

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

**Aberration chromosomique et apport de la
moléculaire dans les ambiguïtés sexuelles.**

Présenté par :

KHEGAR Yousra.

REMINI Amina.

Soutenu devant le jury :

Présidente : **BENAZOUZ.F**

M.C.A.

Université de Saad dahlab

Examinatrice : **ZATRA.Y**

M.C.A.

Université de Saad dahlab

Encadreur : **BESSAAD.A**

M.C.B.

Université de Saad dahlab

Co- promoteur : **OUAHID.S**

Professeur.

Hôpital Bainam

Année Académique : 2020/2021

Remerciements

Avant tout, nous remercions **ALLAH** le tout puissant de nous avoir donné la santé, la patience, le courage et la volonté pour réaliser ce travail.

Nous remercions très vivement les membres du jury :

Mme Benazouz F., maître conférence A à la faculté des sciences de la nature, université Saad Dahlab, Blida-1, qui nous a fait l'honneur d'avoir bien voulu présider le jury.

Mme Zatra Y., maître conférence A à la faculté des sciences et de la nature, université Saad Dahlab, Blida-1, d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Nos remerciements s'adressent à nos encadrateurs, Co-responsables de ce Master, professeur **Ouahid Safia** chef d'unité de consultation à l'Hôpital Bologhine et l'enseignant **Bessaad Amine**, maître de conférences à l'Université Saad Dahlab Blida, pour avoir accepté de diriger ce travail. Leurs soutiens, leurs compétences et leurs clairvoyances ont été d'une aide inestimable et précieux conseils.

Une pensée particulière pour tous nos chers collègues de la promotion, avec qui on a partagé des années pleines de beaux souvenirs. Nous souhaitons pour eux une bonne continuation dans le cursus scientifique et la vie professionnelle.

Merci à tous.

Dédicace

A nos chers parents, [**Abdelmalek et Haoua**] et [**Mohand Ameziane et Saliha**] pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de nos études,

A nos chères sœurs, pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,

A nos chers frères, pour leurs appuis et leurs encouragements,

A nos belles sœurs, pour leurs soutiens tout au long de nos études,

A toute notre famille pour leur soutien tout au long de notre parcours universitaire,

A notre cher ami **Fares**, pour sa présence et son aide,

A nos ami(e)s, pour avoir été à nos côtés et leur soutien moral,

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible,

Merci d'être toujours là pour nous.

Amina et Yousra.

Liste des figures

Figure 1 : Dessin représentant les organes génitaux externes féminins.	4
Figure 2: Dessin représentant l'anatomie de l'hymen.	4
Figure 3: Dessin représentant les organes génitaux internes féminins.	6
Figure 4: Schéma montrant les organes génitaux masculins.	8
Figure 5: Schéma montrant le développement des organes génitaux internes, féminin et masculin a l'état fœtal. [6].....	9
Figure 6: Schéma montrant le développement des organes génitaux externes, chez l'humain. [7].....	10
Figure 7: schéma montrant la stéroïdogénese chez la femme . [47].	12
Figure 8: Schéma montrant la structure d'un chromosome. [10]	13
Figure 9 : Schéma montrant les gènes présents sur le chromosome X et Y. [16].....	14
Figure 10: Caryotype masculin normal en bandes G (46 XY). [9].....	14
Figure 11: Caryotype féminin normal en bandes G (46 XX). [9].....	15
Figure 12: Schéma montrant les anomalies du nombre. [9]	16
Figure 13: Schéma montrant les anomalies de structure. [9]	17
Figure 14: (a) Schémas montrent la voie simplifiée du développement des gonades. [15]	19
Figure 15: (b) Schémas montrent la voie simplifiée du développement de la différenciation des organes génitaux. [15].....	19
Figure 16: Schéma simplifié du déficit en 21 hydroxylase. [7].....	23
Figure 17: Schéma montrant les mutations ponctuelles, et leurs positions, du gène CYP21A25. [18] .	24
Figure 18: Schéma simplifié du déficit en 11 β hydroxylase. [7].....	25
Figure 19 : Schéma montrant le changement d'acide aminé sous la protéine de la 11 β hydroxylase (CYP11B1). [28]	25
Figure 20: Schéma simplifié du déficit en 3 β HSD. [7].....	26
Figure 21 : Organigramme permettant une vue globale du nombre de cas par classe d'ADS.	38
Figure 22: Histogramme montrant les circonstances de diagnostic lors de la première consultation. ...	39
Figure 23: Histogramme montrant les différents âges de diagnostic.	40
Figure 24: Histogramme montrant le nombre de sexe déclaré chez les filles et les garçons.	41
Figure 25: Histogramme montrant le nombre de cas issu d'un mariage consanguin.....	42
Figure 26: Graphique secteur montrant le nombre de caryotype réaliser.....	44
Figure 27: Graphique secteur montrant le nombre de caryotype 46XX réalisé.....	44
Figure 28: Graphique secteur montrant le nombre de caryotype 46XY réalisé.....	45
Figure 29: (a) Histogramme représentant les classes d'ADS.....	46
Figure 30: (b) Graphique secteur montrant les classes d'ADS.	46
Figure 31: Histogramme montrant le nombre des types de PHF.....	47
Figure 32: histogramme montrant le nombre de cas des différents types de PHM.	48
Figure 33: Histogramme montrant le nombre de cas par wilayas.....	49
Figure 34: Histogramme présentant les antécédents dans la famille.	50
Figure 35: Graphique secteur montrant le niveau socio-économique retrouvé chez les différents cas..	51
Figure 36: (b) : Vue rapprochée avec écartement des deux lèvres montrant l'échec de la chirurgie.....	52
Figure 37: (a) patiente 46XX présente une HSC avec déficit en 21 OH vue éloignée.	52

LISTE DES ABREVIATIONS

11 β OH : 11 β hydroxylase

17 OHP : 17 hydroxy progestérone

21-OH : 21 hydroxylase

3 β HSD : 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase

AC : âge chronologique

ACTH : hormone adrenocorticotropique

ADS : anomalie de différenciation du sexe

AO : âge osseux

CYP 17 : gène de la 17 α hydroxylase

CYP11B2 : gène de la 11 β hydroxystéroïdes déshydrogénase

CYP21 : gène de la 21 hydroxylase

DHA : déshydratation aigue

DOC : désoxycorticostérone

FSH : follicule stimulating hormone

HC : hypertrophie clitoridienne

HCS : hyperplasie congénitale des surrénales

HG : hypo gonadisme

HSHC : hémisuccinate d'hydrocortisone

HTA : hypertension artérielle

K+ : Potassium

LH : hormone lutéale

NA+ : Sodium

NSE : niveau socio-économique

OGE : organes génitaux externe

OGI : organes génitaux interne

PHF : Pseudo hermaphrodisme féminin

PHM : Pseudo hermaphrodisme masculin

RSP : retard staturo-pondér

DHT : Dihydrotestostestérone.

Liste des tableaux

Tableau 1 : les gènes détermination sexuelle.....	18
Tableau 2 : la classification des PHF selon Prader.....	21
Tableau 3 : classification des PHM selon Prader.....	29
Tableau 4 : âge de diagnostic.....	40
Tableau 5 : répartition selon l'origine géographique.....	49

Glossaire

Ambiguïté sexuelle : L'ambiguïté sexuelle est définie cliniquement par l'observation d'organes génitaux externes anormaux. Une telle constatation à la naissance suppose de déclarer l'enfant de sexe indéterminé. Les anomalies se divisent cliniquement en (PHF, PHM, HV).

Pseudohermaphrodisme féminin : (sujets génétiquement féminins) est, en général, d'origine endocrinienne, le fœtus ayant été anormalement imprégné par des androgènes ou une origine maternelle.

Pseudohermaphrodisme masculin (sujets génétiquement masculins) peut être dû soit à une anomalie précoce de la fonction testiculaire avec défaut de sécrétion des hormones masculines, soit à une insensibilité aux androgènes par manque des récepteurs cellulaires spécifiques ou par absence enzymatique.

L'hermaphrodisme vrai : est souvent caractérisé par la présence d'un ovotestis, une gonade ayant à la fois les caractéristiques d'un ovaire et d'un testicule.

Caryotype : est une technique qui permet l'étude des chromosomes d'un individu. Cette technique permet d'obtenir une image, en microscopie optique.

Virilisation : correspond au développement exagéré de caractères masculins, généralement chez les femmes, souvent dû à la surproduction d'androgènes par les glandes surrénales.

Hyperplasie congénitale des surrénales regroupe des maladies autosomiques récessives dues à une carence d'une ou plusieurs enzymes nécessaires à la synthèse par la glande surrénale du cortisol, de l'aldostérone, et des stéroïdes sexuels.

Résumé

Introduction

Les anomalies de la différenciation sexuelle correspondent aux anomalies, congénitales chromosomiques, gonadiques ou anatomiques, du développement sexuel. Le pseudo hermaphrodisme féminin est la classe la plus fréquente. Au cours de ce travail nous avons cherché à décrire le profil épidémiologique clinique para clinique évolutif et thérapeutique des patients suivis pour ADS.

Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective, est une analyse descriptive des anomalies de développement sexuel chez les individus atteints. Elle concerne 56 cas d'anomalie de différenciation sexuelle (colligés par le service d'endocrinologie de l'hôpital Ibn ziri BAINEM).

RÉSULTATS

Nous avons constaté que l'âge de diagnostic est variable dans notre série, allant de la naissance à 40 ans. Le motif de consultation était dominé par un syndrome de perte de sel. La consanguinité des parents était rapportée chez 78% de nos patients. Au terme des examens para cliniques, le diagnostic d'ADS a représenté

- 75% des cas d'hyperplasie congénitale des surrénales dont le déficit en 21

hydroxylase est le plus fréquent (95%)

- 23% de pseudo hermaphrodisme masculin où dysgénésie gonadique était impliquée dans 54% des cas.

2% hermaphrodisme vrai.

Conclusion

Notre travail confirme la complexité de l'ADS et note fortement l'intérêt d'un examen génétique (caryotype) et d'une prise en charge multidisciplinaire de toute forme d'ambiguïté sexuelle afin de permettre une orientation correcte tant sur le plan de déclaration du sexe que celui du traitement qui en dépend.

***Mots clés :** anomalie de différenciation sexuelle, pseudo hermaphrodisme, hermaphrodisme vrai, hyperplasie congénital des surrénales, ambiguïté sexuelle, caryotype.*

Abstract

Introduction

The anomalies of sexual differentiation correspond to congenital chromosomal, gonadal or anatomical anomalies of sexual development. Female pseudo hermaphroditism is the most frequent class. In this work we have tried to describe the clinical epidemiological profile, the evolution and the treatment of the patients followed for ADS.

Material and method

This retrospective study is a descriptive analysis of the abnormalities of sexual development in affected individuals. It concerns 56 cases of sexual differentiation anomaly (collected by the endocrinology department of Ibn Ziri BAINEM hospital).

RESULTS

We found that the age of diagnosis is variable in our series, ranging from birth to 40 years. The reason for consultation was dominated by a salt loss syndrome.

Consanguinity of parents was reported in 78% of our patients. At the end of the para-clinical examinations, the diagnosis of ADS represented

- 75% of the cases of congenital adrenal hyperplasia with 21 hydroxylase deficiency being the most frequent (95%)

- 23% of pseudo male hermaphroditism where gonadal dysgenesis was involved in 54% of cases.

- 2% true hermaphroditism.

Conclusion

Our work confirms the complexity of ADS and strongly notes the interest of a genetic examination (karyotype) and a multidisciplinary management of any form of sexual ambiguity in order to allow a correct orientation as well as the declaration of the sex and the treatment which depends on it.

Key words: *anomaly of sexual differentiation, pseudo hermaphroditism, true hermaphroditism, congenital adrenal hyperplasia, sexual ambiguity, karyotype.*

ملخص

مقدمة

الشذوذ في التمايز الجنسي يتوافق مع الشذوذ ، الكروموسومات الخلقية ، الغدد التناسلية أو التشريحية للنمو الجنسي. الخنوثة الزائفة الأنثوية هي الطبقة الأكثر شيوعاً. سعينا خلال هذا العمل إلى وصف المظهر الوبائي ADS. السريري السريري والمتطور والعلاجي للمرضى المتبعين من أجل

المواد وطريقة

هذه الدراسة بأثر رجعي هي تحليل وصفي للشذوذ في التطور الجنسي لدى الأفراد المصابين. وتتعلق 56 حالة من حالات الشذوذ في التمايز الجنسي (تم جمعها من قبل قسم الغدد الصماء في مستشفى ابن زيري باينم)

النتائج

وجدنا أن عمر التشخيص اختلف في سلسلتنا ، إذ تراوح من الولادة إلى 40 عامًا. سيطرت متلازمة فقدان الملح على سبب الاستشارة. تم الإبلاغ عن قرابة الوالدين في 78 ٪ من مرضانا. في نهاية الفحوصات السريرية ، تم ADS تمثيل تشخيص

(95٪) من حالات تضخم الغدة الكظرية الخلقى منها 21 نقص هيدروكسيلاز هو الأكثر شيوعاً 75٪ - من حالات الخنوثة الزائفة للذكور حيث كان خلل تكوين الغدد التناسلية متورطاً في 54٪ من الحالات 23٪ - خنوثة حقيقية 2٪

استنتاج

ويلاحظ بقوة الاهتمام بالفحص الجيني (النمط النووي) والإدارة المتعددة ADS يؤكد عملنا مدى تعقيد التخصصات لأي شكل من أشكال الغموض الجنسي من أجل السماح بالتوجه الصحيح من حيث الإعلان. الجنس أكثر من العلاج الذي يعتمد عليه

الكلمات المفتاحية: شذوذ التمايز الجنسي ، الخنوثة الكاذبة ، الخنوثة الحقيقية ، تضخم الغدة الكظرية الخلقى ، الغموض الجنسي ، النمط النووي

Sommaire

Bibliographie

I.Introduction	1
II. Anatomie des deux appareils génitaux	3
II.1. Appareil génital féminin	3
II.1.1. organes génitaux externes féminins.....	3
II.1.2. Organes génitaux internes féminins	5
II.2. Appareil génital masculin	6
II.2.1. organes génitaux externes masculins	6
II.2.2. Organes génitaux internes masculins	7
III. Glandes surrénales	11
III.1. Généralités	11
III.1.1. les cellules corticale ou interrénale	11
III.1.2 Les cellules médullaires ou chromaffine	11
III.2. Biosynthèse des stéroïdes dans la surrénales	11
III.2.1. Les glucocorticoïdes (cortisol - corticostérone)	11
III.2.2. Les mineralocorticoïde (aldostérone desoxycorticostérone doc).....	11
III.2.3. les androgènes dehydroepiandrosterone (DHEA) et Δ 4 androstenedione.....	11
IV. Structure et organisation du chromosome	12
IV .1. Les chromosomes sexuels	13
V. Différenciation sexuelle X et Y	13
V.1. Formule chromosomique	14
VI. Anomalies chromosomiques	15
VI.1- Anomalies de nombre	15
VI .2- Anomalies de structure	16
VII. Gènes de détermination sexuelle	18
VIII. Anomalies de la différenciation sexuelle	20
VIII.1. Généralités	20
VIII.2. Classification des anomalies du développement sexuel	20
VIII.2.1. Anomalies de la différenciation sexuel XX. (Le pseudo hermaphrodisme féminin(PHF))	20

VIII.2.1.1. Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS)	23
VIII.2.1.1.1. Déficit en 21-hydroxylase	23
VIII.2.1.1.2. Déficit en 11-hydroxylase	24
VIII.2.1.1.3. Bloc en 3-hydroxystéroïde déshydrogénase	26
VIII.2.1.1.4. Bloc en 17- α -hydroxylase	27
VIII.2.1.1.5. Bloc en STAR	27
VIII.2.1.1.6. Bloc en P450 oxydoréductase	28
VIII.2.2. Anomalie de la différenciation sexuelle (XX). (Pseudo hermaphrodisme masculin(PHM))	28
VIII.2.2.1. Insensibilité aux androgènes	30
VIII.2.2.2. Défauts de biosynthèse de la testostérone	31
VIII.2.2.3. Dysgénésies gonadiques 46, XY	32
VIII.2.2.4. Dysgénésies gonadiques mixtes 45XX/46XY	32
VIII.2.2.5. Déficit en 5 alphas réductase	32
VIII.2.3. Hermaphrodisme vrai	33
Patients et méthodes	35
Résultats	38
Discussion	52
Conclusion	61
Références bibliographique	64

Introduction

I. Introduction

La différenciation des organes sexuels est liée aux chromosomes sexuels.

