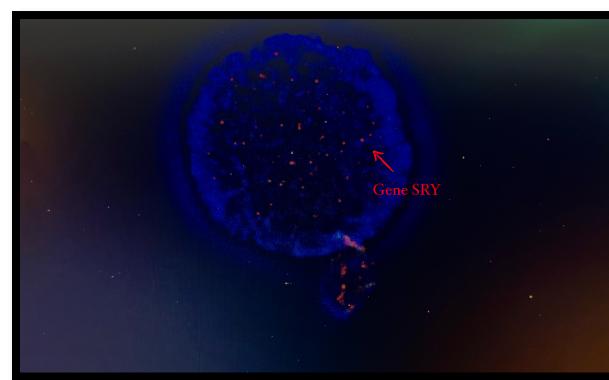


Figure 38: *FISH : présence du signal rouge correspond à la présence du gène SRY.*

II.2. Patiente (FSry+)

Informations générales

- Âge : 4 ans
- Sexe déclaré à la naissance : Féminin
- Origine : Alger
- Consanguinité : Absente
- Motif de consultation : Exploration d'une ambiguïté sexuelle

Données cliniques

- Période néonatale : Normale
- Développement psychomoteur : Comportement normal, absence de crises
- Taille : 98 cm
- Poids : 16,5 kg
- Aspect général : Normal
- Examen crano-facial : Dolichocéphalie discrète, profil facial normal, équilibre des étages supérieur, moyen et inférieur conservé
- Examen des extrémités : Sans anomalies
- Organes génitaux externes : Phénotype féminin, présence de deux orifices distincts, absence de virilisation visible

Imagerie médicale

Échographie abdomino-pelvienne

Utérus : Non visualisé

Gonades :

- Testicule droit : en position inguinale haute, mesurant 23 x 12 x 7 mm
- Testicule gauche : en position pelvienne, mesurant 16 x 10 x 10 mm

Autres structures : Aérocolie diffuse, foie normal, vésicule biliaire normale, reins normaux, vessie normale, pas d'adénopathies ni ascite

Bilan hormonal

Tableau 9: Bilan hormonal de la patiente (FSry+)

Hormone	Résultat	Valeurs de référence	Interprétation
LH	3.55 mUI/ml	0.02 – 6.0	Normale
FSH	1.5 mUI/ml	0.26 – 3.0	Normale
Testostérone	2.37 ng/ml	< 0.2 – 0.4 (♀)	Élevée pour une fille
TSH	5.28 µUI/ml	0.45 – 4.9	Légèrement élevée
FT3	6.63 pmol/l	3.5 – 6.5	Haute normale
FT4	16.49 pmol/l	10 – 22	Normale

Analyse cytogénétique et FISH

Nombre de cellules analysées : 200 noyaux

Formule chromosomique : 46,XY

FISH SRY (Yp11) : Présent (ISH (Yp11)(SRY)+)

Commentaires : Caryotype masculin normal avec présence du gène SRY, absence de délétion.

Hypothèses diagnostiques

- Déficit en 5α-réductase de type 2 (SRD5A2)
- Insensibilité complète aux androgènes (CAIS)

Prise en charge proposée

Explorations complémentaires :

- Dosage de la DHT et calcul du ratio T/DHT
- Étude génétique ciblée : gènes SRD5A2 et AR
- IRM pelvienne si besoin

Suivi multidisciplinaire : endocrinologie pédiatrique, génétique médicale, psychologie, chirurgie pédiatrique

Conclusion

La patiente FSry+ présente un anomalie de la différenciation sexuelle de type 46,XY ADS avec phénotype féminin, testostérone élevée, gonades testiculaires internes, et présence du gène SRY. L'orientation diagnostique privilégie un déficit en 5-alpha-

réductase ou une insensibilité complète aux androgènes. Une prise en charge multidisciplinaire est recommandée.

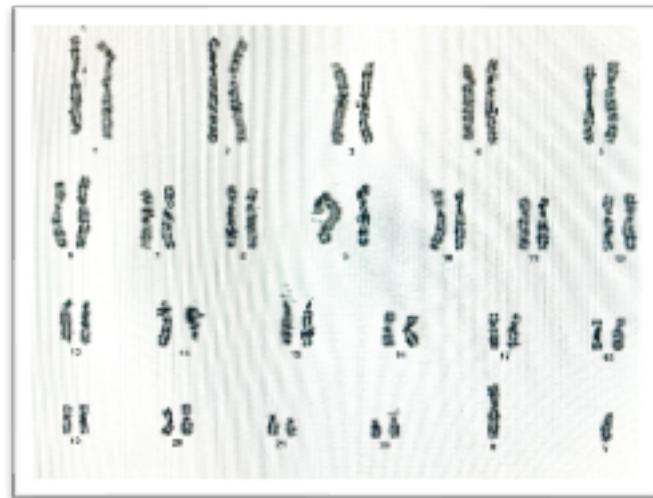


Figure 39 : Caryotype en bande R de la patiente présente un caryotype masculin 46XY

La patiente présente un phénotype féminin avec un caryotype 46,XY, une testostérone élevée et des testicules internes. Ce tableau oriente vers un trouble de la différenciation sexuelle (DSD) 46,XY. Deux mécanismes principaux sont suspectés : un déficit en 5 α -réductase de type 2 ou une insensibilité complète aux androgènes (CAIS).[112]

Hypothèse 1 : Déficit en 5 α -réductase de type 2

Ce déficit est causé par des mutations dans le gène SRD5A2 (chr. 2p23.1), codant l'enzyme qui convertit la testostérone en DHT. En cas de mutation (non-sens, faux-sens ou frameshift), cette conversion est insuffisante, ce qui entraîne un développement incomplet ou féminin des organes génitaux externes, malgré une production normale de testostérone. [113]

Caractéristiques cliniques du déficit en 5 α -réductase :

- À la naissance : phénotype féminin ou ambigu.
- À la puberté : virilisation progressive liée à l'augmentation de la testostérone.
- Mutations fréquentes : p.Gly203Ser, p.Arg246Gln (faux-sens), p.Tyr91*, p.Arg171* (non-sens).[114]

Hypothèse 2 : Insensibilité complète aux androgènes (CAIS)

La CAIS résulte de mutations dans le gène AR (chr. Xq11.2–q12), codant le récepteur intracellulaire aux androgènes. Malgré des taux normaux de testostérone, les cellules ne peuvent pas répondre à l'hormone, entraînant un développement féminin complet.[115]

Types de mutations dans AR et conséquences :

LBD (domaine ligand) : ex. T877A, W742C → liaison réduite aux androgènes.

DBD (domaine ADN) : empêche la fixation à l'ADN → perte de fonction.

Hinge (pivot) : bloque la translocation nucléaire.

NTD / AF-1 : altère la transcription malgré la fixation au noyau.

Ces mutations empêchent l'expression des gènes cibles de la virilisation, entraînant une différenciation féminine par défaut.[116]

Conclusion

Le phénotype féminin chez une patiente 46,XY avec testostérone élevée peut s'expliquer par une anomalie de la conversion (SRD5A2) ou une résistance à l'action hormonale (AR). L'analyse moléculaire ciblée de ces deux gènes est cruciale pour établir le diagnostic différentiel, guider la prise en charge, et conseiller la famille.

II.3. Patient (Mβ)

Informations générales

- Âge : 9 ans
- Sexe déclaré à la naissance : Masculin (46,XY probable)
- Lieu de naissance : Aïn Defla
- Consanguinité : Présente (1er degré)
- Motif de consultation : Exploration d'une anomalie de la différenciation sexuelle (déficit isolé en AMH)

Données cliniques

- Période néonatale : Normale

- Développement psychomoteur : Normal
- Comportement : Normal, pas de crises convulsives
- Taille : 122,5 cm
- Poids : 21 kg
- Croissance staturo-pondérale : Normale
- Examen crano-facial : Normale (profil et étages équilibrés)
- Examen des extrémités : Normal
- Organes génitaux externes : Cryptorchidie bilatérale, score de masculinisation externe : 8/12, stade 2 de Quigley
- Examen neuromusculaire et dermatologique : Normaux

Imagerie médicale

Échographie abdomino-pelvienne : Absence de testicules intra-scrotaux, inguinaux ou intra-abdominaux

Échographie scrotale :

- Testicule droit : 13,5 x 5,4 mm, en position inguinale haute, mobile, homogène, bien vascularisé
- Testicule gauche : 19 x 5 mm, en position inguinale haute, fixe, homogène, bien vascularisé

Absence d'hydrocèle, varicocèle ou anomalies épидidymaires

Bilan hormonal

Tableau 10 : Bilan hormonal du patient ($M\beta$)

Hormone	Résultat	Normes	Interprétation
AMH	0.03 ng/ml	4.2 – 23.2	Très basse
β -HCG	64.71 mUI/ml	0 – 5	Élevée
Testostérone (post HCG)	2.63 ng/ml	Limite de positivité	Positive
AFP	<0.750	<8	Normale

Analyse cytogénétique et FISH



Nombre de cellules analysées : 200 noyaux

Formule chromosomique : 46,XY

FISH SRY (Yp11) : Présent (ISH (Yp11)(SRY)+)

Commentaires : Caryotype masculin normal, présence confirmée du gène SRY, sans délétion détectée

Hypothèses diagnostiques

- Déficit isolé en hormone anti-müllérienne (AMH)
- Trouble de la migration testiculaire (cryptorchidie bilatérale)

Prise en charge proposée

Réadressé pour :

- Exploration cœlioscopique
- Évaluation chirurgicale des testicules non descendus
- Suivi endocrinologique pédiatrique pour complément de bilan (incluant β -HCG)

Conclusion

L'enfant M β , 9 ans, présente un trouble probable de la différenciation sexuelle de type 46,XY DSD, avec cryptorchidie bilatérale, testicules fonctionnels, taux d'AMH très bas, et présence du gène SRY. Un déficit isolé en AMH est suspecté. Une prise en charge chirurgicale et endocrinologique est indiquée.

Ce cas clinique concerne un patient de 8 ans, de caryotype 46,XY (avec gène SRY présent à la FISH), présentant une AMH extrêmement basse (0,003) ainsi qu'un taux de hCG très élevé (64,71), associé à la présence de restes de canaux de Müller à l'imagerie. Ce tableau est évocateur d'un syndrome de persistance des canaux de Müller (PMDS).

Mutations du gène AMH

Le gène de l'hormone antimüllérienne (AMH) est localisé sur le chromosome 19 (19p13.3).

Les mutations affectant ce gène sont généralement des mutations de type faux-sens, nonsense, petites insertions/délétions (indels) ou des anomalies affectant l'épissage.

Conséquences moléculaires :

- Altération de la structure de la protéine AMH, empêchant sa synthèse normale.



- Dégradation intracellulaire de la protéine AMH mutée avant qu'elle ne soit sécrétée.
- Conséquence majeure : diminution extrême de la concentration d'AMH circulante, voire indétectable.

Mutations du gène AMHR2

Le gène du récepteur de l'AMH (AMHR2) est situé sur le chromosome 12 (12q13). Les mutations concernent généralement le domaine extracellulaire de liaison à l'AMH ou le domaine intracellulaire de signalisation (kinase).

Conséquences moléculaires :

- Le récepteur devient non fonctionnel malgré la présence d'AMH.
- Blocage de la signalisation AMH → absence de dégénérescence des canaux de Müller.

Conséquences physiopathologiques

En cas de mutation du gène AMH :

- AMH produite en quantité extrêmement faible ou absente.
- Les canaux de Müller ne régressent pas pendant le développement embryonnaire.
- Le patient de sexe masculin (46,XY) présente à la naissance :
 - Des dérivés embryonnaires féminins (utérus, trompes).
 - Une virilisation normale du tractus uro-génital masculin (testostérone normale).

À l'adolescence / âge adulte :

Possibles complications associées à la position intra-abdominale des testicules (infertilité, dégénérescence).

En cas de mutation du gène AMHR2 :

- AMH sécrétée normalement par les cellules de Sertoli, taux sanguins généralement normaux.
- Le récepteur AMHR2 est incapable de transmettre le signal de régression des canaux de Müller.
- Conséquences anatomiques similaires à celles de la mutation du gène AMH (utérus, trompes de Fallope chez un patient de sexe masculin), malgré des taux hormonaux normaux.[117]

Pendant le premier trimestre du développement embryonnaire masculin, les cellules de Sertoli du testicule sécrètent de l'AMH.

Cette hormone de nature glycoprotéique (famille du TGF- β) agit par liaison à son récepteur spécifique AMHR2, exprimé à la surface des cellules du mésonéphros (canaux de Müller).

Cascade de signalisation physiologique :

1. Liaison AMH-AMHR2 → activation du domaine kinase du récepteur.
2. Phosphorylation des protéines de la voie Smad1/5/8.
3. Translocation du complexe Smad-Smad4 vers le noyau.
4. Inhibition de l'expression des gènes nécessaires à la maintenance des canaux de Müller → régression des structures embryonnaires féminines.[117]

Conséquences anatomiques

- Appareil urogenital masculin totalement virilisé (androgeno-dépendant).
- Présence d'utérus, de trompes de Fallope, voire du tiers supérieur du vagin, généralement découverts fortuitement à l'imagerie ou lors d'une chirurgie de cryptorchidie.
- Position intra-abdominale des testicules fréquente.

Impact du PMDS sur la fertilité à long terme :

- Les testicules intra-abdominaux sont exposés à une température trop élevée, réduisant la spermatogenèse.
- Risque accru de dégénérescence testiculaire (séminome, gonadoblastome).
- Importance d'une orchidopexie précoce pour préserver la fertilité.[118]

II.4. Patient (ASry-)

Informations générales

- Âge : 7 ans
- Lieu de naissance : Alger
- Consanguinité : Oui
- Poids à la naissance : 1300 g (RCIU sévère – Retard de Croissance Intra-Utérin)
→ Le RCIU désigne un retard de croissance intra-utérin, indiquant que le poids du fœtus est inférieur aux normes pour l'âge gestationnel.
- Sexe déclaré à la naissance : Masculin
- Motif de consultation : Ambiguité sexuelle avec syndrome de perte de sel et suspicion de bloc enzymatique congénital

Données cliniques

Diagnostic évoqué : Bloc enzymatique 3β-HSD avec hypoplasie congénitale surrénalienne (CAH) et anomalie de différenciation sexuelle.

Présence d'un syndrome de perte de sel dès la période néonatale.



Analyse cytogénétique

- Nombre de cellules analysées : 200 noyaux
- Formule chromosomique : 46,XY. Ish del(Yp11.3) (SRY)-
- Interprétation : Caryotype masculin montrant une délétion du gène SRY localisé sur la région Yp11.3, responsable de l'échec de la différenciation testiculaire. Ce profil est compatible avec un trouble du développement sexuel 46,XY avec absence de différenciation testiculaire (DSD SRY-).

Diagnostic retenu

- Trouble du développement sexuel 46,XY avec délétion du gène SRY.
- Bloc enzymatique congénital : déficit en 3β -HSD entraînant une insuffisance surrénalienne et un syndrome de perte de sel.
- RCIU sévère à la naissance (hypotrophie).

Prise en charge proposée

- Substitution hormonale (hydrocortisone +/- fludrocortisone) pour corriger l'insuffisance surrénalienne.
- Exploration hormonale complète et suivi endocrinologique spécialisé.
- Imagerie complémentaire pour évaluer les gonades et structures internes (IRM pelvienne, échographie).
- Soutien psychologique familial et conseil génétique.
- Décision ultérieure concernant l'assignation sexuelle définitive selon les données médicales et psychologiques.

Le patient, un garçon âgé de 7 ans, est né à terme avec un poids de naissance très faible (1300 g), témoignant d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU). Ce dernier est souvent observé dans les formes sévères de dysplasies congénitales ou d'anomalies endocrinianes, notamment dans les troubles du développement sexuel (TDS) .

La déclaration masculine à la naissance contraste avec le tableau clinique ultérieur d'ambiguïté sexuelle et la présence d'un syndrome de perte de sel en période néonatale. Ce tableau est évocateur d'un ADS de type HCS (hyperplasie congénitale des surrénales) par bloc enzymatique en 3β -HSD (3β -hydroxystéroïde déshydrogénase). Cette forme rare (moins de 1 % des cas d'HCS) perturbe la synthèse des glucocorticoïdes, des minéralocorticoïdes et des androgènes, expliquant les troubles de la virilisation chez le garçon (pseudo-hermaphrodisme masculin) et le syndrome de perte de sel.[119]

Le caryotype 46,XY confirme le sexe chromosomique masculin, et l'analyse FISH montrant l'absence du gène SRY (SRY-) est une donnée clé. L'absence de SRY sur un fond 46,XY oriente vers une translocation délétère ou une délétion isolée du gène SRY.

Cependant, dans ce cas précis, le diagnostic principal reste une HCS par déficit en 3 β -HSD, ce qui explique la virilisation incomplète malgré un caryotype masculin.

Il est important de souligner que dans certaines formes de ADS 46,XY, l'absence de SRY n'est pas toujours responsable à elle seule du phénotype, mais elle peut aggraver un tableau déjà modifié par des déficits enzymatiques comme ici. Une étude plus poussée (NGS, séquençage du locus HSD3B2) serait utile pour confirmer la mutation causale .[120]

II.5. Patient (I.ab-)

Informations générales

- Âge : 39 ans
- Sexe déclaré : Masculin
- Origine : Alger
- Motif de consultation : Infertilité masculine suspectée avec suspicion d'anomalie génétique.

Analyse cytogénétique

- Nombre de cellules analysées : 200 noyaux
- Formule chromosomique : 46,XY. Ish AZF(a,b)- / AZF(c)+

Observations :

- Caryotype masculin ne présentant aucune anomalie macroscopique détectable par les techniques classiques.
- L'hybridation in situ par fluorescence (FISH) ciblant les régions AZF (a, b, c) sur le bras long du chromosome Y (Yq11) révèle :
 - Délétion complète des régions AZF a et b,

- Présence de la région AZF c.

Interprétation :

Ce profil est typiquement retrouvé dans les cas d'azoospermie sécrétoire d'origine génétique, liée à une altération profonde de la spermatogenèse. Il s'agit d'un trouble irréversible associé à une infertilité masculine sévère.

Diagnostic retenu

- Azoospermie sécrétoire irréversible secondaire à une délétion des régions AZF a et b du chromosome Y.
- Infertilité masculine d'origine génétique.

Prise en charge proposée

- Consultation spécialisée en andrologie et génétique clinique.
- Conseil génétique pour le patient et son entourage, notamment en cas de désir de procréation.
- Discussion des options reproductives : recours à un don de sperme ou à l'adoption.
- Accompagnement psychologique éventuel pour soutien émotionnel

Le patient, âgé de 39 ans, originaire d'Alger, consulte pour une infertilité primaire. L'examen spermologique révèle une azoospermie non obstructive, confirmée par biopsie testiculaire. Le caryotype standard sur 200 noyaux montre un profil 46,XY, excluant ainsi les aneuploïdies majeures telles que le syndrome de Klinefelter. Toutefois, l'analyse FISH ciblant les régions AZF du chromosome Y révèle une microdélétion des régions AZFa et AZFb, avec une région AZFc intacte.