Chromosomes X et Y chez l'homme, 2 chromosomes X chez la femme. Pendant la vie embryonnaire, le chromosome Y commande la différenciation masculine, en absence de laquelle, la différenciation suit son cours vers un déterminisme féminin.

Les organes génitaux internes, épидидyme et canal déférent chez l'homme, trompes utérines et utérus chez la femme, dérivent de structures embryonnaires communes : les canaux de Wolff à l'origine des voies sexuelles masculines et les canaux de Muller à l'origine des voies sexuelles féminines. La testostérone, principale hormone masculine synthétisée par le testicule, développe les canaux de Wolff et inhibe celui des canaux de Muller à l'aide d'hormones anti mullerienne et favorise la dégénérescence du canal de Müller. En l'absence de testostérone, le développement des canaux de Muller se réalise.

Les organes génitaux externes (OGE) apparaissent vers la 15e semaine de gestation. L'action des hormones mâles conduit à l'apparition d'OGE de type masculin. L'absence de testostérone entraîne l'apparition d'OGE de type féminin. [1]

Bibliographie

II. Anatomie des deux appareils génitaux

II.1. Appareil génital féminin :

Il est formé d'organes génitaux externes et d'organes génitaux internes. Les seins sont généralement considérés comme appartenant à l'appareil génital féminin. [2]

II.1.1. organes génitaux externes féminins :

La vulve correspond à l'ensemble des organes génitaux féminins externes.

Elle s'étend du pubis à l'anus et comprend : (**voir figure 01**)

- **Grandes lèvres** : sont deux replis de peau situés de chaque côté de la fente vulvaire, et qui recouvrent la zone qui s'étend entre le vagin et l'anus. Elles sont recouvertes de poils pubiens dès la puberté, les grandes lèvres entourent les autres organes génitaux externes comme le clitoris ou les petites lèvres pour les cacher et les protéger.
- **Petites lèvres** : sont également des petits replis de peau cachés par les grandes lèvres. Cependant, à l'inverse de celles-ci, elles n'ont pas de poils. Elles protègent l'entrée du vagin. Durant le rapport sexuel, les petites lèvres se gonflent et activent les sécrétions vaginales. Elles s'imprègnent alors d'un liquide lubrifiant qui facilite la pénétration.
- **Clitoris** : est un organe situé en haut des petites lèvres. C'est un organe très sensible doté de nombreuses terminaisons nerveuses, ce qui le rend particulièrement sensible à l'excitation sexuelle et au plaisir.
- **Méat urinaire** : est l'orifice par où l'urine est évacuée.
- **Hymen** : est une fine membrane qui ferme partiellement l'entrée du vagin. Le passage laissé ouvert permet aux règles de s'écouler. Cette membrane est souvent rompue lors du premier rapport sexuel ou de la première insertion d'un tampon. [2] (**voir figure 02**)

Bibliographie

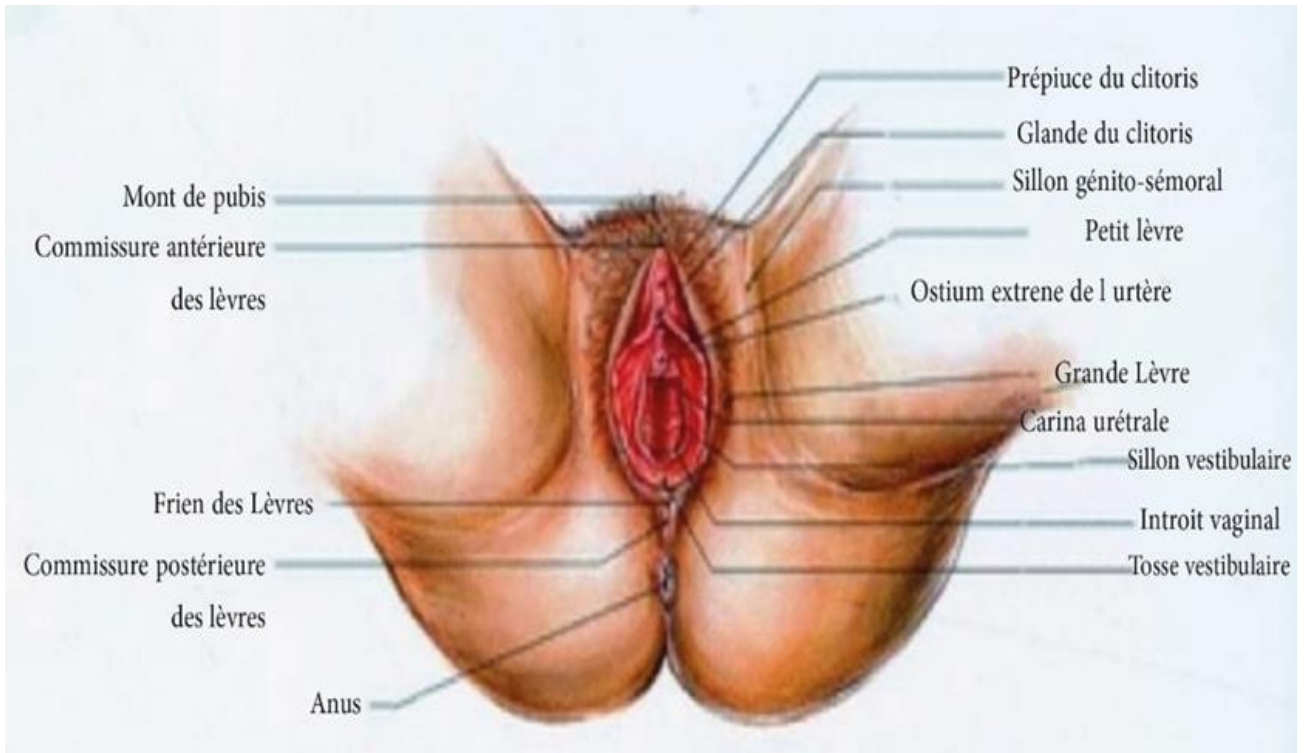


Figure 1 : Dessin représentant les organes génitaux externes féminins.

[Atlas d'anatomie humaine De Frank H. Netter]

Labial

Annulaire

Cribiforme



Figure 2: Dessin représentant l'anatomie de l'hymen.

[Atlas d'anatomie humaine De Frank H. Netter]

II.1.2. Organes génitaux internes féminins

- **Vagin** [3] est un canal musculaire d'environ 8 cm situé entre la vulve et le col de l'utérus. C'est la voie de passage pour les menstruations, les sécrétions vaginales, Il a une capacité extensible et élastique qui lui permet de faciliter les rapports sexuels et le passage d'un bébé lors d'un accouchement. [2]
- **Col de l'utérus** [3] est un couloir qui relie le vagin et l'utérus. Il sécrète une glaire que l'on appelle la glaire cervicale qui nettoie le vagin et facilite la montée des spermatozoïdes vers l'utérus. [2]
- **Utérus** [3] est une sorte de poche en forme de poire située entre la vessie et le gros intestin. Il protège, nourrit et abrite l'ovule fécondé. L'utérus, est tapissé d'une muqueuse souple que l'on appelle l'endomètre. Lorsqu'il n'y a pas fécondation, l'utérus évacue l'ovule et le surplus de muqueuse. Ce surplus, ce sont les règles. Il possède également une certaine élasticité qui lui permet de se contracter où se détendre. Ce phénomène facilite l'expulsion du bébé à la fin de la grossesse. [2]
- **Ovaires** [3] sont deux glandes en forme d'amande situées aux extrémités des trompes de Fallope, c'est-à-dire au niveau de l'abdomen dans le bassin. Les ovaires fabriquent chaque mois un ovule et produisent des hormones sexuelles (œstrogènes et la progestérone) nécessaires au développement de l'organisme féminin. Ces hormones participent notamment au processus du développement des seins, des poils, soit les caractères sexuels se condensent. Les ovaires sont l'équivalent des testicules chez les hommes. [2]
- **Trompes de Fallope** [3] sont de petits conduits membraneux qui relient les ovaires à l'utérus. [2] (**voir figure 03**)

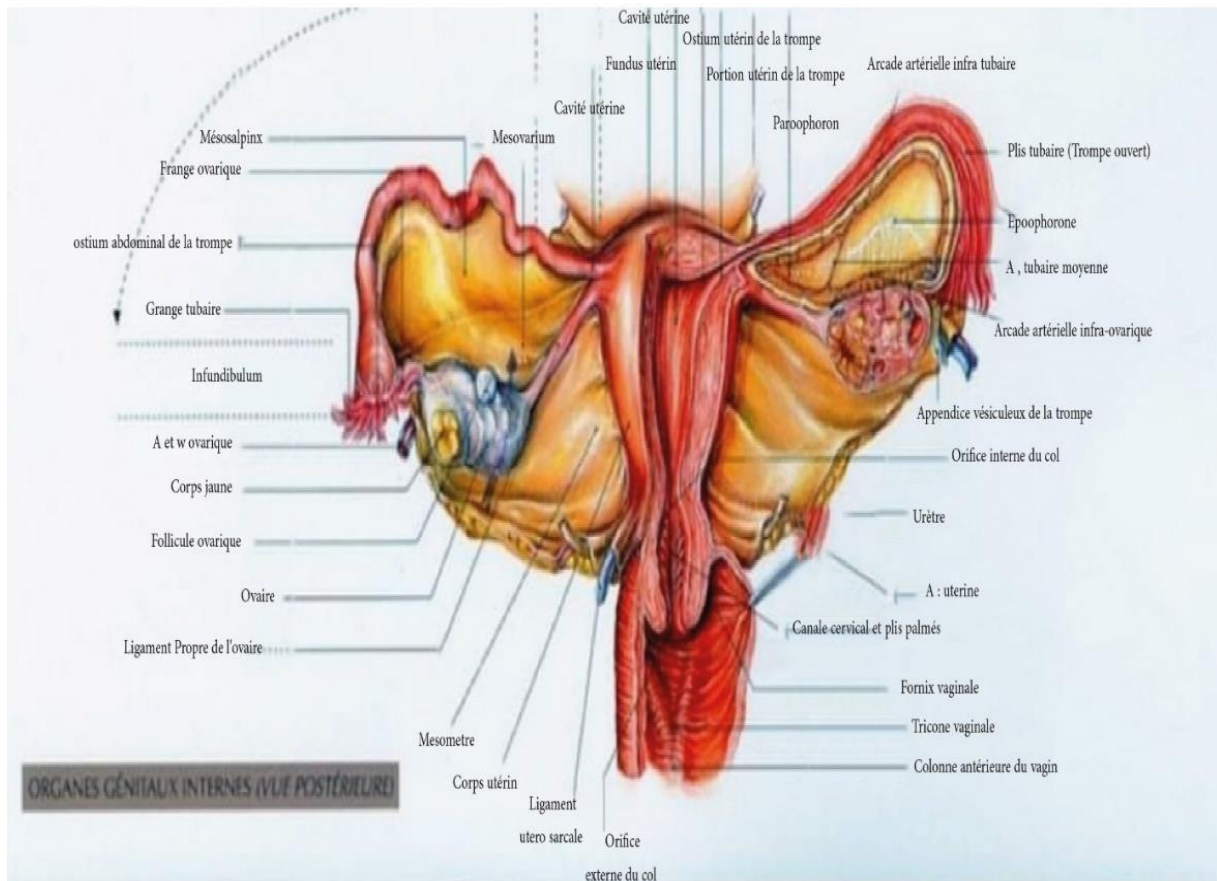


Figure 3: Dessin représentant les organes génitaux internes féminins.

[Atlas d'anatomie humaine De Frank H. Netter]

II.2. Appareil génital masculin

Il est conçu pour que l'homme puisse procréer, tout comme ceux de la femme, nous pouvons le classer en deux catégories :

- Les organes génitaux internes : ils se situent à l'intérieur du corps
- Les organes génitaux externes : sont ceux qui sont visibles [2]

II.2.1. organes génitaux externes masculins :

Les organes génitaux externes s'étendent des testicules à la verge (ou pénis) et comprennent :

- **Le scrotum**, en dessous de la verge et divisé en deux parties :
 - Les bourses qui contiennent les testicules. [2]

Bibliographie

- Les testicules (ou gonades mâles), [3] sécrètent des hormones mâles ou androgènes, dont la testostérone qui contribue au développement des organes génitaux. Ils élaborent également les spermatozoïdes.
- **L'épididyme**, qui mesurerait près de 6 mètres déroulé, est situé à l'arrière du testicule. Il reçoit les spermatozoïdes que ce dernier lui envoie et les redirige vers le canal déférent.
- **Le canal déférent** est un fin conduit dont la partie extra-abdominale est incluse dans le cordon spermatique. Il pénètre dans l'abdomen à travers l'orifice inguinal jusqu'au canal éjaculateur, à l'entrée de la prostate. Son rôle est de transporter les spermatozoïdes vers les organes internes, puis vers la verge.
- **La verge**, ou pénis est lui-même constitué de :
 - **L'urètre**, conduit véhiculant l'urine lors de la miction et le sperme lors de l'éjaculation.
 - **Un corps spongieux**, entoure l'urètre.
 - **Les corps caverneux**, deux organes érectiles, flaccides à l'état de repos, qui deviennent rigides à l'érection grâce à l'afflux de sang.
- **Le pénis** se termine par le gland, une partie renflée recouverte par un fourreau de peau, appelée prépuce. [2]

II.2.2. Organes génitaux internes masculins

Glandes annexes :

- **Les vésicules séminales**, [3] sont situées dans la partie terminale des canaux déférents, sont deux poches se trouvant à l'arrière de la prostate et de la vessie. Elles fabriquent un plasma séminal visqueux et alcalin qui va constituer le sperme, avec les sécrétions prostatiques et les spermatozoïdes.
- **La prostate** est une glande positionnée sous le col vésical et qui entoure l'urètre. Elle participe à l'élaboration du sperme.
- **Les glandes de Cowper**, [3] également appelées glandes bulbo-urétrales, situées sous la prostate, produisent une sécrétion épaisse appelée liquide pré-éjaculatoire, qui nettoie l'urètre juste avant l'éjaculation. [2]

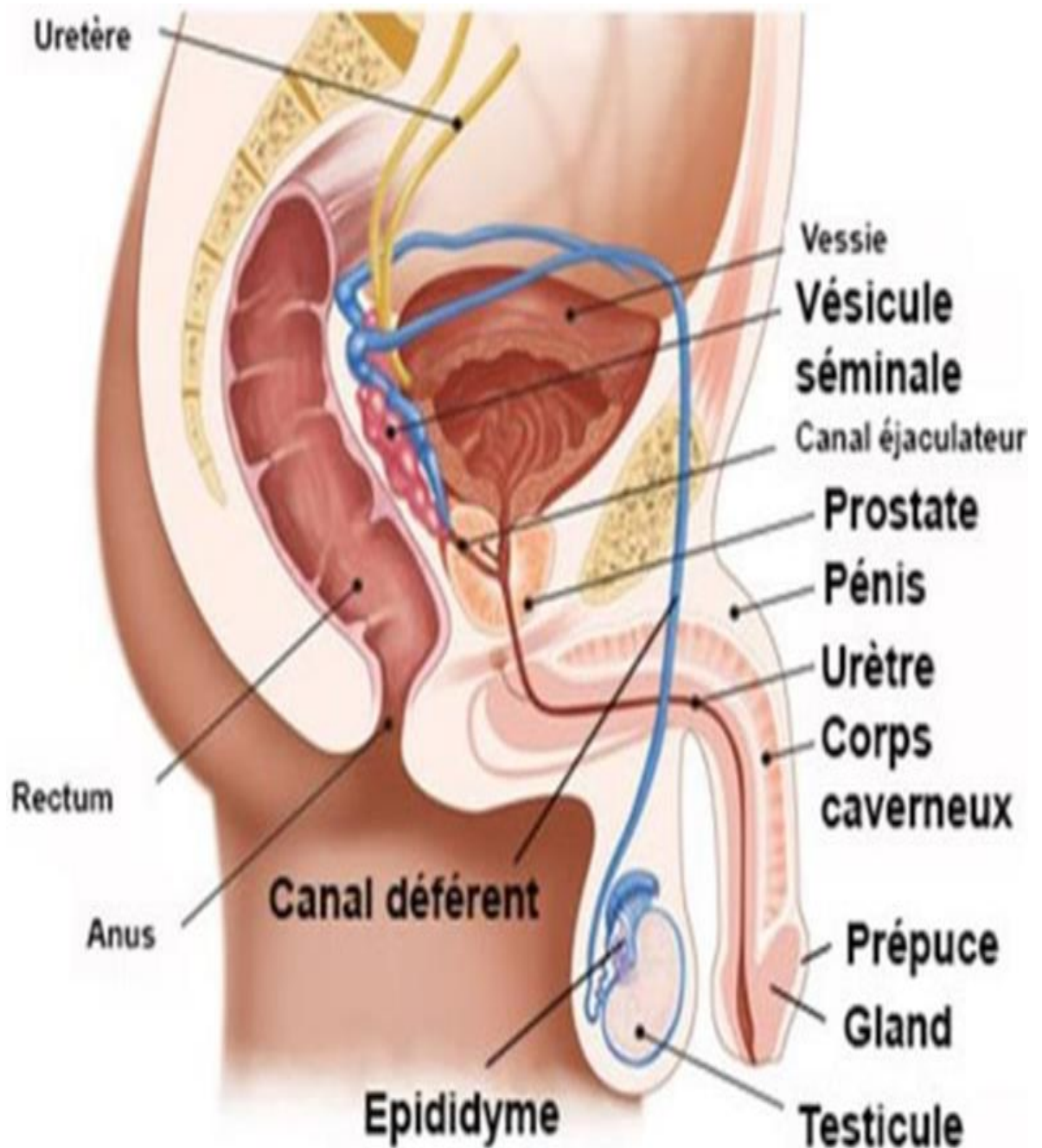


Figure 4: Schéma montrant les organes génitaux masculins.