Les régions AZF (Azoospermia Factor) situées sur le bras long du chromosome Y (Yq11) sont essentielles à la spermatogenèse. Ces régions contiennent plusieurs gènes cruciaux :

- AZFa : gènes USP9Y, DDX3Y (DBY)
- AZFb : gènes RBMY, EIF1AY, HSFY
- AZFc : gènes DAZ, CDY1, BPY2

Les microdélétions des régions AZF sont dues à des événements de recombinaison inégale entre des séquences homologues répétées (palindromes) du chromosome Y, un mécanisme appelé recombinaison homologue non allélique (NAHR). Ces erreurs de recombinaison

entraînent la perte de segments d'ADN contenant des gènes nécessaires à la différenciation des cellules germinales.

Les microdélétions du chromosome Y, en particulier celles touchant AZFa et AZFb, sont responsables d'environ 10–15 % des cas d'azoospermie idiopathique. Leur présence contre-indique en général la tentative de procréation médicalement assistée avec gamètes du patient.[121]

Dans le cas présent, la perte conjointe d'AZFa et d'AZFb a un impact majeur sur la fertilité. Les délétions de AZFa sont associées au syndrome seuls les cellules de Sertoli sont présentes dans les tubes séminifères, sans aucune cellule germinale. La perte de AZFb bloque la spermatogenèse au stade précoce des spermatocytes primaires. La combinaison des deux délétions conduit à une azospermie complète irréversible, avec aucune chance de retrouver des spermatozoïdes, même par biopsie testiculaire (TESE) .[122]

Contrairement aux délétions limitées à AZFc, pour lesquelles une récupération partielle de spermatozoïdes est parfois possible, les délétions touchant AZFa et/ou AZFb représentent un critère d'exclusion formel des techniques de procréation médicalement assistée utilisant les gamètes du patient. Le pronostic de fertilité est donc extrêmement défavorable.[123]

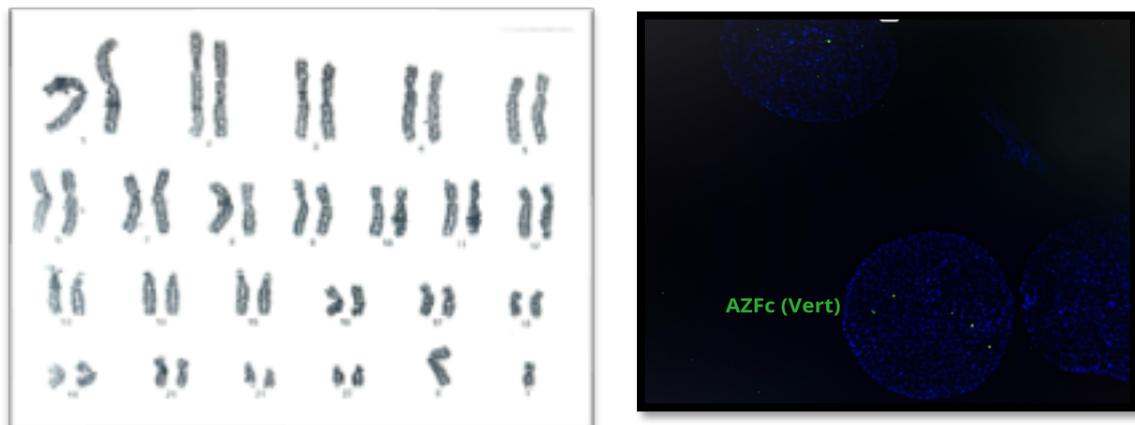


Figure 40: Caryotype en bande R de patient (lab-) / FISH : Présence du signal vert correspond à la présence de la région AZFc

II.6. Patient (RKf)

Informations générales

- Âge : Adulte
- Sexe déclaré à la naissance : Masculin

- Motif de consultation : Infertilité primaire depuis 20 ans avec azoospermie

Données cliniques

Azoospermie sécrétoire confirmée.

Pas d'antécédents médicaux rapportés.

Bilan hormonal

Tableau 11 : Bilan hormonal du patient (RKf)

Hormone	Résultat	Normes	Interprétation
FSH	27,52 ng/ml mUI/mL	4.2 – 23.2	Très basse
β-HCG	64.71 mUI/ml	0 – 5	Élevée
Testostérone (post HCG)	2.63 ng/ml	Limite de positivité	Positive
AFP	<0.750	<8	Normale

Imagerie scrotale

Technique : Sonde linéaire haute fréquence, mode B et Doppler couleur

Testicule droit :

- Position : intra-scrotale
- Volume : réduit à 4.98 cc
- Échostructure : homogène, bonne vascularisation
- Varicocèle droite grade 1 (plexus pampiniforme à 3.2 mm sans reflux)
- Hydrocèle fine anéchogène

Testicule gauche :

- Position : intra-scrotale
- Volume : réduit à 3.55 cc
- Échostructure : homogène, légèrement hypoéchogène, vascularisé
- Présence de deux kystes épididymaires (2.3 x 2.5 mm et 2.6 x 2.9 mm)
- Hydrocèle fine anéchogène

Conclusion : Hypotrophie sévère bilatérale des testicules, varicocèle gauche grade 1, spermatocele et kystes épидidymaires gauche.

Analyse cytogénétique

Nombre de cellules analysées : 30 noyaux

Formule chromosomique : 47,XXY [10%] → Syndrome de Klinefelter en mosaïque

Commentaires : Présence d'un chromosome X surnuméraire dans 10% des cellules analysées.

Analyse FISH

Technique : Hybridation in situ par fluorescence (FISH)

Cible : Régions AZF a, b, c (Yq11)

Résultat : Pas de délétion détectée sur 200 noyaux analysés

Diagnostic retenu

- Syndrome de Klinefelter en mosaïque (47,XXY [10%])
- Azoospermie sécrétoire
- Hypotrophie testiculaire bilatérale
- Varicocèle gauche grade I
- Spermatocele et kystes de l'épididyme gauche

Prise en charge proposée

Suivi en andrologie et endocrinologie.

Exploration hormonale complémentaire si non encore faite (FSH, LH, testostérone).

Éventuelle biopsie testiculaire pour exploration de la spermatogenèse.

Soutien psychologique et conseil génétique.

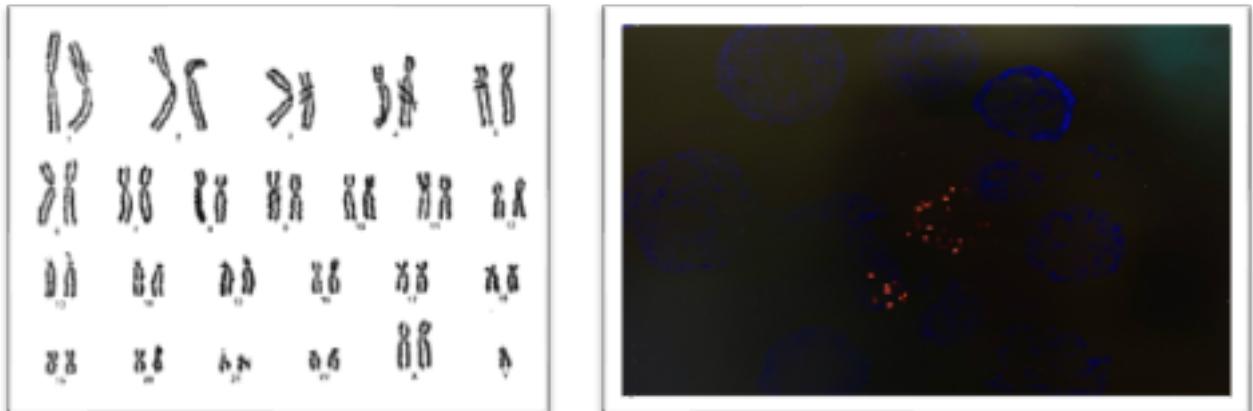


Figure 41 : Un caryotype en bandes R de patient (I.ab-) 47XXY/ FISH : présence du signal rouge correspond à la présence du gène SRY.

II.7. Patient (TKf)

Informations générales

- Âge : 37 ans
- Origine : Tipaza
- Sexe déclaré à la naissance : Masculin
- Consanguinité : Non
- Profession : Retraité
- Motif de consultation : Infertilité primaire
- Diagnostic évoqué : Syndrome de Klinefelter (diagnostiqué en 2017)

Données cliniques

- Infertilité primaire
- Hypotrophie testiculaire clinique

Imagerie scrotale

- Motif : Syndrome de Klinefelter (hypotrophie testiculaire clinique)
- Technique : Examen réalisé avec une sonde linéaire superficielle haute fréquence en mode B et Doppler couleur

Testicule droit :

- Volume : réduit (3.33 cc)
- Position : intra-scrotale normale

- Échostructure : hétérogène avec plages hypoéchogènes mal limitées et environ 10 microlithiases/champ
- Vascularisation : faible au Doppler couleur
- Varicocèle : Absente
- Hydrocèle : Absente

Testicule gauche :

- Volume : réduit (3.58 cc)
- Position : intra-scorpale normale
- Échostructure : hétérogène avec environ 15 microlithiases/champ
- Vascularisation : présente au Doppler couleur
- Varicocèle : Absente
- Hydrocèle : Absente

Épididymes : têtes de taille normale, échostructure homogène, hypoéchogène

Conclusion de l'imagerie

Échographie scrotale objectivant une atrophie testiculaire bilatérale, siège de microlithiases bilatérales grade 2 selon l'ESUR, avec des plages hypoéchogènes à gauche. À corrélérer aux données clinico-biologiques du patient.