[Atlas d'anatomie humaine De Frank H. Netter]

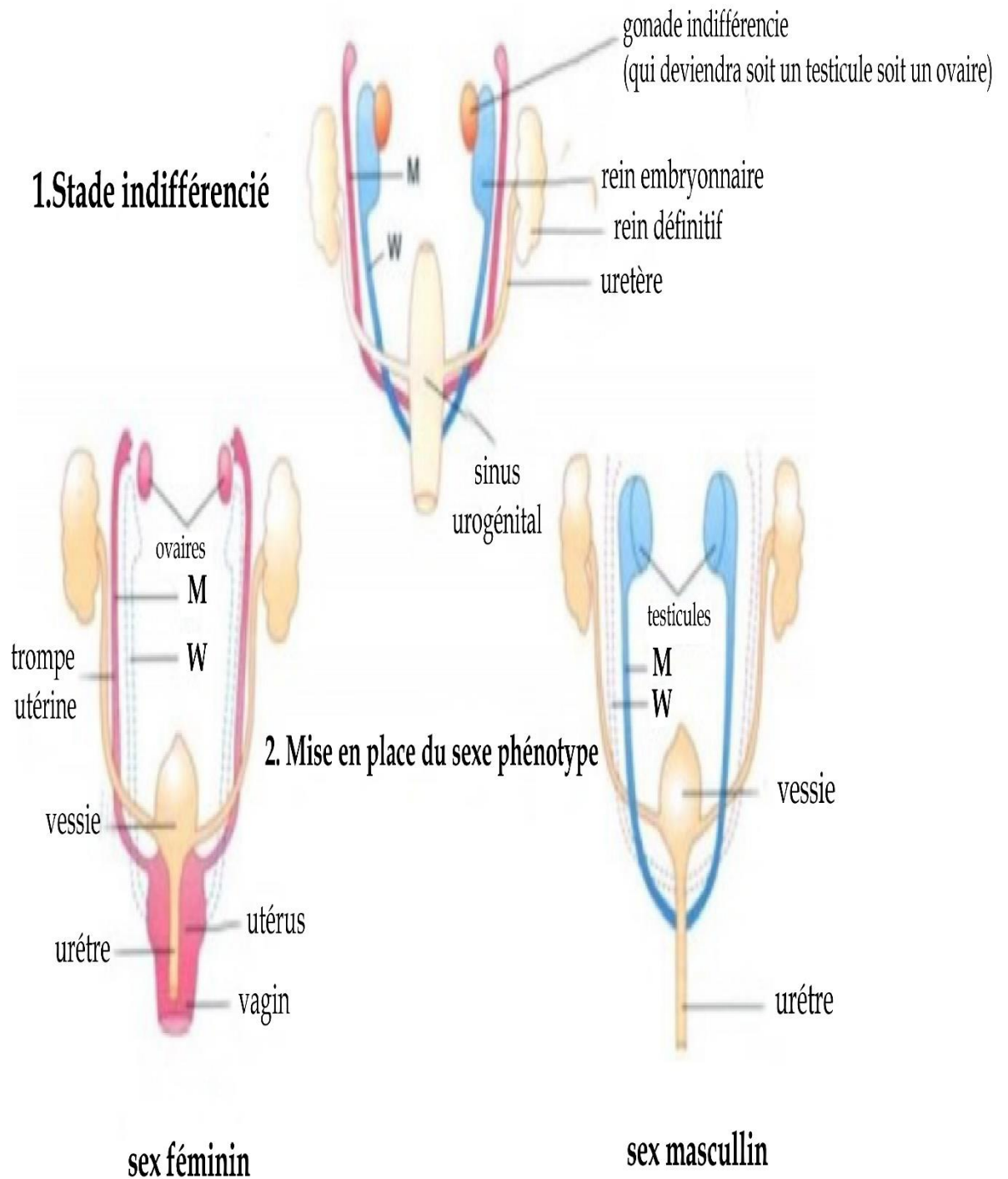
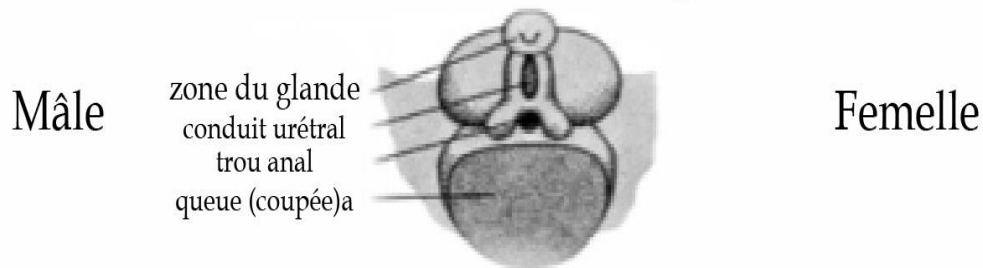


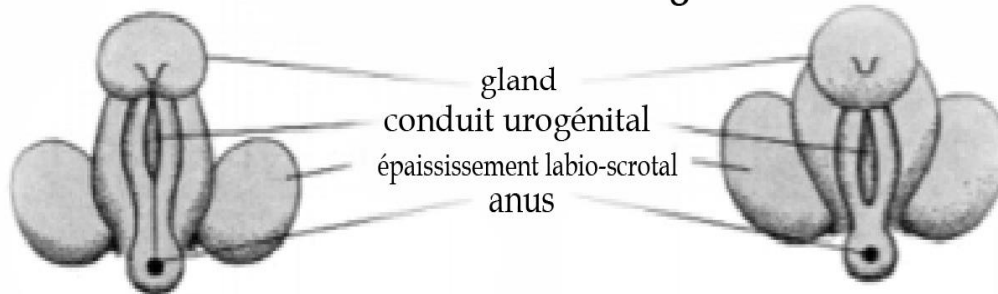
Figure 5: Schéma montrant le développement des organes génitaux internes, féminin et masculin à l'état fœtal. [6]

Développement des Organes sexuels mâles et femelles

A. 2^{ème} a 3^{ème} mois de grossesse



B. 3^{ème} a 4^{ème} mois de grossesse



C. complètement développée

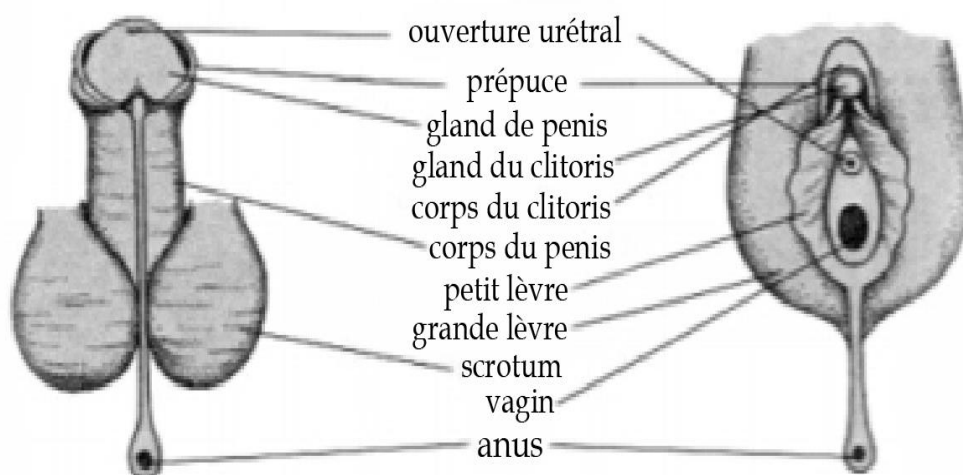


Figure 6: Schéma montrant le développement des organes génitaux externes, chez l'humain. [7]

III. Glandes surrénales

III.1. Généralités :

Elles constituent deux glandes situées au-dessus des reins chez les mammifères et pèsent chacun de 4 à 6 g chez l'homme.

Les glandes surrénales sont composées de deux parties bien distinctes du triple point de vue embryologique histologique et physiologique. [3]

- **III.1.1. les cellules corticales ou interrénales :**

Elles sont d'origine mésodermique et proviennent de l'épithélium cœlomique, au voisinage du corps de Wolff entre l'épithélium germinale et la racine dorsale du mésentère. Ces cellules se différencient chez l'homme au 25^e jour de gestation. [3]

- **III.1.2 Les cellules médullaires ou chromaffines :**

Elles sont d'origine nerveuse Neuractodermique. Elles constituent une évolution particulière par l'acquisition de propriétés sécrétrices de neurones post ganglionnaires. [3]

III.2. Biosynthèse des stéroïdes dans la surrénales :

Les 3 zones du cortex surrénalien produisent chacune un type d'hormone stéroïde :

- **III.2.1. Les glucocorticoïdes (cortisol - corticostérone) :** dans la zone fasciculée. Leurs récepteurs sont présents dans presque toutes les cellules et agit sur le métabolisme glucidique, métabolisme protéique, les dérivés mésodermiques et le pouvoir délimitation de l'eau ingérée.
- **III.2.2. Les mineralocorticoïde (aldostérone desoxycorticostérone doc) :** la zone glomérulaire. Contrôle les échanges entre le Na^+ et K^+ et provoque une rétention sodique et une mobilisation du potassium et elle entraîne une alcalose extracellulaire.
- **III.2.3. les androgènes dehydroepiandrosterone (DHEA) et Δ^4 androstenedione :** essentiellement dans la zone réticulée. Elles ont un effet, virilisant et stimulent l'anabolisme protidique. [3]

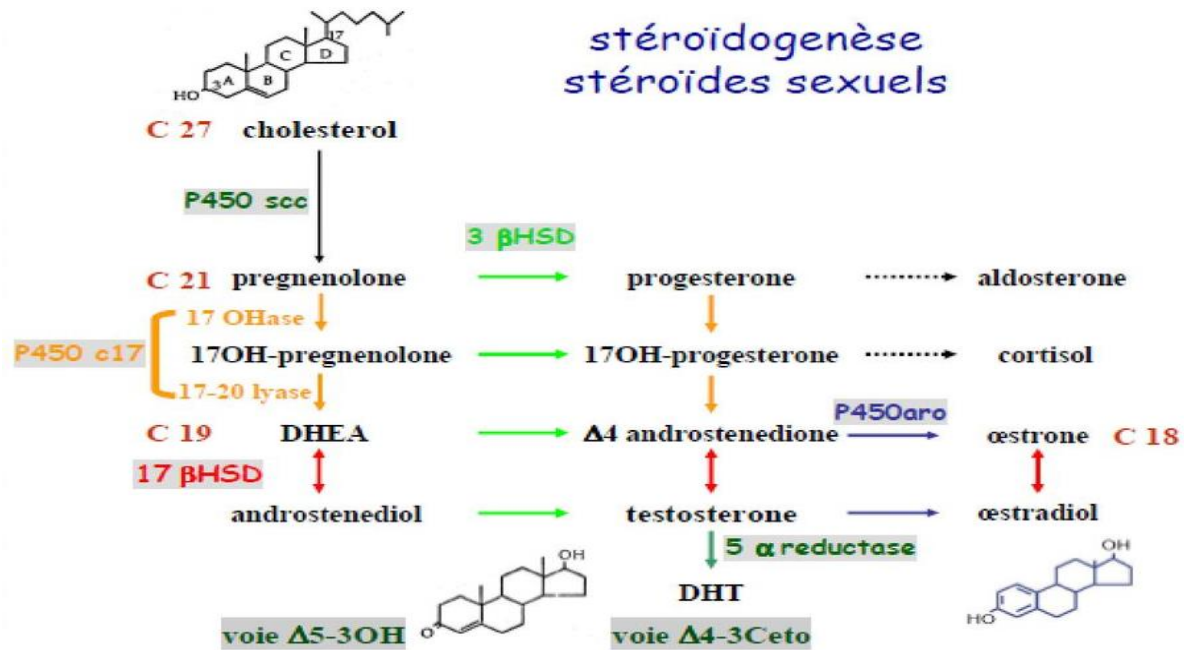


Figure 7: schéma montrant la stéroïdogénèse chez la femme . [47].

IV. Structure et organisation du chromosome :

Les chromosomes sont constitués d'une molécule d'ADN associée à de nombreuses protéines ; ils servent donc de support à l'information génétique. Le nombre de chromosomes par cellule est une caractéristique d'espèce ; Une cellule humaine contient 23 paires de chromosomes ($2n = 46$ chromosomes), dont 22 sont communes aux deux sexes : les paires d'autosomes. Les deux chromosomes restants sont les chromosomes sexuels. [9] (voir figure 07)

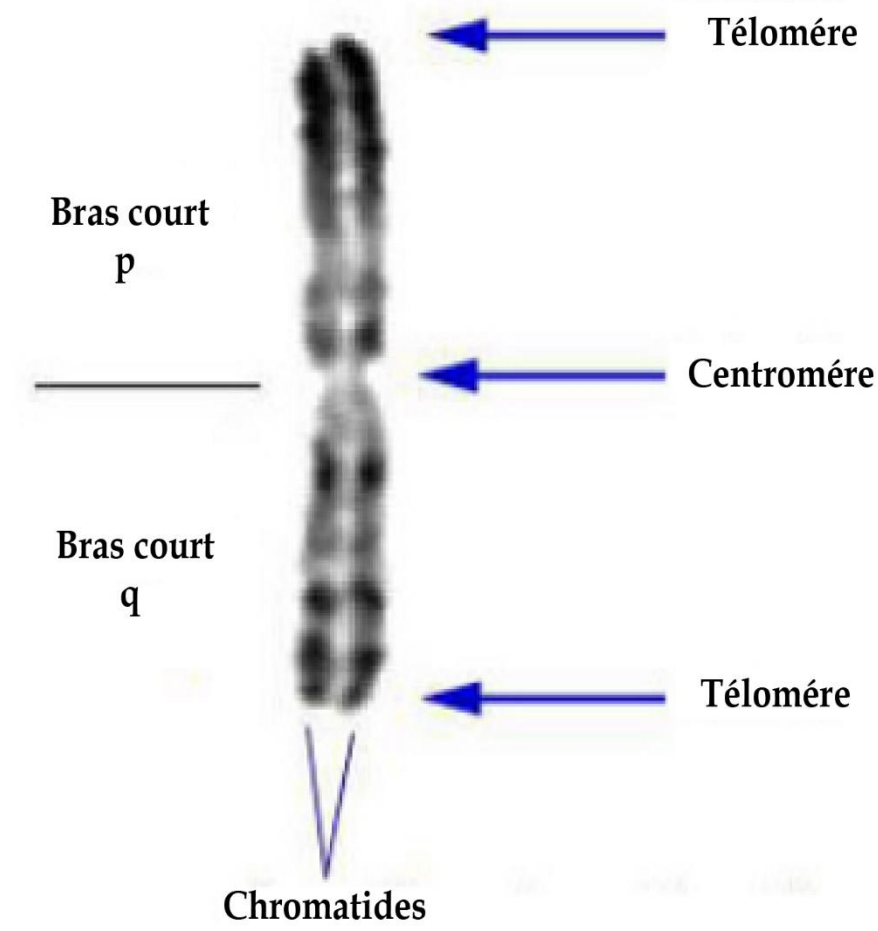


Figure 8: Schéma montrant la structure d'un chromosome. [10]

IV .1. Les chromosomes sexuels

Ils représentent 23 paires de chromosomes. Il existe 2 chromosomes sexuels, appelés X et Y. Généralement, les femmes ont deux chromosomes X (XX) (voir figure 10) et les hommes ont généralement un chromosome X et un chromosome Y (XY). (Voir figure 09)

V. Différenciation sexuelle X et Y

Si le chromosome X est de grande taille, et porte donc de très nombreux gènes, le chromosome Y est à l'inverse de très petite taille, et porte peu de gènes, qui ont comme rôle principal de permettre la formation des spermatozoïdes. "Le chromosome Y porte également un gène tout à fait particulier, celui du déterminisme du sexe masculin, le gène SRY. [16] (voir figure 08)

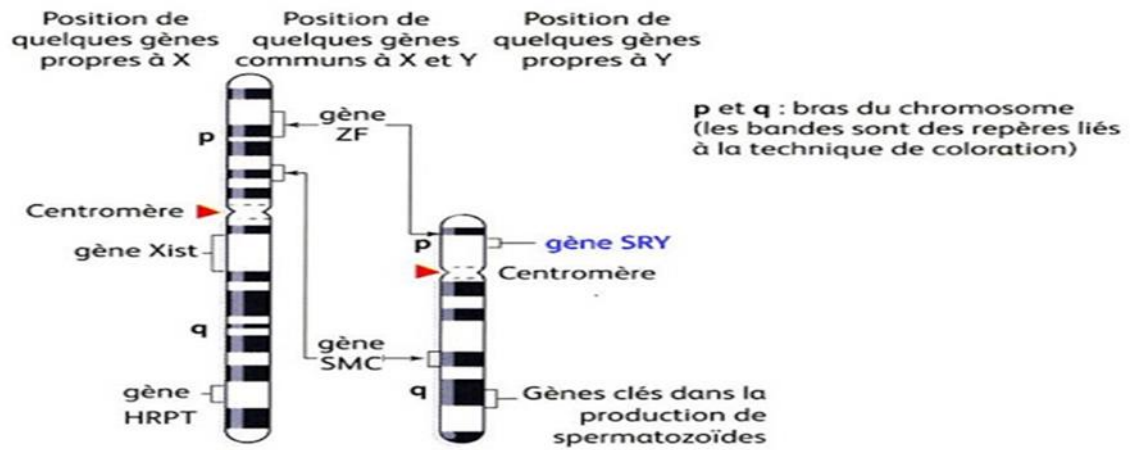


Figure 9 : Schéma montrant les gènes présents sur le chromosome X et Y. [16]

V.1. Formule chromosomique :

La formule chromosomique est le moyen d'exprimer le résultat du caryotype et se déchiffre de la façon suivante :

- Nombre de chromosomes par cellule ;
- Liste des chromosomes sexuels présents ;

Liste des anomalies trouvées. [9]

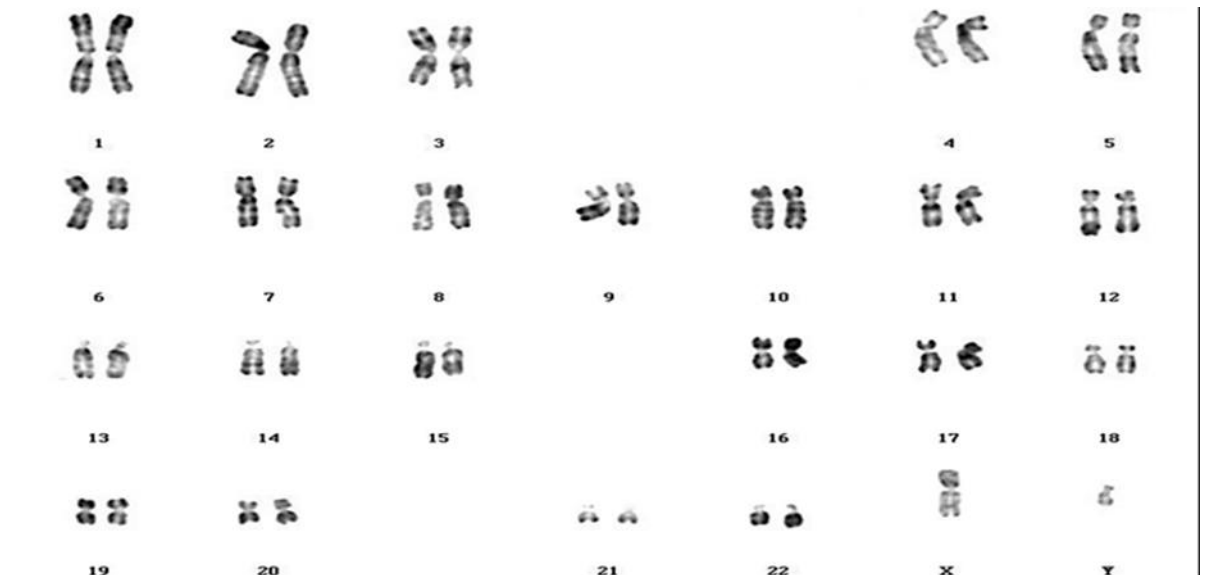


Figure 10: Caryotype masculin normal en bandes G (46 XY). [9]



Figure 11: Caryotype féminin normal en bandes G (46 XX). [9]

VI. Anomalies chromosomiques

L'étude des chromosomes humains a permis de mettre en évidence de très nombreux remaniements chromosomiques. Une anomalie chromosomique peut-être soit constitutionnelle ou acquise, on peut citer deux types d'anomalies chromosomiques :

VI.1- Anomalies de nombre : Ils sont dus à un non disjonction des chromosomes lors de la division méiotique : (**voir figure 11**)

- Les aneuploïdies : Elles se traduisent par une modification du nombre total des chromosomes.
- Les polyploïdies : Le nombre de chromosomes est un multiple du lot haploïde(23). [12]

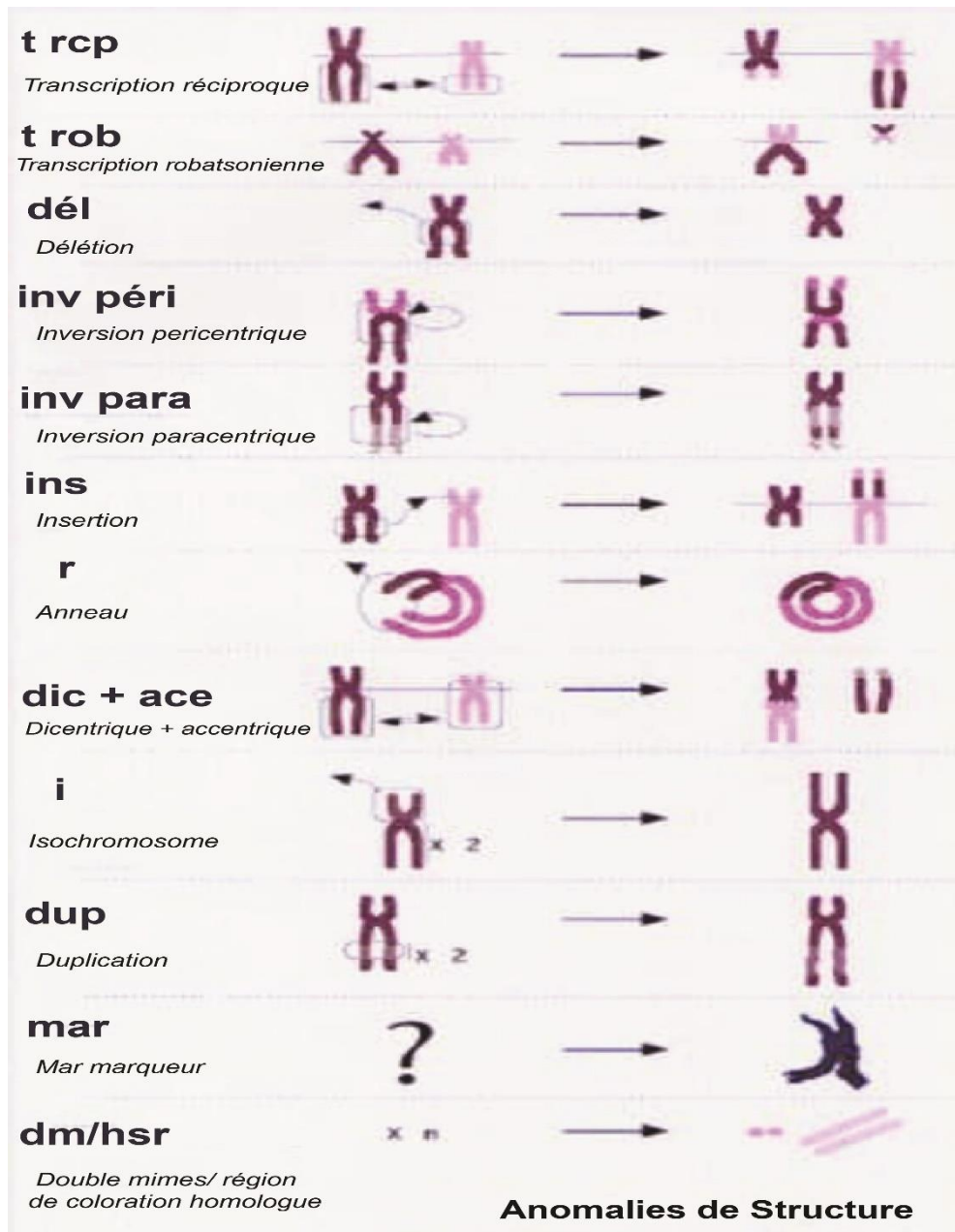


Figure 13: Schéma montrant les anomalies de structure. [9]

VII. Gènes de détermination sexuelle : [15,16]

Tableau 1 : Tableau représente les gènes détermination sexuelle.

GENE	LOCALISATION CHROMOSOMIQUE	ROLE DE LA PROTEINE
SRY	bras court du chromosome Y	différenciation de la gonade en testicule
WT1	bras long du chromosome 11	indispensable à la morphogénèse de la cête génitale et régulerait la transcription du gène SRY
SOX9	bras long du chromosome 17	activation de l'expression du gène de l'AMH
DAX1	bras court du chromosome X	inhibition de l'action de SF1
SF1	bras long du chromosome 9	active l'expression de gènes impliqués dans la stéroïdogénèse.
AMH	bras court du chromosome 19	provoque la régression des canaux de Müller et inhibe l'aromatase.
RSPO1	bras du chromosome 1	la différenciation de la gonade vers l'ovaire
FOXL2	bras du chromosome 3	conversion des androgènes en estrogènes. la transdifférenciation des cellules de soutien en cellules de type testiculaire
DMRT1	Extrémité du chromosome 9.	Régule les cellules de sertoli et les cellules germinales.
LHX9	Chromosome 1 (1q31).	Déclenche la rotation rostrale.
DHH	Chromosome 12 (12q13).	Signalisation cellulaire.

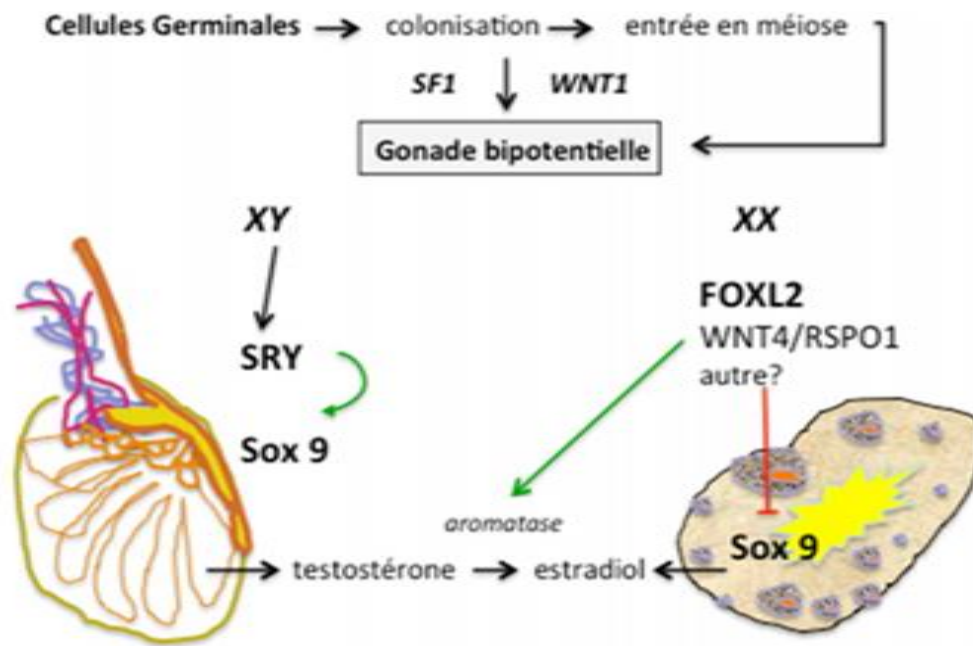


Figure 14: (a) Schémas montrent la voie simplifiée du développement des gonades. [15]

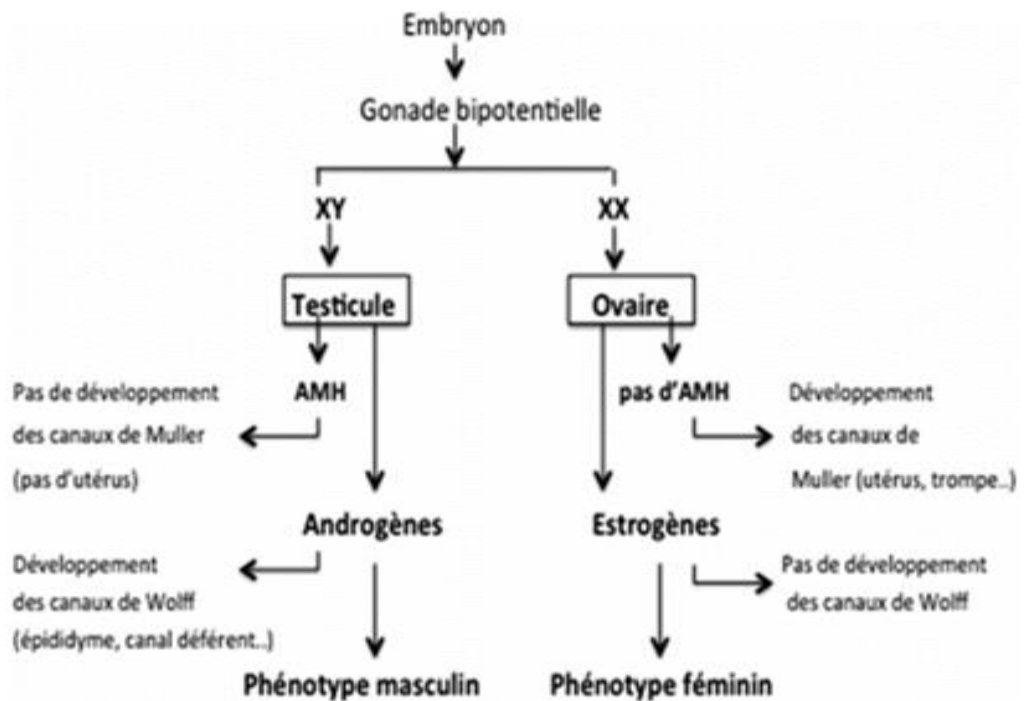


Figure 15: (b) Schémas montrent la voie simplifiée du développement de la différenciation des organes génitaux. [15]

VIII. Anomalies de la différenciation sexuelle

VIII.1. Généralités :

L'hermaphrodisme est causé par un phénotype masculin ou féminin incomplet. Celui-ci se forme à un stade embryonnaire précoce. Lorsque l'observation des organes génitaux externes du nouveau-né ne permet pas de dire s'il est de sexe féminin ou masculin, on parle alors d'hermaphrodisme ou de désordre du développement sexuel. On dit que le sexe de l'enfant est indéterminé. [1]

Les ambiguïtés sexuelles peuvent être :

-Des anomalies constitutionnelles Hermaphrodisme - PHM. - PHF. Et dysgénésies gonadiques (agénésie - dysgénésie ovarienne - dysgénésie testiculaire).