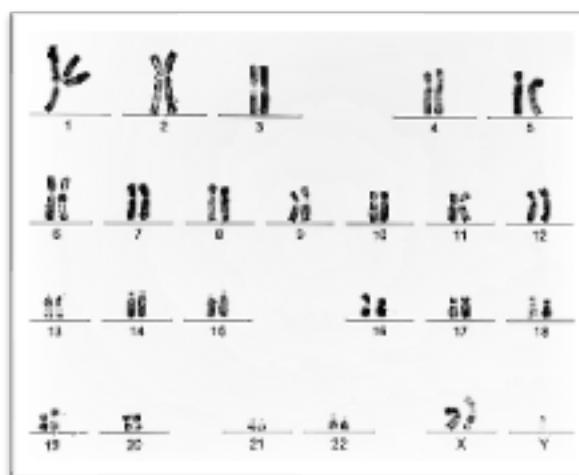


Figure 42: Caryotype en bandes R de patient (TKf) présentant 47XXY

Discussion des cas de syndrome de Klinefelter (47,XXY)

Le syndrome de Klinefelter (SK), caractérisé par un caryotype 47,XXY, représente la cause chromosomique majeure d'hypogonadisme primaire ainsi que d'azoospermie non obstructive chez l'homme, touchant environ 1 homme sur 600 [124]. Les deux patients SK

étudiés illustrent parfaitement ce tableau clinique, marqué par une azoospermie complète, conséquence de la dégénérescence des tubes séminifères ainsi que de l'apoptose des spermatogonies liée à la surexpression des gènes du X surnuméraire.[125]. Ce mécanisme provoque une fibrose testiculaire ainsi qu'une absence de spermatogenèse significative.

Les patients SK présentent généralement une hypergonadotrophie (élévation de FSH et LH) ainsi qu'une faible testostérone, conséquence du dysfonctionnement des cellules de Leydig[134]. Bien que la spermatogenèse soit généralement absente à l'âge adulte, de rares zones de spermatogenèse résiduelle peuvent subsister, notamment chez des patients plus jeunes[126].

La microdissection testiculaire (micro-TESE) permet de retrouver des spermatozoïdes résiduels chez environ 30 à 50 % des patients SK malgré une azoospermie complète à l'éjaculat[125]. L'injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) ainsi que le don de sperme constituent des alternatives établies en cas d'absence de spermatozoïdes testiculaires.

Au-delà de l'anomalie chromosomique elle-même, des dérégulations épigénétiques profondes jouent un rôle majeur dans la dégénérescence du testicule chez les patients atteints du SK .[127]. Quatre mécanismes essentiels ont été décrits :

1. Altérations de la méthylation de l'ADN : Les patients SK présentent une hyperméthylation de gènes critiques tels que DAZ, PRM1 et PRM2, essentiels à la spermatogenèse[127]). Ce phénomène participe à la dégénérescence des spermatogonies ainsi qu'à la fibrose des tubes séminifères.
 2. Dérégulation des micro-ARN spécifiques du testicule : Les micro-ARN tels que miR-126-3p, miR-34c et miR-449 jouent un rôle majeur dans la prolifération des spermatogonies ainsi que la stabilité des cellules de Sertoli. Leur dérégulation observée chez les patients SK est directement liée à la perte des cellules germinales ainsi qu'à l'altération du microenvironnement testiculaire [128].
 3. Remaniements post-traductionnels des histones : Des changements spécifiques des marques histones (H3K27me3, H3K9me3) entraînent la silenciation des gènes essentiels à la spermatogenèse [128]
 4. Conséquences du dosage du chromosome X : La surexpression de gènes liés à l'inactivation du X (XIST, KDM6A) perturbe la spermatogenèse ainsi que le maintien des cellules germinales[124]
- La compréhension de ces mécanismes épigénétiques suggère la possibilité d'utiliser le profil de méthylation de l'ADN ainsi que des micro-ARN spécifiques du testicule comme

biomarqueurs diagnostiques précoce pour identifier les patients ayant des îlots de spermatogenèse résiduelle [138]

128

Au-delà de l'infertilité, le SK est associé à des complications métaboliques (diabète, obésité), cardiovasculaires ainsi qu'oncologiques (cancer du sein, tumeurs germinales extragonadiques), justifiant une surveillance médicale pluridisciplinaire à long terme [124]. Le diagnostic de stérilité est souvent vécu comme un traumatisme majeur, nécessitant un accompagnement psychologique du patient ainsi que du couple[126].

Sur le plan légal, si des alternatives de procréation médicalement assistée (PMA), comme la micro-TESE, l'ICSI ainsi que le don de sperme, sont disponibles, la gestation pour autrui reste interdite en France, conformément à la loi de bioéthique [125].

II.8. Patient (B45X)

Informations générales

- Âge : 3 mois
- Sexe déclaré à la naissance : Masculin
- Lieu de naissance : Chlef
- Consanguinité : Oui
- Motif de consultation : Ambiguïté sexuelle – suspicion de syndrome de persistance des canaux de Müller

Données cliniques

Pas de malformations visibles rapportées en dehors des anomalies génitales.

Bilan hormonal

Tableau 12: Bilan hormonal du patient (B45X)

Hormone	Résultat	Valeurs de référence	Interprétation
FSH	6.44 mUI/ml	6.24 – 7.8	Normale
LH	6.7 mUI/ml	1.42 – 15.4	Normale
Testostérone	2.04 ng/ml	9 – 38	Basse
AMH	164.2 ng/ml	4.2 – 23.2	Très élevée

Imagerie médicale

→ IRM abdomino-pelvienne 1 :

- Présence d'une structure rétro-vésicale évoquant du tissu utérin (11 x 4 mm) en communication avec une petite cavité liquidienne.
- Petite verge avec corps caverneux visibles en hypersignal T2.
- Scrotum bifide, testicule droit en position inguinale haute (6 x 10 mm), testicule gauche non visualisé.
- Absence d'utérus et de formations ovariennes confirmée par la 2e IRM.

→ IRM abdomino-pelvienne 2 (avec injection) :

- Deux testicules ectopiques intra-abdominaux bien visualisés (1.2 cc à droite, 1.3 cc à gauche).
- Les testicules suivent le trajet des cordons spermatiques.
- Rectum et vessie sans anomalies.
- Absence d'utérus et d'ovaires confirmée.

Diagnostic retenu

- Syndrome de persistance des canaux de Müller (SPCM) suspecté à l'IRM
- Testicules ectopiques intra-abdominaux confirmés par IRM
- Hypotestostéronémie (déficit en testostérone)
- AMH élevée : fonction sertolienne conservée

Prise en charge proposée

Exploration cœlioscopique pour localisation précise et traitement des testicules ectopiques.

Prise en charge endocrinologique et chirurgicale.

Suivi du développement des caractères sexuels.

Analyse cytogénétique

- Nombre de cellules analysées : 40 noyaux
- Formule chromosomique : 45,X, SRY+
- Interprétation : Caryotype aneuploïde indiquant une monosomie X avec présence du gène SRY, compatible avec une translocation de SRY sur un autre chromosome(X). Ce

profil cytogénétique est compatible avec un trouble du développement sexuel ((TDS) de type masculin, malgré l'absence du chromosome Y morphologique.

Prise en charge proposée

Le sexe masculin a été officiellement déclaré après confirmation du caryotype.

Exploration cœlioscopique recommandée pour localisation des gonades et prise en charge chirurgicale adaptée.

Suivi endocrinologique et psychologique à long terme.

Conseil génétique fortement recommandé pour les parents



Figure 43: Caryotype en bandes R de patient (B45X)

L'impact du mosaïcisme chromosomique dans les ADS

Le mosaïcisme chromosomique constitue une entité clé dans la compréhension des ADS.

Il correspond à la présence de deux ou plusieurs lignées cellulaires ayant des formules chromosomiques différentes chez un même individu, telles que 45,X/46,XY ou 46,XY/47,XXY. Dans notre étude, plusieurs cas ont révélé des caryotypes mosaïques complexes, notamment des associations 46,XY avec 45,X ou 47,XXY, illustrant la diversité phénotypique observée.

La variabilité phénotypique chez ces patients s'explique en grande partie par la répartition tissulaire des lignées cellulaires. Un patient présentant une majorité de cellules 46,XY, mais aussi des cellules 47,XXY et 45,X, peut malgré tout présenter un phénotype



féminin en raison de la prédominance d'une lignée non fonctionnelle au niveau gonadique [129].

Le mosaïcisme a également des implications pronostiques, notamment en termes de risque tumoral. Chez les patients présentant une dysgénésie gonadique avec matériel Y (gène SRY ou région GBY), le risque de gonadoblastome est significativement augmenté. Par exemple, chez les sujets 45,X/46,XY, ce risque est estimé entre 15 et 25 % selon plusieurs études [130].

L'évolution des techniques de diagnostic, notamment l'hybridation in situ par fluorescence (FISH) et les technologies de séquençage à haut débit, a permis de mieux caractériser les mosaïcismes faibles, de détecter la présence de gènes impliqués comme SRY, AZF, SHOX, et de comprendre leur lien avec le phénotype observé [131].

En pratique clinique, l'identification du mosaïcisme n'est pas uniquement descriptive, elle guide le suivi endocrinologique, la prise en charge chirurgicale, l'orientation de genre, ainsi que le conseil génétique familial. Elle permet également d'évaluer le potentiel de fertilité et de prévenir certaines complications néoplasiques.



Conclusion



Conclusion

Cette étude s'inscrit dans une démarche cytogénétique visant à identifier les anomalies chromosomiques impliquées dans les troubles du développement sexuel ((ADS), notamment chez les patients présentant une ambiguïté génitale. L'analyse des caryotypes, complétée par la technique FISH dans certains cas, a permis de détecter des anomalies numériques (comme le syndrome de Turner ou le mosaïcisme 45,X/46,XY) ainsi que des réarrangements touchant des gènes clés tels que SRY.