- Des manifestations inter sexuelles acquises ou tardivement révélées : les syndromes de féminisation chez l'homme et les syndromes de masculinisation chez la femme.

-L'indifférenciation sexuelle peut se présenter avec différents degrés d'ambiguïtés plus ou moins évidentes. [17]

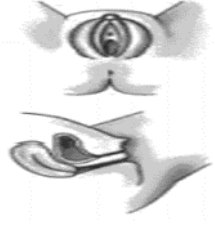
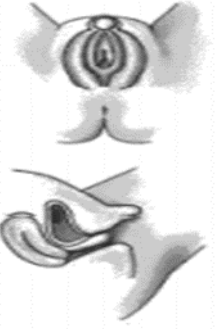
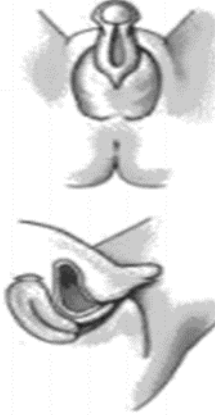
Les ambiguïtés sexuelles ou états intersexués sont classés en 3 groupes.

VIII.2. Classification des anomalies du développement sexuel :

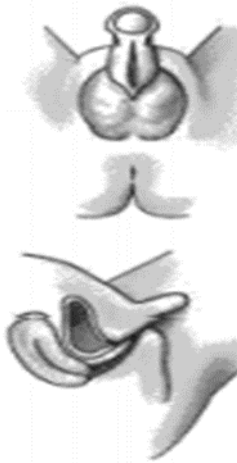
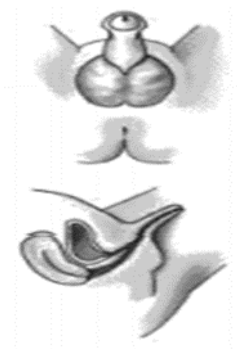
VIII.2.1. Anomalies de la différenciation sexuel XX. (Le pseudo hermaphrodisme féminin(PHF)) : Virilisation d'une fille 46XY, cela présente 60%. Prader a établi une classification initialement proposé pour décrire les aspects des organes génitaux externes au cours des PHF. **(Voir tableau 02)**

Bibliographie

Tableau 2: Tableau représente la classification des PHF selon Prader. [17.18]

Types	clitoris	Orifice vulvaire	Petites lèvres	Grandes lèvres	Illustration
1 : périnée féminin	Hypertrophé (méga clitoris)	Normal	Normales	Normales	
2 : périnée a orientatio n féminine	Méga clitoris.	Vestibules en entonnoir dans le fond duquel s'ouvrent séparément un orifice vaginal (avec hymen) et un urètre.	Encore bien développé es ou déjà lisses et atrophiques.	Epaisses, rugueuses et pigmentées, mais bien séparées.	
3 : périnée ambigu (1)	Clitoris péniforme(CP) creusé d'un sillon ventral.	Sinus urogénital (dans lequel débouchent un urètre et un vagin plus ou moins réduit) ouvert au périnée par un large orifice situé	Héduites a deux plis bordant le sillon ventral du CP.	Partiellement fusionnées (à leur extrémité postéro-inférieure).	

Bibliographie

		à la base du CP.			
4 : périnée a orientatio n masculine	Pseudo-pénis maintenu en angulation ventrale par des brides fibreuses. Creusé d'une gouttière allant jusqu'au gland. Doté d'une hémicouronne préputiale dorsale.	Méat urétral ouvert à la base du pseudo-pénis (hypospadias postérieur). Canal vaginal débouchant dans l'urètre à 2-3 cm du périnée.	deux plis soudés fermant la gouttière urétrale du pseudo-pénis.	Coalescentes, masquant le pseudo-pénis.	
5 : périnée masculin	Pseudo-pénis avec prépuce circonscrivant complètement le gland. Canalisation urétrale parfaite (ou hypospadias antérieur).	Conduit génital débouchant très haut dans l'urètre.	Deux plis soudés fermant la gouttière urétrale du pseudo-pénis.	Poche scrotale vide (bourses de garçon cryptorchide)	

VIII.2.1.1. Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) :

Un déficit enzymatique réalisera une hyperplasie surrénale congénitale avec virilisation chez l'enfant. C'est une des plus fréquentes endocrinopathies chez l'enfant (1 sur 5000 naissances). On distingue plusieurs types suivant le niveau du blocage enzymatique, mais les conséquences cliniques (par hypersécrétion d'ACTH) sont les mêmes [3] :

VIII.2.1.1.1. Déficit en 21-hydroxylase (90% des hyperplasies congénitales) :

Le bloc en 21-hydroxylase correspond à un déficit enzymatique qui touche le cytochrome P450c21. C'est l'anomalie la plus fréquemment rencontrée puisqu'elle représente 95 % des cas d'hyperplasie congénitale des surrénales. Son incidence est de 1 pour 15 000 naissances. Les lésions Le déficit en 21-hydroxylase conduit à un défaut de sécrétion de cortisol et d'aldostérone avec accumulation en amont du bloc de précurseurs de la stéroïdogenèse : la 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) sur la voie des glucocorticoïdes et la progesterone sur la voie des minéraux corticoïdes. Ces précurseurs sont déviés vers la voie de synthèse des androgènes surrénaliens qui, par conversion périphérique, vont être à l'origine de la synthèse de testostérone. [33]

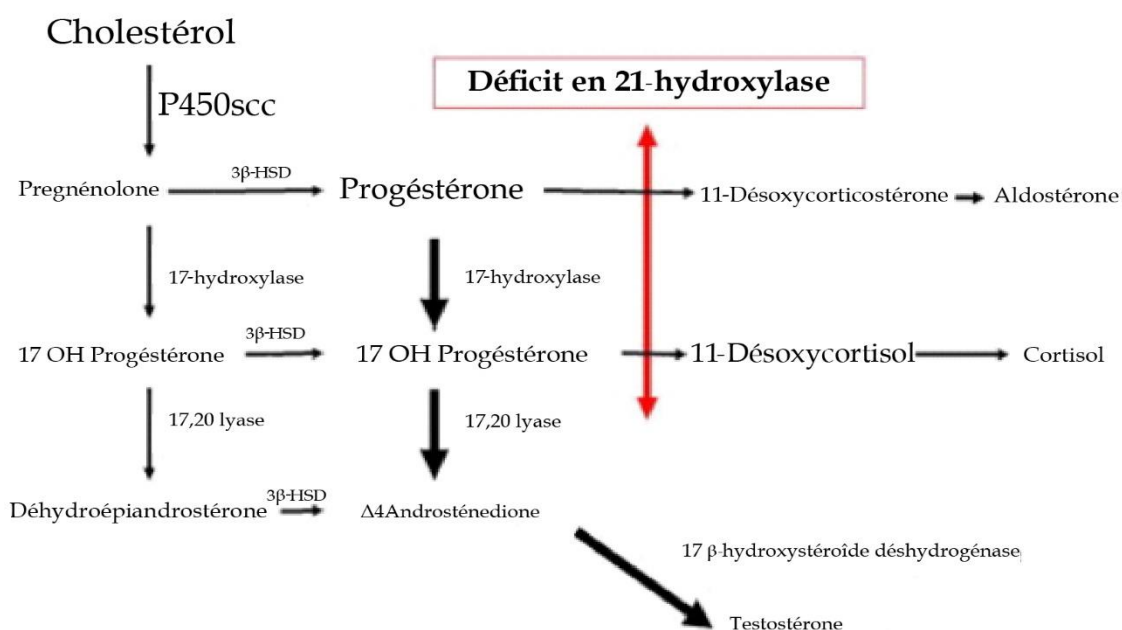


Figure 16: Schéma simplifié du déficit en 21 hydroxylase. [7]

L'absence de la 21 hydroxylase entraîne l'augmentation de la sécrétion de la 17-OH progestérone et des androgènes surrénaliens [2]. Le déficit complet de cette enzyme est responsable de la forme dite complète de l'HCS (ambiguïté sexuelle à la naissance avec ou sans perte de sel selon le degré de déficit en aldostérone). Alors que le déficit partiel se traduit par un tableau clinique polymorphe [1, 3] survenant à l'enfance ou à l'adolescence, en rapport avec l'hyperandrogénie débutant en post-natal. Chez l'adolescente

- **Génétique du déficit en 21 hydroxylase :**

Le gène codant le cytochrome P450c21 se situe dans la région de la classe III du complexe majeur d'histocompatibilité et est associé à un pseudo-gène, dénommé CYP21P. Les lésions du gène CYP21P sont majoritairement des mutations ponctuelles. [14] (voir figure 15)

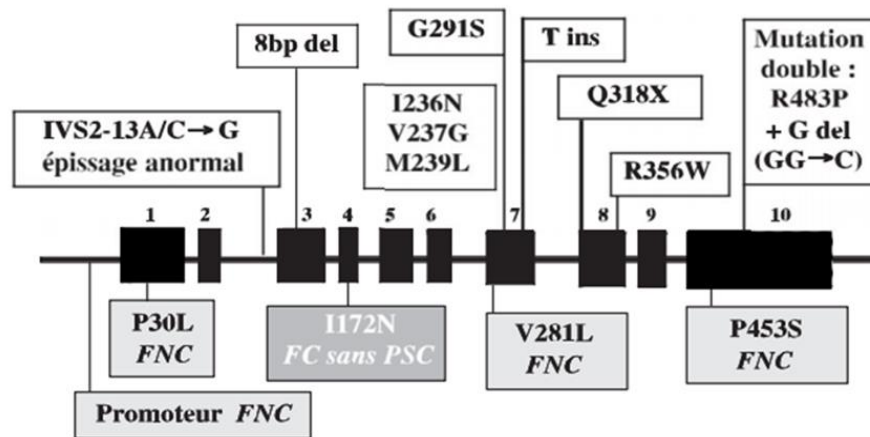


Figure 17: Schéma montrant les mutations ponctuelles, et leurs positions, du gène CYP21A25. [18]

VIII.2.1.1.2. Déficit en 11-hydroxylase :

L'hyperplasie congénitale des surrénaux est due dans 5% des cas à un déficit en 11-b-hydroxylase. Son incidence est d'environ 1/200 000 dans la population générale. La 11-b-hydroxylase (également appelée CYP11B1 ou P450c11) est responsable de l'hydroxylation de la 11-désoxycortisol (composé S) en cortisol sur la voie des glucocorticoïdes et de la désoxycorticostérone (DOC) en corticostérone sur la voie des minéral corticoïdes. Son déficit entraîne donc un défaut de synthèse du cortisol et de l'aldostérone, une accumulation des métabolites en amont, son excès entraîne une hypertension artérielle. La synthèse accrue d'androgènes pendant la vie embryonnaire et fœtale est responsable de la virilisation des fœtus de sexe féminin. [27,28] (voir figure 16)

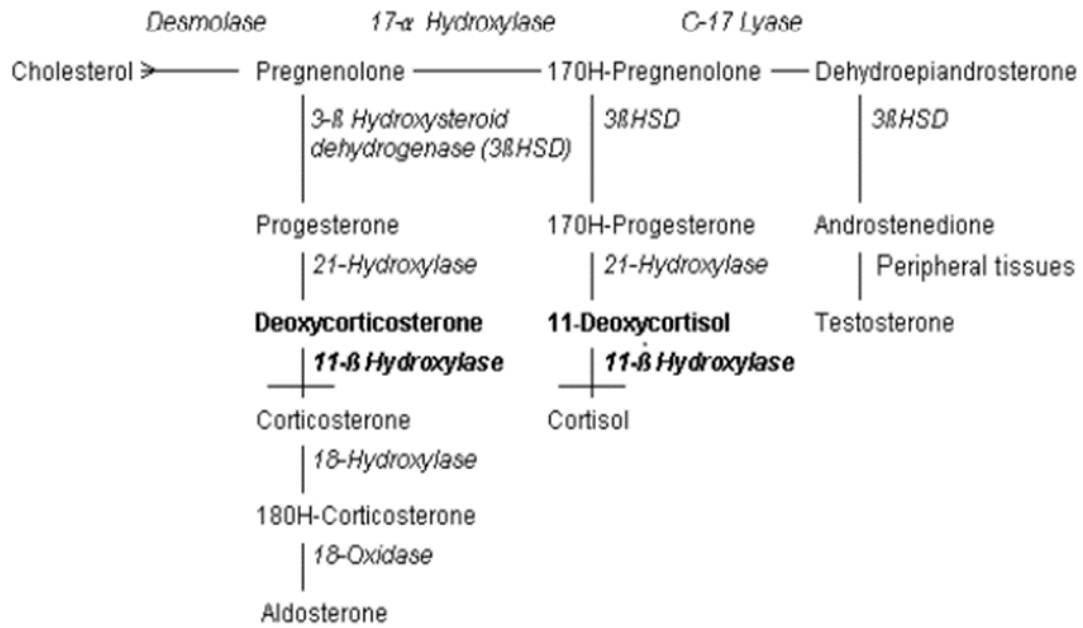


Figure 18: Schéma simplifié du déficit en 11 β hydroxylase. [7]

o Génétique de déficit en 11-hydroxylase :

Le gène codant pour la 11-b-hydroxylase se situe sur le chromosome 8 (8q21-22). Il est formé de neuf exons. La première mutation décrite et la plus fréquente est la mutation R448H se situant sur l'exon 8 à proximité du domaine de liaison de l'hème, région très conservée dans les gènes codant pour les enzymes P450. Cette mutation entraîne une abolition de l'activité de la 11-b-hydroxylase. Une trentaine de mutations ont été décrites jusqu'à ce jour. Elles sont situées sur l'ensemble des régions codantes du gène, mais en particulier dans les exons 2, 6, 7 et 8. La transmission est autosomique récessive. [20] (voir figure 17)

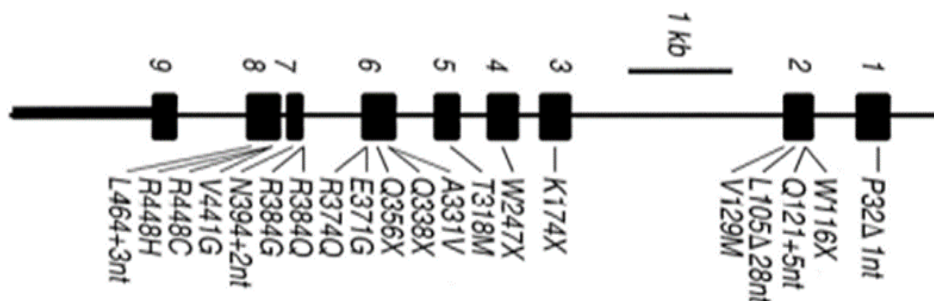


Figure 19 : Schéma montrant le changement d'acide aminé sous la protéine de la 11 β hydroxylase (CYP11B1). [28]

VIII.2.1.1.3. Bloc en 3-hydroxystéroïde déshydrogénase :

Il est responsable d'environ 1 à 10 % des HCS. Il existe deux isoenzymes de la 3- β -HSD, le type I (3- β -HSDI) qui est exprimé dans le placenta et les tissus périphériques et le type II (3- β -HSDII) qui est exprimé dans la surrénale, et dans l'ovaire et le testicule après la puberté. La 3- β -HSDII est responsable de l'oxydation et de l'isomérisation des D5 stéroïdes (prégnénolone, 17-OH-prégnénolone et déhydroépiandrostènedione (DHEA) en D4 stéroïdes (respectivement, progestérone, 17-OHP et D4). Son déficit complet entraîne donc un défaut de synthèse du cortisol, de l'aldostérone et des androgènes surrénaliens. [28,30] (voir figure 18)