Ces résultats confirment que les anomalies chromosomiques constituent une cause majeure des ADS, justifiant leur dépistage systématique pour affiner le diagnostic, orienter la prise en charge médicale et accompagner les familles. Cependant, certains cas restent inexpliqués malgré un caryotype normal, suggérant une implication possible de mécanismes épigénétiques.

Les modifications de la méthylation de l'ADN, des histones ou l'action des ARN non codants pourraient influencer l'expression des gènes de la différenciation sexuelle sans altération chromosomique visible. Ces pistes méritent d'être explorées à travers des approches combinant génomique, transcriptomique et épigénomique.

En somme, notre travail souligne la complexité des ADS et l'importance d'une approche multidisciplinaire alliant cytogénétique, biologie moléculaire et évaluation clinique pour une prise en charge globale et adaptée.

Recommendations :

1. Renforcement du diagnostic cytogénétique précoce dans les cas d'ambiguïté sexuelle.
2. Intégration systématique de l'analyse épigénétique dans l'évaluation des ADS inexpliqués.
3. Nécessité d'une approche multidisciplinaire pour une prise en charge optimale des patients ADS
4. Valorisation du caryotype en tandem avec les techniques moléculaires (FISH, MLPA, PCR ciblée).
5. Mise en place de registres nationaux pour le suivi génétique et phénotypique des ADS.

Perpectives :

1. Recommandation d'un caryotype systématique chez tout nouveau-né présentant une ambiguïté génitale.
2. Utilisation obligatoire de la technique FISH pour la recherche ciblée du gène SRY dans les cas 46,XX ou 46,XY discordants.
3. Prescription d'un bilan hormonal complet et sérologique en parallèle de l'étude cytogénétique.
4. Introduction d'un test méthylationnel (ex : MS-MLPA, bisulfite sequencing) pour explorer l'implication épigénétique.
5. Demande d'une consultation génétique et endocrinologique avant toute décision thérapeutique ou chirurgicale.



Référence bibliographique



- [1]. Hughes IA, Houk CP, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. *Archives of Disease in Childhood*. 2006;91(7):554–563. doi:10.1136/adc.2006.098319
- [2]. Germain DP. Anomalies du développement sexuel. In: EMC - Pédiatrie. Elsevier Masson; 2010.
- [3]. Bertelloni S, Tyutyusheva N, Valiani M, et al. Disorders/Differences of Sex Development Presenting in the Newborn With 46,XY Karyotype. *Front Pediatr*. 2021.
- [4]. 2020 – présent – Émergence de l'épigénétique et des perturbateurs endocriniens dans la compréhension des DSD (La Merrill & Burnett, 2020)
- [5]. Bashamboo A, McElreavey K. Mechanism of sex determination in humans: insights from disorders of sex development. *Sex Dev*. 2021;15(1–3):1–9.
- [6]. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Molecular Biology of the Cell. 6th ed. New York: Garland Science; 2014.(Chapitre 4 : DNA, chromosomes, and genomes)
- [7]. Dr Gautier Vandenbossche. Organes génitaux masculins. Publier en 09/05/2017.
- [8]. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 14th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
- [9]. Université Paris V René Descartes
- [10]. Graves JAM. Evolution of vertebrate sex chromosomes and dosage compensation. *Nat Rev Genet*. 2016;17(1):33–46. doi:10.1038/nrg.2015.2
- [11]. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
- [12]. Davis PJ, Leonard JL, Davis FB. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. *Front Neuroendocrinol* 2008;29:211-8.
- [13]. Damouh, A. (illustrateur). Chromosomal mutation types, illustration. Science Photo Library, 2023.
- [14]. Brennan J, Capel B. One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. *Nat Rev Genet*. 2004;5(7):509–521.
- [15]. Yao HH, Capel B. Disruption of testis cords by cyclopamine or forskolin reveals independent cellular pathways in testis organogenesis. *Dev Biol*. 2002;246(2):356–365. doi:10.1006/dbio.2002.0646
- [16]. He J, Wang Z, Yang L, et al. Unveiling the role of FOXL2 in female differentiation and disease: a comprehensive review. *Biology of Reproduction*. 2025;112(4):600–613. doi:10.1093/biolre/ioaf013
- [17]. Françoise P. Les appareils génitaux, Anatomie physiologie pharmacologie générale. p194/207,2003.
- [18]. O'Shaughnessy, P. J. (2014). Hormonal control of germ cell development and spermatogenesis. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 29, 55–65.
- [19]. Yao, H. H., & Capel, B. (2005). Temperature, genes, and sex: A comparative view of sex determination in vertebrates. *Developmental Cell*, 8(2), 117–123.



- [20]. Casas F, Rochard P, Rodier A, Cassar-Malek I, Marchal-Victorion S, Wiesner RJ, et al. A variant form of the nuclear triiodothyronine receptor c-ErbAalpha1 plays a direct role in regulation of mitochondrial RNA synthesis. *Mol Cell Biol* 1999;19:7913-24.
- [21]. Barthold JS, Shin D, Orvieto MA. Germ cell development and migration during gonadal morphogenesis. *Urol Clin North Am*. 2021;48(4):475-487. doi:10.1016/j.ucl.2021.07.004
- [22]. Emmen JM, McLusky A, Adham IM, Engel W, Grootenhuis JA, Brinkmann AO. Hormonal control of gubernaculum development during testis descent: gubernaculum outgrowth in vitro requires both insulin-like factor 3 and androgen. *Endocrinology*. 2000;144(10):4720-4727. doi:10.1210/endo.144.10.4720
- [23]. Hutson JM, Southwell BR, Li R. The regulation of testicular descent and the effects of cryptorchidism. *Endocrine Reviews*. 2013;34(2):215-253. doi:10.1210/er.2012-1051
- [24]. <http://www.embryology.ch/francais/ugenital/diffmorpho04.html>
- [25]. Wilson J.D., Roehrborn C. (1999). Pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *American Journal of Medicine*, 106(5), 349-362.
- [26]. Sinnecker G.H.G. et al. (1994). Clinical and biochemical spectrum of 5α-reductase deficiency. *European Journal of Pediatrics*, 153(1), 2-7.
- [27]. Claire Bouvattier. Sylvie Cabrol. Juliane Lége. Graziella Pinto Necker. Elisabeth Thibaud, Angélique Hirsch-Pellissier Fille ou garçon ? Le développement des organes génitaux.
- [28]. Gonen N, Lovell-Badge R. SOX Genes and Their Role in Disorders of Sex Development. *Sex Dev*. 2022;16(2-3):80-99. doi:10.1159/000827005
- [29]. Brennan, J., & Capel, B. (2022). Cell signaling in testis formation. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 38, 135-156.
- [30]. Rivière, S. (2019). Appareil reproducteur [Image]. RS. Disponible sur <https://www.profsvt71.fr>
- [31]. Özalp Kızılıay D, Özen S. Current Diagnostic Approaches in the Genetic Diagnosis of Disorders of Sex Development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2024;16(4):401-410. doi:10.4274/jcrpe.galenos.2024-3-3
- [32]. Ono M, Harley VR. Disorders of sex development: new genes, new concepts. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(2):79-91. doi:10.1038/nrendo.2012.235
- [33]. Harley VR et al. SRY, SOX9 and sex determination in mammals. *Microsc Res Tech*, 2003.
- [34]. Kashimada K, Koopman P. Sry and Sox9: mammalian testis-determining genes. *Cell Mol Life Sci*, 2010.
- [35]. Achermann JC, Hughes IA. "Disorders of sex development." *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007 Jun;21(2):263-277.
- [36]. Rappold G. The pseudoautosomal regions of the human sex chromosomes. *Hum Genet*, 1993.
- [37]. Benito-Sanz S et al. Functional study of SHOX mutations. *Hum Mutat*, 2006.



- [38]. G. SHOX deficiency and Leri-Weill dyschondrosteosis. *Horm Res*, 2001.
- [39]. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, et al. Pseudautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet*. 1997;16(1):54–63. doi:10.1038/ng0597-54
- [40]. Krausz C, Casamonti E. Genetic basis of male infertility: role of the Y chromosome. *Asian J Androl*, 2017.
- [41]. Sun C et al. USP9Y is required for spermatogenesis and fertility in humans. *Biol Reprod*, 1999.
- [42]. Vogt PH et al. Human Y chromosome AZF regions and male infertility. *Hum Reprod*, 1996.
- [43]. Alhalabi M. Head of Department, Embryology, Genetics & Reproductive Medicine, Faculty of Medicine, Damascus University [Research profile]. ResearchGate; consulted July 2025. Available from: <https://www.researchgate.net/profile/Marwan-Alhalabi>
- [44]. Cate RL et al. Anti-Müllerian hormone regulation and function in testis development. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(5):2096–2101.
- [45]. Makrigiannakis A, et al. Human chorionic gonadotropin enhances Leydig cell steroidogenesis through PKB/AKT pathway. *Reprod Biomed Online*. 2018 Apr;36(4):453–462.
- [46]. Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE. Steroid 5 α -reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science*. 1974;186(4170):1213–1215.
- [47]. Tremblay RR, Dunbar BS. Estrogens and Müllerian duct development. *Endocrinology*. 1990;127(6):2729–2736.
- [48]. Rodríguez G, Medrano A, Ruiz R, et al. Disorders of sex development: genetic, hormonal and anatomical basis, and counseling approach. *J Clin Med*. 2020;9(11):3555. doi:10.3390/jcm9113555
- [49]. Moore, K. L., Dalley, A. F., & Agur, A. M. R. (2017). *Clinically Oriented Anatomy* (7th ed.). Wolters Kluwer.
- [50]. Missaoui N., Hmissa S., Mokni M., Trabelsi A., Trimech M., Lagueb I., Yacoubi M.T., Sriha B., Korbi S. (2005). Le développement de la surrénale humaine. *Annales de Pathologie*, 25(4), 325–332.
- [51]. Lefebvre P., Delarue J. (2004). Physiologie de la médullosurrénale. *EMC – Endocrinologie-Nutrition*.
- [52]. Marieb, E., Hoehn, K., Moussakova, L., Lachaîne, R. (2010). *Anatomie et physiologie humaines*. Paris Saint-Laurent (Québec: Pearson ERPI), p. 708 et 1079.
- [53]. Miller W.L., Auchus R.J. (2011). The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders. *Endocrine Reviews*, 32(1), 81–151. doi:10.1210/er.2010-0013
- [54]. Auchus R.J. (2001). The genetics, pathophysiology, and management of human deficiencies of P450c17. *Endocrine Research*, 27(3), 491–512.