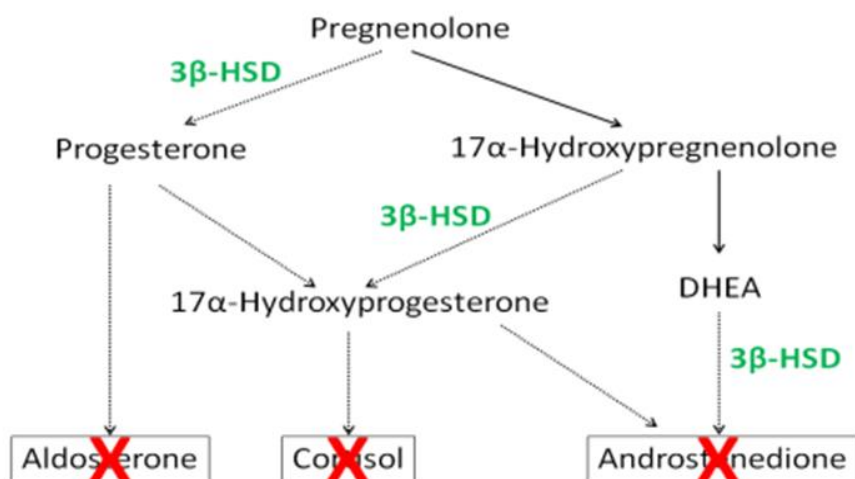


Figure 20: Schéma simplifié du déficit en 3 β HSD. [7]

○ Génétique de 3 β hydroxy stéroïde déshydrogénase :

Il existe deux iso formes de 3 β hydroxy stéroïde déshydrogénase, le type 1 et le type 2 codées respectivement par les gènes HSD3B1 et HSD3B2. Les mutations responsables du déficit en 3 β -hydroxylase sont retrouvées dans le gène HSD3B2 qui se situe sur le chromosome 1(1 p13.1) et constitué de 4 exons, seul l'exon 2 et 4 sont traduits. Ces mutations peuvent entraîner soit une abolition de l'activité de la 3 β HSD, responsable alors d'une forme classique avec perte de sel, soit la persistance d'une activité résiduelle de l'enzyme empêchant la survenue de la perte de sel. [44]

VIII.2.1.1.4. Déficit en 17- α -hydroxylase :

Le déficit en 17- α -hydroxylase (ou P450c17) est une des causes rare d'HCS 1 % des cas. La P450c17 est exprimée dans la surrénale et la gonade. Elle a une activité 17- α -hydroxylase et 17,20 lyases. Elle est responsable de la conversion de la prégnénolone en 17-OH prégnénolone, de la progestérone en 17-OHP (activité 17 α hydroxylase), de la 17-OH-prégnénolone en DHEA et de la 17-OHP en D4 (activité 17,20 lyase). L'activité 17,20 lyase de la P450c17 est plus exprimée dans la gonade que dans la surrénale. En cas de déficit en P450c17, la synthèse de cortisol et des androgènes surrénaliens et gonadiques est déficitaire. Les métabolites en amont sont convertis en minéralocorticoïdes qui sont la seule voie de synthèse possible. [37,638]

○ Génétique de déficit en 17- α -hydroxylase :

Le gène de la P450c17, CYP17, se situe sur le chromosome 10 dans la région 10q24.3. Il est formé de huit exons. Environ 25 mutations sont actuellement décrites, incluant des substitutions d'acides aminés, des mutations stop et des changements de cadre de lecture. [39,40]

VIII.2.1.1.5. déficit en steroidogenic acute regulatory (STAR) :

Le déficit en Steroidogenic acute regulatory (StAR) est responsable d'une forme rare et sévère d'HCS. L'enzyme StAR est exprimée dans la surrénale et les gonades. Elle est responsable de la première étape enzymatique de la stéroïdogénèse en permettant le transport du cholestérol du cytoplasme dans la mitochondrie. Son déficit entraîne donc une insuffisance de synthèse du cortisol, de l'aldostérone et des stéroïdes sexuelles surrénaliennes et gonadiques. Du fait de l'absence de transfert du cholestérol dans la mitochondrie et de son métabolisme, le cholestérol s'accumule dans le cytoplasme cellulaire et est responsable de l'aspect lipoïdique de la surrénale et de la lyse cellulaire par toxicité. [34,35]

○ Génétique de STAR :

Le gène de la protéine StAR formé de sept exons est localisé sur le chromosome 8 dans la région p11.2. Une trentaine de mutations ont été décrites. Elles sont situées sur l'ensemble du gène. [35,36]

VIII.2.1.1.6. Déficit en P450 oxydoréductase :

Le déficit en P450 oxydoréductase (POR) est une nouvelle cause d'HCS. L'enzyme P450 oxydoréductase catalyse le transfert d'électron de la NADPH aux enzymes P450C17, P450C21 et à l'aromatase (responsable de l'aromatation des androgènes en œstrogènes). [51]

VIII.2.2. Anomalie de la différenciation sexuelle (XX). (Pseudo hermaphrodisme masculin(PHM))

Il s'agit d'une virilisation d'un garçon 46 XY, cela représente environ 35% des ambiguïtés sexuelles. (Voir tableau 03)

Il est dû à un déficit en di-hydrotestostérone. C'est la DHT, hormone mâle dérivant de la testostérone et régulant la différenciation masculine des organes génitaux externes. Dont les causes peuvent être triples. [1]

- Lié à une dysgénésie testiculaire entraînant une production trop faible de testostérone et d'hormones antimüllérienne : L'examen des OGE retrouve un défaut de virilisation avec un hypospade ; les organes génitaux externes auront plutôt un aspect féminin. Les OGI sont marqués par une cryptorchidie et la persistance des canaux de Müller. [17]
- Lié à une dysgénésie testiculaire entraînant une production trop faible de testostérone ou d'hormones antimüllérienne : L'examen des OGE retrouve généralement un phénotype masculin mais un utérus est présent. [17]
- Lié à un syndrome d'insensibilité aux androgènes.

Bibliographie

Tableau 3 : Tableau représente la classification des PHM selon Prader. [17.18]

Types	Pénis	Bourses	Orifices uro-génital	Prostate
1 : périnée a orientation masculine (1)	Verge courte ou mince et incurvée, avec gland normal mais prépuce incomplet.	Bourses soudées mais peu saillantes et vides, ou imparfaitement soudées.	Orifice unique (urétral) et hypospadias intermédiaire ou postérieur. Voies génitale ouvertes dans l'urètre.	Hypotrophique.
2 : périnée ambigu.	Organes péno-clitoridien avec hémi-prépuce dorsal et parfois gouttière ventrale.	Bourrelets labio-serotaux partiellement fusionnés et circonscrivant la terminaison des voies uro-génitales.	exceptionnellement : unique -en général : fente allongée ou simple dépression ménageant deux orifices : celui d'un urètre court et celui plus large d'un cul-de-sac génital (vagin rudimentaire) -parfois : poche vaginale ouverte directement au périnée entre l'anus et le méat urinaire (en hypospadias postérieur).	Atrophique
3 : périnée a orientation féminine (2)	Clitoris péniforme (méga clitoris)	Déhiscentes (Grandes lèvres)	Vestibule vulvaire en entonnoir dans lequel débouchent séparément le canal urétral et une cavité vaginale peu importante mais bien individualisée.	Absente

VIII.2.2.1. Insensibilité aux androgènes

Insensibilité complète aux androgènes.

Le phénotype des patients 46 XY est féminin à la naissance. Parfois, les gonades sont palpées dans la région inguinale. Les seins se développent à la puberté (aromatisation en œstradiol de la testostérone testiculaire). Le diagnostic est posé alors devant l'aménorrhée primaire qui accompagne un vagin court et borgne, l'absence d'utérus et la quasi-absence de pilosité pubienne et axillaire. Sur le plan biologique, la testostérone, l'AMH et la luteinizing hormone (LH) sont élevées. [49]

L'insensibilité partielle aux androgènes.

C'est un problème difficile. Les enfants présentent un hypospade avec ou sans cryptorchidie, et un micropénis. La testostérone et la LH sont normales ou hautes en période néonatale. L'AMH est élevée. S'il est pratiqué, le test HCG montre une élévation importante de la testostérone. [50]

○ **Classification de Quigley :**

- **Stade 1** : normal masculinisation in utero, mais à la puberté possibilité d'hypomasculinisation, de gynécomastie bilatérale et d'hypofertilité.
- **Stade 2** : phénotype masculin mais avec un hypospade.
- **Stade 3** : phénotype masculin mais avec un sévère hypospade périnéal associé à un vrai micro pénis et/ou une ectopie testiculaire et/ou un scrotum bifide.
- **Stade 4** : phénotype indéterminé avec sinus urogénital et fusion postérieure des grandes lèvres, un bourrelet génital entre pénis et clitoris.
- **Stade 5** : phénotype féminin faiblement virilisé avec une hypertrophie clitoridienne et une légère fusion postérieure des grandes lèvres mais avec les deux orifices urétrale et vaginale séparés.
- **Stade 6** : phénotype féminin mais avec développement d'une pilosité pubienne et axillaire à la puberté.
- **Stade 7** : phénotype féminin sans pilosité à la puberté. [33]

○ **Génétique de l'insensibilité aux androgènes :**

Les androgènes sont responsables de la différenciation, du développement, et du maintien du phénotype masculin. Leurs effets sont exercés par le récepteur aux androgènes qui fait partie de la superfamille des facteurs de transcription nucléaire ligand-dépendants. Ce récepteur est le produit du gène AR localisé sur le bras long du chromosome X en q11-12. L'activité transitionnelle du récepteur aux androgènes est déterminée par sa région aminoterminal. Ce domaine transcriptionnel est codé par l'exon 1 contenant des répétitions trinuécléotidiques CAG et GGC. Le nombre de répétitions de CAG varie de huit à 35 dans la population normale. Il existe une relation inverse entre le nombre de répétition de CAG et l'activité transitionnelle du gène avec une plus forte activité pour les allèles courts. Cela suggère une possible association entre le nombre de répétitions CAG et le développement de l'HBP. [7]

VIII.2.2.2. Défauts de biosynthèse de la testostérone :

Ils sont rares. Le défaut de virilisation des organes génitaux est variable suivant la nature et le degré de l'anomalie enzymatique. Les testicules ont sécrété normalement l'AMH et il n'existe donc pas de dérivé müllérien. Les défauts de synthèse de la testostérone sont parfois responsables d'insuffisance surrénalienne. Ces déficits enzymatiques sont autosomiques récessifs. L'accumulation des précurseurs d'amont permet le diagnostic, parfois après stimulation par HCG. On distingue :

- Défaut de formation de la prégnénolone : l'hyperplasie lipoïde des surrénales associe une insuffisance surrénalienne néonatale et en général un phénotype féminin chez un patient 46XY avec des gonades intra-abdominales [44] ;
- Déficit en 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 β -HSD) qui entraîne une insuffisance surrénalienne et un hypospade [45]. Le diagnostic est posé sur une 17OHP modérément élevée et des valeurs de SDHEA très élevées ;
- Déficit en 17 α -hydroxylase/17,20-desmolase entraîne une surproduction de DOC et une hypertension artérielle (HTA) avec hypokaliémie. Le diagnostic est difficile en période néonatale et il est souvent porté à la puberté devant la virilisation incomplète [46]. Le bloc en 17 α -hydroxylase entraîne un défaut de virilisation variable (micropénis, hypospade, ou phénotype féminin complet) par insuffisance d'exposition à la testostérone in utero. Il conduit

souvent a un hyperminéralocorticisme par hypersécrétion de DOC avec, après la puberté, une hypertension artérielle et une alcalose hypokaliémique. Le cortisol est normal ou bas et l'adrenocorticotrophie hormone (ACTH) élevée. La testostérone et la D4 sont basses et non stimulables par l'HCG. La prégnénolone, la progestérone, la DOC et la corticostérone sont élevées. [47,48]

- **Génétique de défauts de biosynthèse de la testostérone :**

Ces déficits enzymatiques sont autosomiques récessifs. [48]

VIII.2.2.3. Dysgénésies gonadiques 46, XY :

Elles sont dites « pures » lorsque l'enfant 46 XY présente un phénotype féminin. Dans les dysgénésies gonadiques partielles, il existe une anomalie des organes génitaux externes (hypospade, cryptorchidie). Ces anomalies sont associées à une testostérone ne s'élevant en général pas sous HCG, une AMH basse, et parfois des gonadotrophines élevées. [41,42]

VIII.2.2.4. Dysgénésies gonadiques mixtes 45XX/46XY :

Un très petit nombre des nourrissons 45XX/46XY présentent une dysgénésie gonadique et une anomalie des OGE à la naissance. La plupart des enfants porteurs de ce caryotype ont des OGE masculins normaux (95 %), et les 2 % restants sont des nourrissons de sexe féminin atteints de syndrome de Turner. [43]

VIII.2.2.5. Déficit en 5 alphas réductase :

Le déficit en 5 alphas réductase correspond à une différenciation incomplète des organes génitaux masculins secondaire à des mutations du gène de la 5-alpha réductase 2 qui transforme la testostérone en dihydrotestostérone (DHT). Sa prévalence est rare, La transmission est autosomique récessive et le gène codant est le SRD5A2. Sur le plan biologique, le déficit en 5 alpha se définit par des taux normaux, voire élevés de testostérone plasmatique contrastant avec des taux bas de DHT et une élévation du rapport Testostérone/DHT plasmatique. [23]

○ **Génétique de déficit en 5 alphas réductase :**

La 5-alpha-réductase est codée par le gène SRD5A2. Plusieurs mutations du gène SRD5A2 ont été rapportées responsables du déficit en 5 alpha réductase, situées dans l'ensemble des 5 exons de ce gène localisé en 2p23. Il s'agit en majorité de substitutions d'acides aminés, mais également de délétions, de mutations non-sens. [11]

VIII.2.3. Hermaphrodisme vrai

L'hermaphrodisme vrai désigne un cas très rare d'intersexualité, cela représente environ 5% des ambiguïtés sexuelles. La personne est dotée de chromosomes sexuels variables mais naît le plus souvent avec une ambiguïté sexuelle et la présence simultanée de tissus testiculaires et ovariens (ovotestis). [1]

Il s'agit de nouveau-nés ayant soit un caryotype normal 46XX ou en mosaïque 46XX/46XY.

La virilisation des OGE est inconstante. Les OGI sont constitués d'un utérus, d'un vagin et d'un ovaire. Cette pathologie reste encore mal comprise à l'heure actuelle, toutefois, différentes formes d'hermaphrodisme vrai existent, cela dépend de l'importance de l'action du chromosome Y, responsable de la masculinisation.

Les organes génitaux ambigus sont une condition rare dans laquelle les organes génitaux externes d'un enfant ne semblent pas être clairement masculins ou féminins. Chez un bébé ayant des organes génitaux ambigus, ces derniers peuvent être incomplètement développés ou ayant les caractéristiques des deux sexes. Les organes sexuels externes peuvent ne pas correspondre aux organes sexuels internes ou au sexe génétique.

Ambiguïté sexuelle n'est pas une maladie, c'est un trouble du développement sexuel. Habituellement, les organes génitaux ambigus sont évidents à la naissance ou peu de temps après. Dans ce chapitre on a exposé les types, les causes d'ambiguïté, endocriniennes et génétiques, afin de trouver des solutions qui peuvent aider à guider les décisions concernant le sexe du bébé et tout traitement nécessaire ultérieurement.

Patients et méthodes

PATIENTS ET MÉTHODES

Patients

Nous avons effectué une étude rétrospective à partir des dossiers de consultations d'endocrinologie pédiatrique incluant les enfants atteints d'ambiguïté sexuelle (ADS) au CHU IBN ZIRI – Bologhine, Alger sur une période de 3 mois.

1. Critères d'inclusion :

Nous avons colligé 56 dossiers d'ADS selon plusieurs types.

2. Critères d'exclusion :

Les dossiers non exploitables (vides) ont été retirés.

I. Méthodes

Pour une meilleure analyse des dossiers, nous avons mis au point une fiche d'exploitation permettant d'évaluer les données nécessaires à notre étude.

Critères généraux et cliniques concernant les patients étudiés :

- Circonstances de découverte
- Age de diagnostic
- Sexe assigné à la naissance
- Consanguinité
- Examen clinique
- Étiologie de classification d'ADS
- Origine géographique
- Antécédents Familiaux
- Niveau socio-économique

Description des examens complémentaires :

- Bilan biologique non spécifique : natrémie, kaliémie,

- Bilan biologique spécifique : ACTH - cortisol de 8h – testostérone - 17 hydroxy progestérone (17OHP) - DHEAS - LH, FSH. –androstènedione.
- Examen Radiologique : échographie abdominopelvienne ou surrénalienne, IRM, TDM.
- Examen Génétique : caryotype

Prise en charge thérapeutique : Traitement médical et chirurgical.