- [55]. Merke D.P., Bornstein S.R. (2005). Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*, 365(9477), 2125–2136.
- [56]. Navarro-Martín L, Viñas J, Ribas L, et al. Epigenetics of sex determination and gonadogenesis: Insights from vertebrate models. *Dev Dyn*. 2013;242(4):749–761. doi:10.1002/dvdy.23924
- [57]. Zhou, V., Goren, A. & Bernstein, B. Charting histone modifications and the functional organization of mammalian genomes. *Nat Rev Genet* 12, 7–18 (2011).
- [58]. Hadjidemetriou I et al. The role of microRNAs in sex development and gonadal disorders. *J Clin Med*. 2022;11(3):735.
- [59]. Pédiatrie Pratique. La découverte d'une anomalie de la différenciation sexuelle : conduite à tenir initiale. 2021.
- [60]. King BR, De Leon DD. 21-Hydroxylase Deficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- [61]. Despert V, Le Moal J, Karsenty G. Fertilité et grossesse chez les patientes présentant une hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase. *Médecine Thérapeutique Gynécologie Obstétrique*. 2025
- [62]. Bulun, S.E. (2023). Placental aromatase and fetal virilization. *Endocrine Reviews*, 44(2), 123–139. DOI: 10.1210/endrev/bnad001
- [63]. Audi, L., et al. (2010). Clinical and molecular diagnosis of androgen insensitivity syndrome: the Barcelona experience. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(6), 2660–2668. DOI:10.1210/jc.2009-2632
- [64]. Hiort, O. (2013). Androgen insensitivity syndrome. *Endocrine Development*, 24, 33–40. DOI:10.1159/000342549
- [65]. MedlinePlus. (2017, April 1). U.S. National Library of Medicine. Retrieved December 11, 2023, from <https://medlineplus.gov>
- [66]. Wilson JD, et al. Disorders of the 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 3 Gene. *J Clin Invest*, 1994.
- [67]. Mendonca BB, Costa EMF, Billerbeck AE, et al. 46,XY disorder of sex development due to 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;165(Pt B):316–322. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.12.015
- [68]. Morishima A, et al. Clinical and Genetic Analysis of 17 α -Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993.
- [69]. Cho YK, Oh H, Kang SM, An S, Huh JY, Lee JH, Lee WJ. 17 α -hydroxylase deficiency mimicking hyperaldosteronism: a case report in Korean Journal of Medicine. *Korean J Med*. 2016;91(2):191–196.
- [70]. Narita C et al., *Clin Pediatr Endocrinol*, 2023;32(4):235–238. doi:10.1297/cpe.2023-0032.
- [71]. Gravholt CH et al., Turner syndrome: mechanisms and management, *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(10):601–614. doi:10.1038/s41574-019-0224-4.



- [72]. Wikström AM et al. Klinefelter syndrome: clinical characteristics and treatment. *Endocr Dev.* 2023;38:123–134. Doi:10.1159/000529015
- [73]. Leggett, V. et al. (2021). A systematic review of neurocognitive and behavioural profiles in XYY syndrome. *Eur J Hum Genet*, 29(4), 617–627
- [74]. Knarston, I. M., Ayers, K. L., Chand, A. L., et al. (2021). A review of disorders of sex development: Genetic and molecular causes. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 70, 2–18
- [75]. la Chapelle A. (2020). The etiology of maleness in XX males. *Genetics in Medicine*. <https://www.nature.com/articles/s41436-020-0774-7>
- [76]. Zhou C. et al. (2021). Molecular diagnosis and clinical characterization of SRY-positive 46,XX testicular DSD. *Mol Genet Genomic Med.*
- [77]. Maria Bisba et al. *Genes (Basel)*. 2024.
- [78]. Yin, M., Zhang, R., Wu, Y., Yang, W., & Li, H. (2022). *WT1 regulates SOX9 expression to govern gonadal development: Implications for sexual differentiation disorders*. *Frontiers in Endocrinology*, 13, Article 875132. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.875132>
- [79]. Gao, F., Maiti, S., Sun, G., Ordóñez, N. G., & Huff, V. (2006). *The Wt1 + KTS isoform has an essential role in podocyte function*. *Developmental Biology*, 293(1), 180–190. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2006.02.017>
- [80]. Bardsley, M. Z., Falkner, B., Kowal, K., Ross, J. L. (2013). Phenotypic Effects in Individuals with Mosaicism for Turner Syndrome and Y Chromosome Material: The NIH Experience. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 163(2), 84–92. doi:10.1002/ajmg.c.31366
- [81]. Bougnères, P., François, M., Pichard, S., & Roger, M. (2020). Diagnostic précoce des anomalies du développement sexuel chez le nouveau-né. *Archives de Pédiatrie*, 27(3), 162-167. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2020.01.003>
- [82]. Dwyer, A. A., Quinton, R., Pitteloud, N., & Morin, D. (2021). Management of bilateral cryptorchidism and its impact on fertility and hormonal function. *European Journal of Endocrinology*, 185(1), R1–R17. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1104>
- [83]. Kalfa, N., Paris, F., Sarnacki, S., Philibert, P., & Sultan, C. (2021). Anomalies du développement sexuel : guide de prise en charge. *Progrès en Urologie*, 31(4), 218–230. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2021.01.005>
- [84]. Deligeoroglou, E., Tsimaris, P., & Christopoulos, P. (2020). Disorders of sex development: A clinical review. *Hormones*, 19(1), 37–45. <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00121-2>
- [85]. Gravholt, C. H., Andersen, N. H., Conway, G. S., Dekkers, O. M., Geffner, M. E., Klein, K. O., ... & Backeljauw, P. F. (2020). Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 182(2), G1–G70. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0388>



- [86]. Gravholt, C. H., Andersen, N. H., Conway, G. S., Dekkers, O. M., Geffner, M. E., Klein, K. O., ... & Backeljauw, P. F. (2020). Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 182(2), G1–G70. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0388>
- [87]. Ocal, G. (2011). Current concepts in disorders of sexual development. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 3(3), 105–114. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v3i3.22>
- [88]. Hughes, I. A., Houk, C., Ahmed, S. F., & Lee, P. A. (2006). Consensus statement on management of intersex disorders. *Archives of Disease in Childhood*, 91(7), 554–563. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.098319>
- [89]. Lee, P. A., et al. (2016). Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Hormone Research in Paediatrics*, 85(3), 158–180.
- [90]. Mendonca, B. B., et al. (2016). 5 α -reductase deficiency: An update. *Steroids*, 115, 3–9.
- [91]. Lee, P. A., Houk, C. P., Ahmed, S. F., & Hughes, I. A. (2006). Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics*, 118(2), e488–e500. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0738>
- [92]. Mendonça, B. B., et al. (2010). 46,XY disorders of sex development (DSD). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*.
- [93]. Audi, L., et al. (2021). State-of-the-art in diagnosis and management of DSD in Europe. *European Journal of Endocrinology*.
- [94]. Speiser, P. W., et al. (2010). Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.
- [95]. Modell, B., & Darr, A. (2002). *Genetic counselling and customary consanguineous marriage*. Nature Reviews Genetics, 3(3), 225–229.
- [96]. Shawky, R. M., & El-Awady, M. Y. (2012). *Genetic disorders in consanguineous populations*. Egyptian Journal of Medical Human Genetics, 13(2), 157–164.
- [97]. Thyen, U. et al. (2006). *Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany*. Hormone Research, 66(4), 195–203.
- [98]. Al-Gazali, L., Hamamy, H., & Al-Arrayad, S. (2006). *Genetic disorders in the Arab world*. BMJ, 333(7573), 831–834.
- [99]. Shabir, M. et al. (2020). *Consanguinity and its impact on the pattern of disorders of sex development in Pakistan*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 33(4), 479–486.
- [100]. Cools M, Looijenga LHJ, Wolffenbuttel KP, Drop SLS. Update on the management of differences/disorders of sex development (DSD): Gonadal and hormonal aspects. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;24(2):291–303. doi:10.1016/j.beem.2009.11.005



- [101]. Simoni, M., Bakker, E., & Krausz, C. (2004). *EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions*. *International Journal of Andrology*, 27(5), 240–249. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2004.00502.x>
- [102]. Sultan, C., Paris, F., & Lumbroso, S. (2016). *Anomalies du développement sexuel : aspects génétiques, cliniques et thérapeutiques*. *Archives de Pédiatrie*, 23(6), 594–602. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2016.04.002>
- [103]. Wünsch, L. (2021). *Diagnosis and Management of Disorders of Sex Development – Review of Current Recommendations and Clinical Practice*. *International Journal of Pediatric Endocrinology*, 2021, 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13633-021-00102-2>
- [104]. Kilinç, M. F., Çakmak, S., Doluoglu, Ö. G., Yıldız, Y., Horasanlı, K., & Dalkılıç, A. (2016). Does maternal exposure during pregnancy to higher ambient temperature increase the risk of hypospadias? *Journal of Pediatric Urology*, 12(6), 407.e1-407.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2016.06.015>
- [105]. Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S., Toppari, J., & Zoeller, R. T. (2015). *EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals*. *Endocrine Reviews*, 36(6), E1–E150.
- [106]. Nakamura, M. (2017). Environmental and nutritional factors affecting sex differentiation and gonadal development in vertebrates. *Sexual Development*, 11(5-6), 221–232. <https://doi.org/10.1159/000485252>
- [108]. Bittles, A. H. (2008). *Consanguinity and its relevance to clinical genetics*. *Clinical Genetics*, 60(2), 89–98. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2001.00089.x>
- [109]. Bashamboo A., McElreavey K. (2014). Gene mutations associated with human gonadal dysgenesis. *Sexual Development*, 8(5):213–227. <https://doi.org/10.1159/000364935>
- [110]. Josso N., Rey R., Picard J.Y. (2013). Testicular AMH secretion and regulation. *Mol Cell Endocrinol*, 371(1-2):65–73. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.12.008>
- [111]. Cools M., et al. (2011). Mosaicism in disorders of sex development: implications for clinical practice. *Eur J Endocrinol*, 165(1):1–10. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-1091>
- [112]. Batista RL et al. (2018). *Arch Endocrinol Metab*, 62: 227–235. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000031>
- [113]. Fernández-Cancio M et al. (2020). *Int J Mol Sci*, 21(18): 6532. <https://doi.org/10.3390/ijms21186532>
- [114]. Camacho-Hübner C et al. (2021). *Horm Res Paediatr*, 94(5-6): 245–255. <https://doi.org/10.1159/000518822>
- [115]. Werner R et al. (2021). *Endocr Connect*, 10(10): R259–R273. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0255>
- [116]. Melo KF et al. (2022). *J Clin Endocrinol Metab*, 107(2): 425–437. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab668>



- [117]. Morel, Y. et al. (2021). Hormone antimüllerienne et anomalies du développement sexuel. *Annales d'Endocrinologie*, 82(3), 236-2
- Mécanisme de signalisation AMH-AMHR2 :
- [118]. (Pons-Lelong et al., Ann Gén Hum, 2022 ; SFEP, Arch Pediatr, 2023)
- [119]. White, P. C., & Speiser, P. W. (2000). Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine Reviews*, 21(3), 245-291.
<https://doi.org/10.1210/edrv.21.3.0398>
- [120]. Pignatelli, D., Carvalho, B. L. C., Palmeiro, A., Barros, A., & Gama, P. (2020). 3 β -HSD deficiency: Insights from 30 years of diagnosis. *Clinical Endocrinology*, 93(6), 661-669. <https://doi.org/10.1111/cen.14367>
- [121]. Oates R. D. (2010). Clinical characterization of 42 infertile men with microdeletions of the Y chromosome. *Fertility and Sterility*, 94(5), 1818-1821.
- [122]. Krausz C., Casamonti E. (2017). Spermatogenic failure and the Y chromosome. *Human Genetics*, 136(5), 637-655. <https://doi.org/10.1007/s00439-017-1793-z>
- [123]. Vogt P. H. (2022). AZF deletions and Y chromosomal haplogroups: history and update based on sequence. *Human Reproduction Update*, 28(3), 221-242.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmac001>
- [124]. Gravholt CH, Chang S, Wallentin M, Fedder J. Klinefelter syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):16. doi:10.1038/s41572-023-00440-3
- [126]. Lejeune H, Roux C, McElreavey K. The Klinefelter syndrome and infertility. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2021;82(3):163-171. doi:10.1016/j.ando.2021.03.003
- [126]. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L, Maggi M. New advances in Klinefelter syndrome and male infertility. *Andrology*. 2021;9(1):64-75. doi:10.1111/andr.12830
- [127]. Aksglaede L, Skakkebaek A, Juul A. Klinefelter syndrome and the testis: from endocrinology to epigenetics. *Horm Res Paediatr*. 2021;95(1):22-30. doi:10.1159/000512703
- [128]. Epigenetics and Male Infertility. *Semin Reprod Med*. 2022;40(1):16-27. doi:10.1055/s-0041-1736403
- [129]. Lin, L., Achermann, J.C. (2008). Disorders of sex development: the molecular landscape. *Nature Reviews Endocrinology*, 4(10): 529-542.
- [130]. Cools, M., Drop, S.L.S., Wolffenbuttel, K.P., et al. (2006). Gonadoblastoma risk in disorders of sex development with Y chromosome material. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(7): 2404-2410.
- [131]. Cools, M., Drop, S.L.S., Wolffenbuttel, K.P., et al. (2006). Gonadoblastoma risk in disorders of sex development with Y chromosome material. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(7): 2404-2410.



Les annexes

Analyse cytogénétique standard : Caryotype sur sang périphérique

1. Principe général

Le caryotypage à partir du sang périphérique permet l'analyse des chromosomes en phase métaphasique à partir des lymphocytes T stimulés par la phytohémagglutinine. Ce protocole vise à obtenir des étalements de métaphases sur lame, en vue d'une étude en bandes R.

2. Prélèvement

Type d'échantillon : Sang total périphérique

Contenant : Tube hépariné (bouchon vert)

Volume requis : 5 mL

Conditions de transport : Acheminé par coursier ou médecin

Conservation pré-analytique : Jusqu'à 15 jours à 4°C

3. Matériel utilisé

Centrifugeuse

Hotte à flux laminaire

Étuve à 37°C

Pipettes automatiques et pasteur

Lames rodées, tubes coniques, portoirs

Pompe à vide

Papier filtre, étiquettes, gants stériles

4. Réactifs principaux

Milieu de culture pour lymphocytes

Colcemid (10 µg/mL)

Thymidine

FdU/Uridine (synchronisation)

Sérum de veau fœtal (choc hypotonique)



Fixateur de Carnoy : Méthanol + acide acétique (3 :1)

5. Protocole technique

a. Mise en culture (J0)

Ajout de 0,5 à 0,7 mL de sang dans 8 mL de milieu de culture dans un tube conique stérile. Incubation à 37°C pendant 72 heures.

b. Synchronisation (J2 – 48h)

Ajout de FdU/Uridine pour bloquer les cellules en phase S et synchroniser la population cellulaire.

c. Relance (J3 – 72h)

Ajout de thymidine pour relancer le cycle cellulaire.

d. Blocage métaphasique (J3 – 76h)

Ajout de colcemid pendant 30 minutes pour bloquer les cellules en métaphase.

e. Choc hypotonique

Traitement au sérum de veau fœtal préchauffé à 37°C pour éclater les cellules et libérer les chromosomes.

f. Fixations successives

g. Trois fixations au Carnoy sont effectuées pour conserver les chromosomes.

h. Étalement des métaphases

Dépôt de la suspension cellulaire sur des lames humides et froides, séchage à température ambiante.

6. Validation et observation

Les lames sont observées au microscope inversé pour évaluer la densité et la qualité des métaphases. Les meilleures sont colorées en bandes R pour l'analyse chromosomique.

7. Archivage

Les culots cellulaires restants sont conservés à -20°C dans des tubes identifiés pour d'éventuelles analyses complémentaires (FISH, PCR...). Les résultats et les échantillons sont enregistrés et archivés conformément aux procédures du laboratoire.



Protocole FISH (Hybridation in situ en fluorescence)

1. Placer les lames dans une solution SSC 1X (dilution 1/10) pendant 2 minutes.
2. Sécher soigneusement les lames à l'air libre.
3. Déposer 5 µL de sonde sur chaque lame et s'assurer d'une bonne diffusion.
4. Recouvrir avec une lamelle en appuyant légèrement sans la faire glisser.
5. Placer les lames dans le Thermobrite, préalablement réglé :
 - 2 minutes à 87 °C (dénaturation),
 - puis 24 heures à 37 °C (hybridation).
6. Retirer les lames du Thermobrite. Enlever délicatement les lamelles, puis :
 - Plonger les lames dans la 1ère solution de lavage à 87 °C (bain-marie) pendant 2 minutes,
 - puis dans la 2e solution de lavage pendant 30 secondes.
7. Sécher les lames soigneusement à l'air libre.
8. Déposer 5 µL de DAPI sur chaque préparation.
9. Recouvrir à nouveau avec une lamelle.
10. Procéder à la lecture au microscope à fluorescence.