Evolution de la maladie.

III. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'EXCEL 2016

RESULTATS

Organigramme résume les 56 cas que nous avons étudiés :

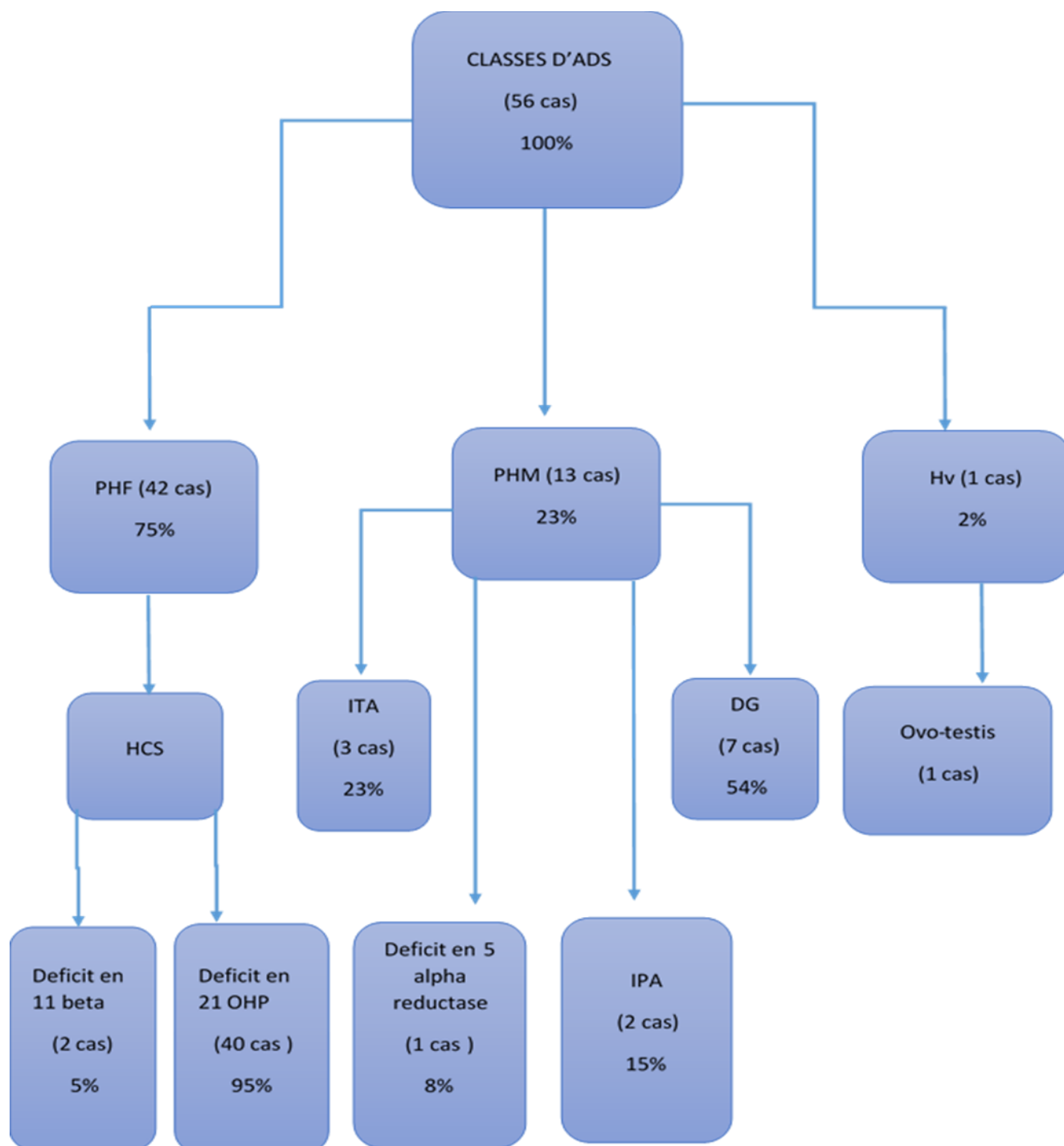


Figure 21 : Organigramme permettant une vue globale du nombre de cas par classe d'ADS.

Résultats

1-Selon circonstances de découverte

Le motif de consultation est ce que le patient apporte lors de la consultation comme demande, plainte, symptôme.

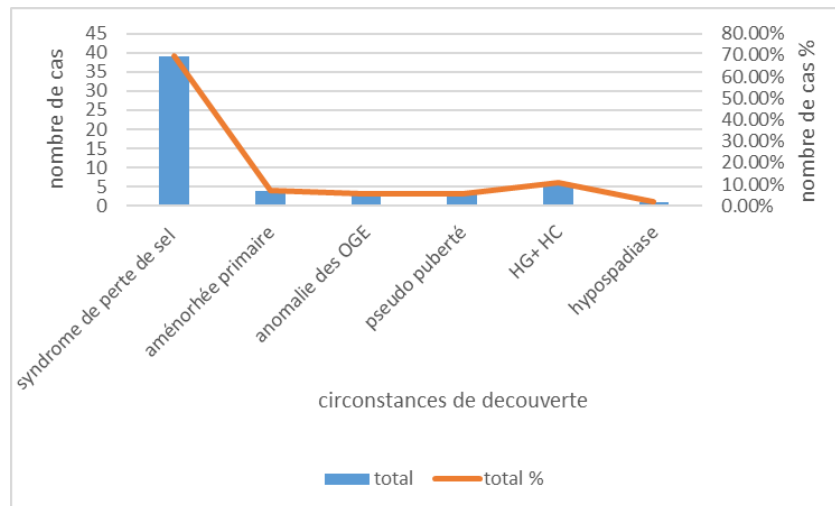


Figure 22: Histogramme montrant les circonstances de diagnostic lors de la première consultation.

Ainsi le diagnostic clinique des ADS, chez les patients dans notre étude concerne :

- En effet 39 cas soit (70%), un syndrome de perte de sel.
- 6 cas soit (11 %) ont été diagnostiqués avec hypogonadisme + hypertrophie clitoridienne.
- 4 cas soit (7 %) ont été diagnostiqués avec une aménorrhée primaire.
- 3 cas (soit 5%) ont été diagnostiqués devant une pseudo puberté.
- 3 cas soit (5 %) ont été diagnostiqués devant une anomalie des OGE.
- 1 cas soit (2%) a été diagnostiqué avec hypospadias.

Les résultats dans l'ensemble sont illustrés ci-dessus dans **la figure 22**.

2-Selon l'Age de diagnostic

L'Age du diagnostic est l'âge de la première consultation. Selon la représentation de nos patients comme suit :

Résultats

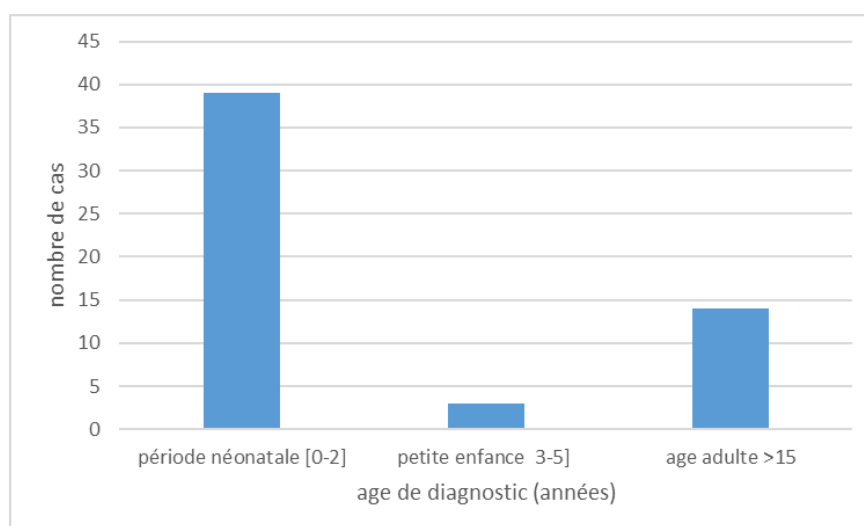


Figure 23: Histogramme montrant les différents âges de diagnostic.

Tableau 4 : Tableau représente le nombre de cas et taux par tranches d'âge de diagnostic.

Période	Néonatale [0-2] ans	Petit enfant [3-5] ans	Age adulte > 15 ans
Nombre de cas	39	3	14
Taux	70%	5%	25%

Sur les 56 cas d'ADS étudiés :

- 39 cas soit (70%) diagnostiqués dans la période néonatale
- 3 cas soit (5%) diagnostiqués dans la période de la petite enfance.
- 14 (25%) cas diagnostiqués après la puberté.

Le diagnostic de l'anomalie de développement sexuel est fréquent à la période néonatale.

Les résultats dans l'ensemble sont illustrés ci-dessus dans **la figure 23**.

1-Selon le sexe déclaré

Une identité sexuée et sexuelle commence à ce moment précis de la déclaration à l'état civil du sexe de l'enfant.

Résultats

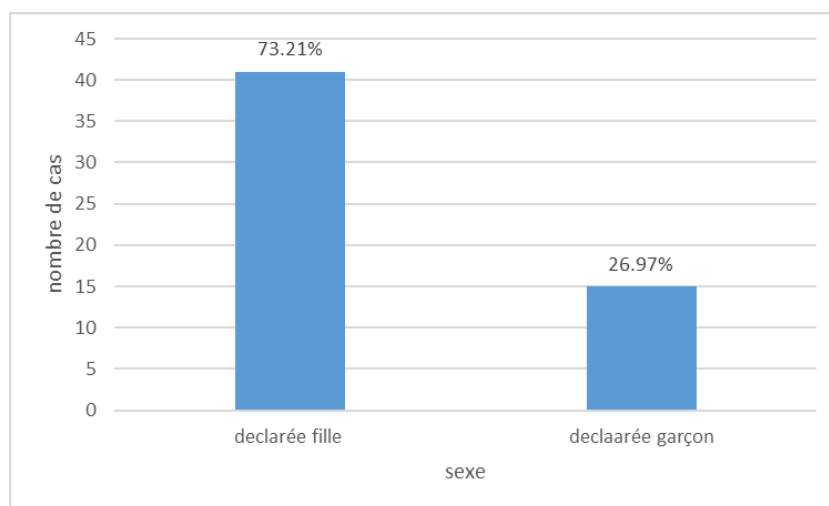


Figure 24: Histogramme montrant le nombre de sexe déclaré chez les filles et les garçons.

41/56 cas soit (73%) ont été déclarés filles à la naissance, et 15/56 cas soit (27%) ont été déclarés garçons.

Parmi les 41 patients déclarés filles à la naissance 27/41 cas soit (66%) sont réellement des filles. Erreur de 34%

Parmi les 15 patients déclarés garçon à la naissance 3/15 cas soit (20%) sont réellement des garçons. Erreur de 80%

L'erreur de déclaration est plus importante chez les garçons.

La déclaration de sexe féminin est plus importante que la déclaration de sexe masculin. Les résultats dans l'ensemble sont illustrés ci-dessus dans **la figure 24**.

3-Selon la consanguinité

La consanguinité est définie comme étant le résultat d'une reproduction sexuée entre deux individus apparentés.

Résultats

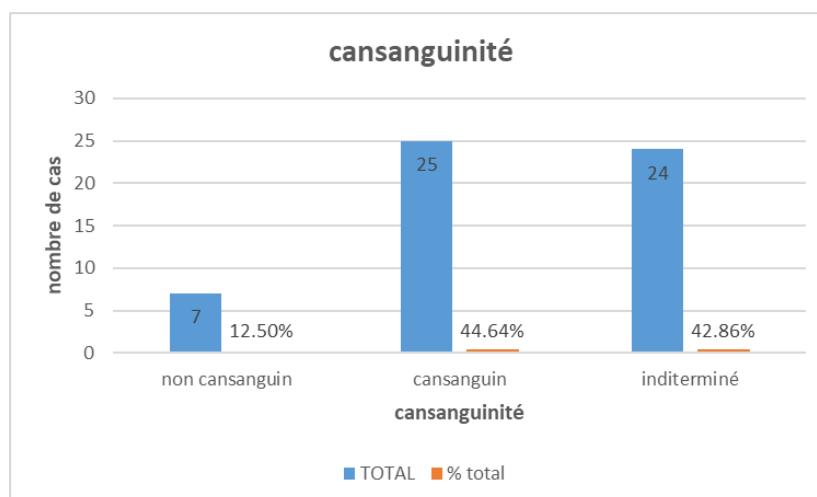


Figure 25: Histogramme montrant le nombre de cas issu d'un mariage consanguin.

La consanguinité a été décrite chez 32 / 56 patients soit (57%) sur ces 32 cas :

- 25 cas soit (78%) sont issus d'un mariage consanguin.
- 7 cas soit (22%) sont issus d'un mariage non consanguin.

La consanguinité été indéterminé 24/56 cas soit (43%).

La consanguinité est fréquente dans les anomalies de la différenciation sexuelle, Les résultats dans l'ensemble sont illustrés ci-dessus dans **la figure 25**.

5-Examen clinique

L'examen clinique, fait partie de l'examen médical qui permet au médecin ou de décrire l'état d'un patient.

5.1. Selon les types de Prader

Résultats

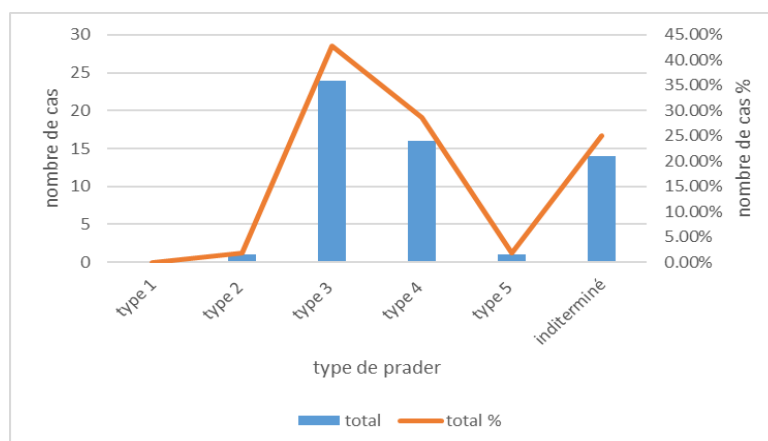


Figure 24 : Histogramme montrant le nombre de cas des différents types de classification selon Prader.

Pour les 56 cas d'ADS étudiés, 42 cas soit (75%) ont été classés selon Prader dont :

- 1 cas (soit 2.5 %) est classé au stade V de PRADER
- 16 cas (soit 38 %) sont classés au stade IV.
- 24 cas (soit 57%) avaient un PRADER III.
- 1 cas (soit 2.5%) est classé au stade II.
- Aucun cas n'est classé au stade I.
- 14 cas soit (25%) sont indéterminés.

On constate que la virilisation est très importante. Les résultats dans l'ensemble sont illustrés ci-dessus dans la figure 24.

5.2. Caryotype

5.2.1. nombre de caryotype réalisé

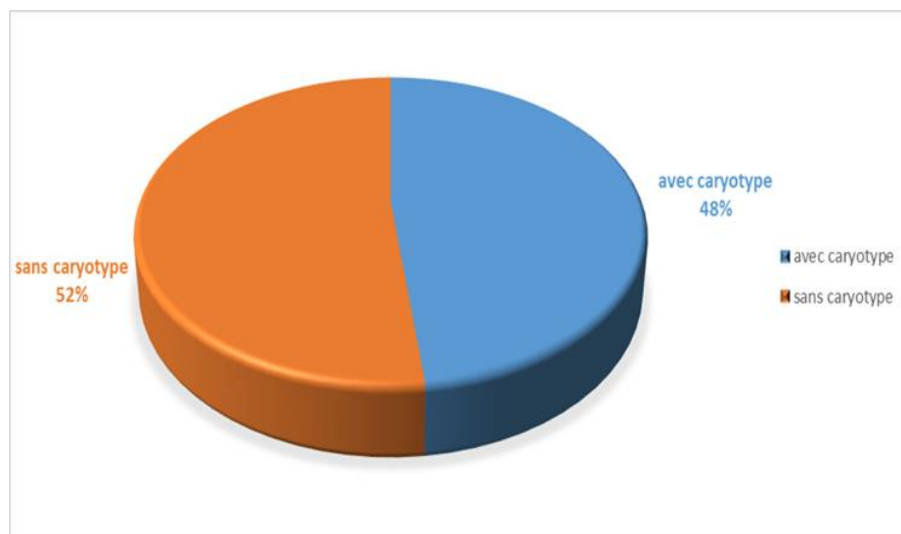


Figure 26: Graphique secteur montrant le nombre de caryotype réaliser.