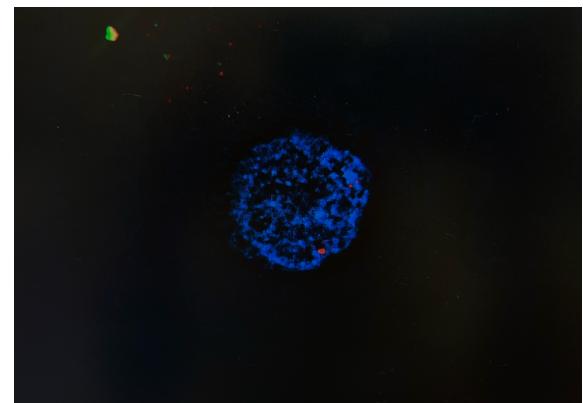


Figure : Caryotype du patiente 46XX /FISH présence de signal rouge correspond le gene SHOX

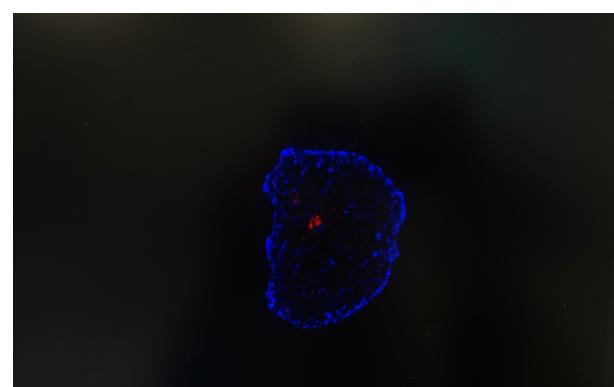


Figure : Caryotype 46XY / FISH présence de signal rouge correspond la region AZFa

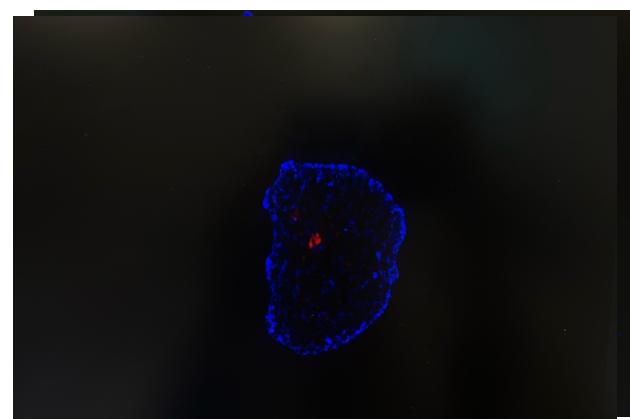


Figure : Caryotype 46XY / FISH présence de signal rouge correspond la region AZFa

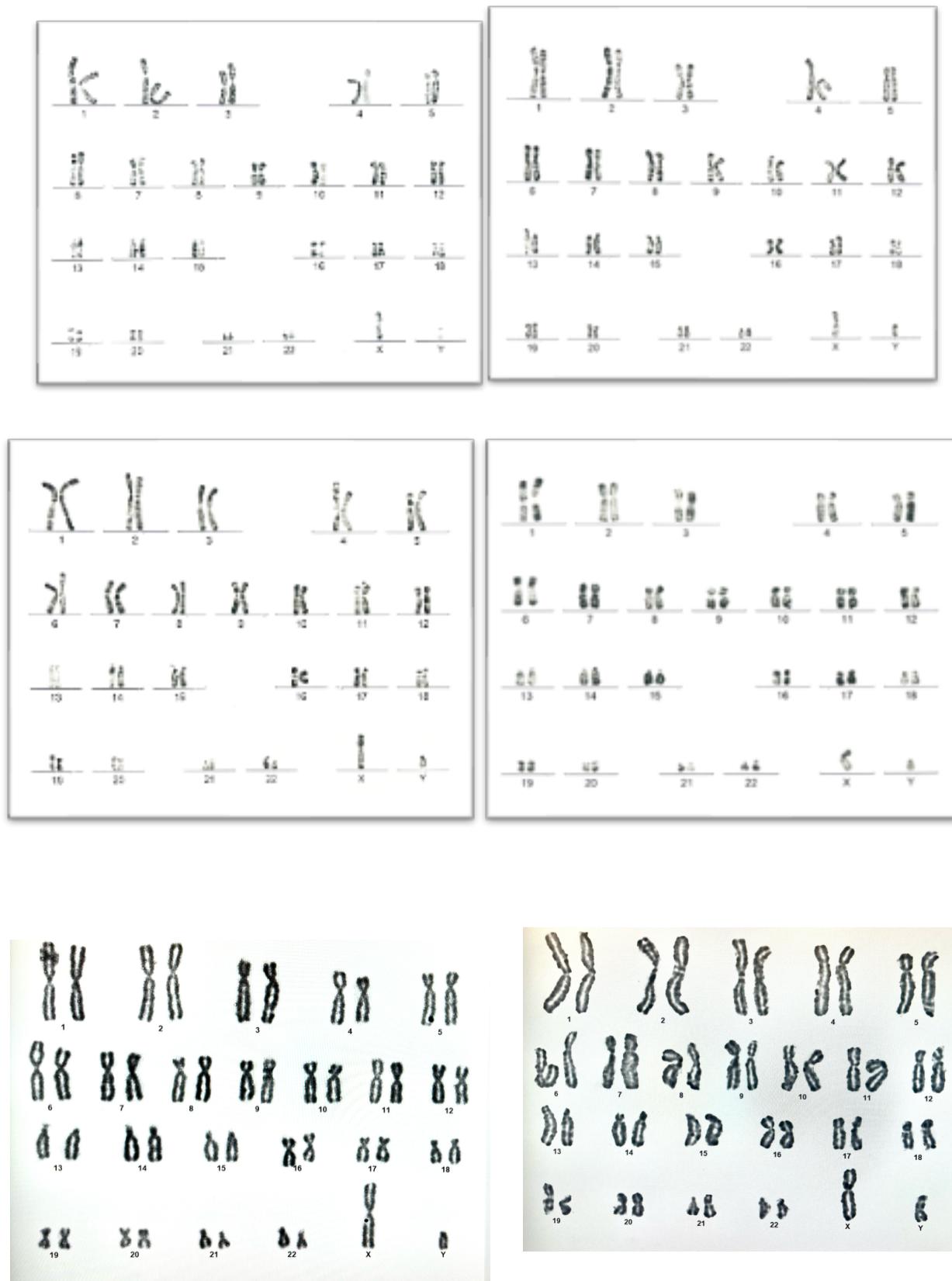


Figure : Profils cytogénétique des patients



Micropipette.



Pipeteur



Microscope optique



Memmert.





Hybridateur



vortex.



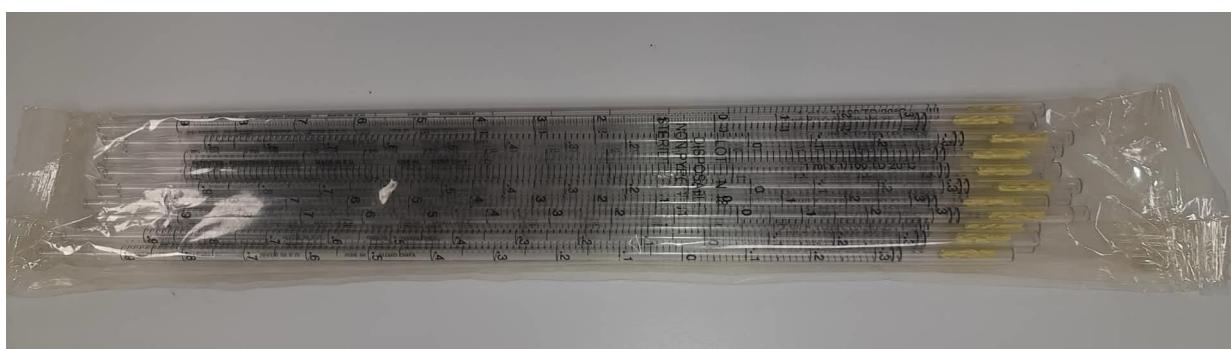
Pompe d'aspiration



Plateau inox.



Collecteur



Pipette sérologique

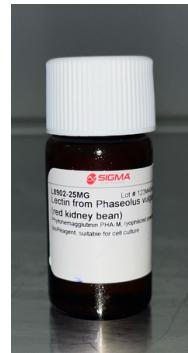


Seringue

Réactifs utilisés dans la préparation des caryotypes lymphocytaires



1.



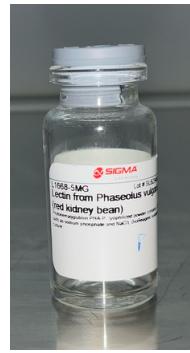
2.



3.



4.



5.

1. PHA-M (Phytohemagglutinin-M) – poudre

- Stimulateur mitotique (origine : haricot rouge)
- Sert à induire la prolifération des lymphocytes.

2. PHA-M (forme liquide)

- Même rôle, utilisé en solution prête à l'emploi.

3. Colcemid Solution (10 µg/mL)

- Agent bloquant la division cellulaire en métaphase.
- Indispensable pour l'obtention de caryotypes exploitables.

4. PHA-M (autre lot ou concentration différente)

- Même rôle, produit du même fournisseur (Sigma-Aldrich).

5. Solution saline stérile (NaCl ou PBS)

- Utilisée pour le rinçage ou la dilution lors du protocole.



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université de Blida-1

Faculté des Sciences de la Nature et de la vie

Département de biologie



Mémoire de fin d'étude

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Option : Biologie et physiologie de la reproduction.

Thème

**Étude cytogénétique des aberrations chromosomiques associées
à l'ambiguïté sexuelle (Caryotype et FISH) et éventuel impact
épigénétique**

Présenté par :

- MEFTI Rihab. • OULD METIDJI Feriel

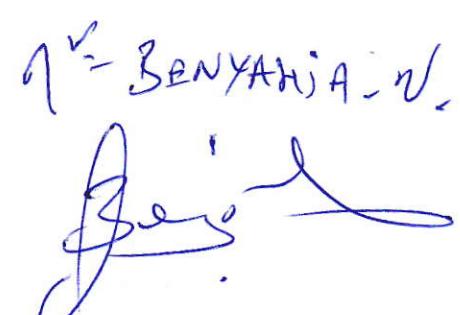
Soutenu devant le jury:

Présidente : **BENAZOUZ.F.** **MCA.** Université de Saad dahlab

Examinateur : **BENYAHIA.N.** **MAA.** Université de Saad dahlab

Encadrant : **BESSAAD.A.** **MCA.** Université de Saad dahlab

Co-promotrice : **CHAALA.Y.** **Docteur.** Hôpital Militaire Mère-Enfant



Année Académique : 2024/2025