- Seuls 27 patients de notre série (soit 48 %) ont bénéficié d'un caryotype
- 29 cas soit (52 %) sans caryotype.

Le caryotype n'est pas réalisé régulièrement. Les résultats dans l'ensemble sont illustrés ci-dessus dans la figure 26.

5.2.1. Corrélation entre le caryotype et la déclaration du sexe

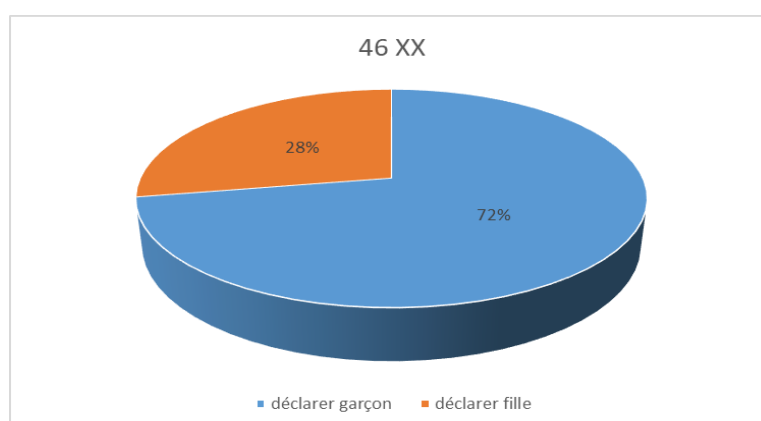


Figure 27: Graphique secteur montrant le nombre de caryotype 46XX réalisé.

- 18/27 patients soit (67%) ont un caryotype 46XX.

Résultats

- 13/18 patients déclarés du sexe masculin soit (72%).
- 5/18 patients déclarés du sexe féminin soit (28%).

Il y a eu 72% de discordance entre le sexe génétique et la déclaration à la naissance.

Les résultats dans l'ensemble sont illustrés ci-dessus dans **la figure 27**.

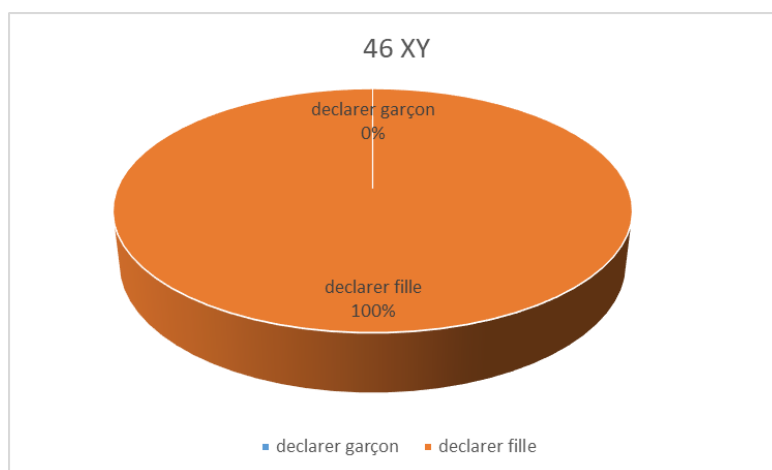


Figure 28: Graphique secteur montrant le nombre de caryotype 46XY réalisé.

- 9/27 patients soit (22%) ont un caryotype 46XY

9/9 patients déclarés de sexe féminin.

Il y a eu 100% de discordance entre le sexe génétique et la déclaration à la naissance. Les résultats dans l'ensemble sont illustrés ci-dessus dans **la figure 28**.

Radiologie

Echographie pelvienne a été réalisé chez tous les patients soit 56 fois

- Les OGE féminin ont été retrouvés 39/56 fois
- Les OGI masculin ont été retrouvés 17/56 fois.
- L'échographie pelvienne est l'examen clé pour identifier les organes génitaux internes et permettre d'anticiper le sexe du patient, qui doit être confirmé par un caryotype.

6-Selon l'étiologie de classification des ADS

L'anomalie de différenciation sexuelle est divisée selon 3 classes, les résultats de notre travail est comme suit :

Résultats

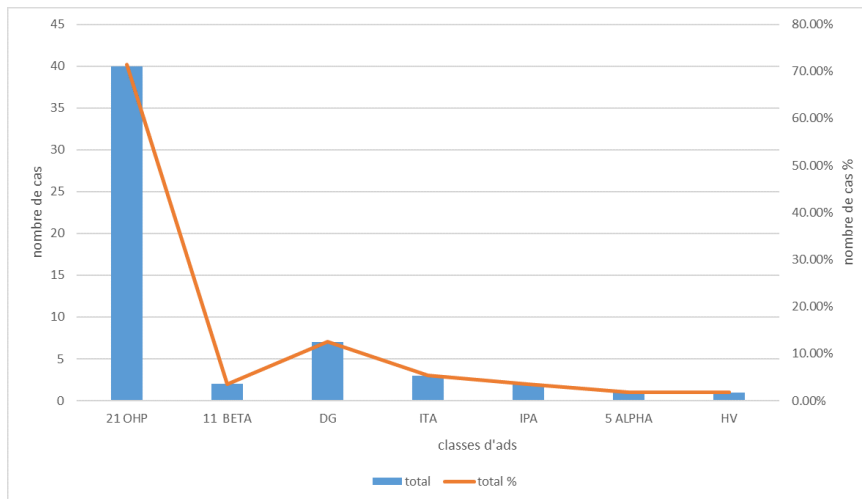


Figure 29: (a) Histogramme représentant les classes d'ADS

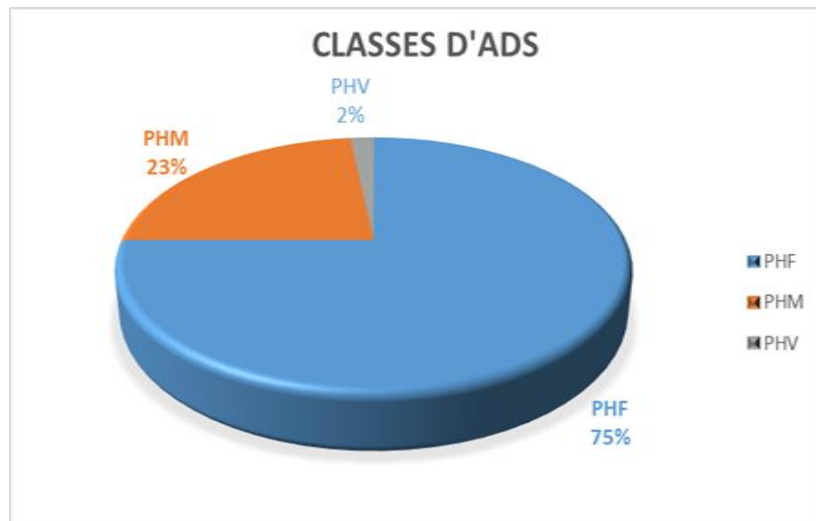


Figure 30: (b) Graphique secteur montrant les classes d'ADS.

Parmi les 56 cas d'ADS nous avons détectés :

- 42 cas soit (75%) de pseudo hermaphrodisme féminin.
- 13 cas soit (23%) de pseudo hermaphrodisme masculin.
- 1 cas soit (2%) d'hermaphrodisme vrai.

La cause la plus fréquente de l'ADS est représentée par l'HCS. Les résultats dans l'ensemble sont illustrés ci-dessus dans **la figure 29/30**.

6.1. Selon les types de PHF

Résultats

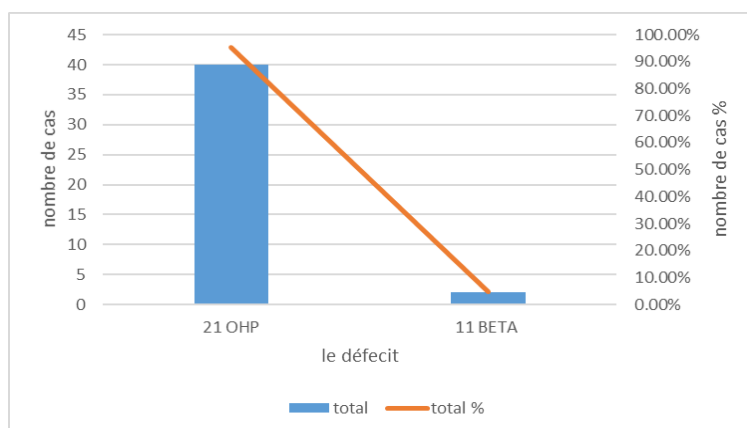


Figure 31: Histogramme montrant le nombre des types de PHF

Parmi les 56 cas d'ADS nous avons repérés 42 cas d'hyperplasie congénitale des surrénales dont :

- 40 cas soit (95 %) ont un déficit en 21 hydroxylase.
 - 39/40 sont des filles.
 - 1/40 est un garçon.
- 2 cas soit (5%) ont un déficit en 11 β déshydrogénase
 - 2/2 sont des garçons

Le déficit en 21 hydroxylase est la cause la plus fréquente dans l'HCS. Les résultats dans l'ensemble sont illustrés ci-dessus dans **la figure 31**.

6.2. Selon les types de PHM

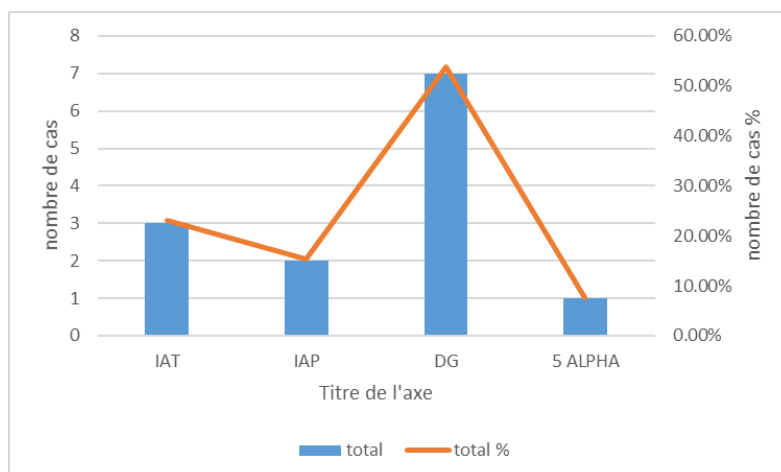


Figure 32: histogramme montrant le nombre de cas des différents types de PHM.

Parmi les 56 cas d'ADS nous avons 13 cas de pseudo hermaphrodisme masculin dont :

- 7 cas soit (54%) dysgénésie gonadique.
- 3 cas soit (23%) insensibilité total aux androgènes.
- 2 soit (15%) insensibilité partielle aux androgènes.
- 1 cas soit (8%) à un déficit en 5 alpha réductase.

On remarque que dans le pseudo hermaphrodisme masculin la dysgénésie gonadique occupe la première place. Les résultats dans l'ensemble sont illustrés ci-dessus dans la **figure 32**.

Par ailleurs parmi les 56 cas étudiés seul un cas **d'hermaphrodisme vrai** a été constaté. Il est donc exceptionnel.

7-Selon l'origine géographique

L'origine géographique est classée selon les wilayas d'où nos patients provenant.

Résultats

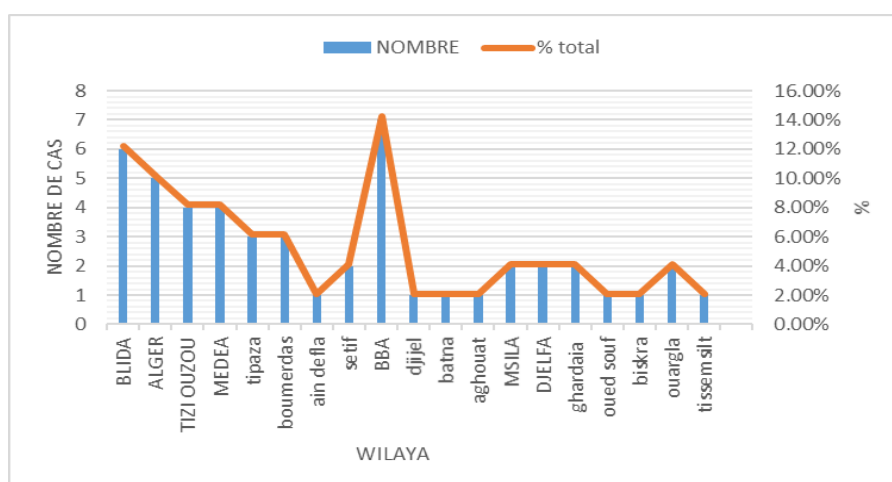


Figure 33: Histogramme montrant le nombre de cas par wilayas.

Tableau 5: Répartition des cas de consanguinité par région.

Région	Centre	Est	Sud	Ouest
Nombre de cas	26	11	11	1
Taux de consanguinité	(9) 64%	(8) 80%	(7) 100%	(1) 100%

- 50/56 cas leur origine géographique est déterminée.
- 6/56 cas leur origine géographique est indéterminée.

La répartition varie selon la région géographique. Elle est élevée dans les wilayas du centre soit 7 wilayas (Blida - Alger - Tizi ousou - Médéa - Tipaza - Boumerdas- Ain defla) où on enregistre 26 cas d'ADS soit (53%). Dont 64 % des patients sont issus d'un mariage consanguin, et dans les 7 wilayas du sud (Biskra - Ouargla -Msila - Djelfa - Oued Souf - Ghardaïa - Laghouat) on a recensé 11 cas, soit (22.5 %) dont 100 % sont issus d'un mariage consanguin. La répartition dans 4 wilayas de l'est (Bordj-Bou-Arreridj - Batna – Sétif et Jijel) on dénombre 11 cas, soit (22.5 %). 80% sont issus d'un mariage consanguin par contre le taux est plus faible dans les wilayas de l'ouest à titre d'exemple Tissemsilt compte 1 cas soit (2 %) issu d'un mariage consanguin, soit (100 %).

La consanguinité est un paramètre prédominant dans la répartition des cas en fonction de la géolocalisation. Les résultats dans l'ensemble sont illustrés ci-dessus dans **la figure 33**.

8-Antécédents familiaux

Les antécédents familiaux révèlent les tendances relatives à certaines maladies au sein d'une famille.

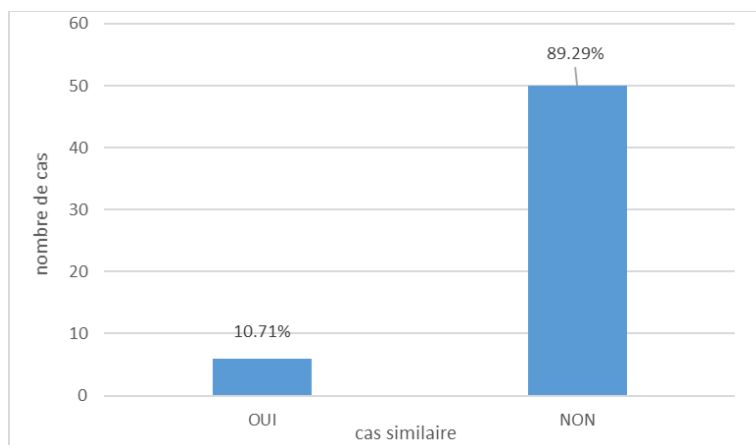


Figure 34: Histogramme présentant les antécédents dans la famille.

- 6 patients avec HCS soit (11 %) avaient un cas similaire dans la fratrie.
- 50 soit (89%) n'ont pas de cas similaire dans la famille.

Il ne semble pas exister de cas similaires dans la famille. Les résultats dans l'ensemble sont illustrés ci-dessus dans **la figure 34**.

9-Selon le niveau socio-économique

Le statut socio-économique mesure la position sociale d'une personne ou d'une famille d'après son salaire, son éducation, son métier. Toutes les informations présentées ci-dessous.

Résultats

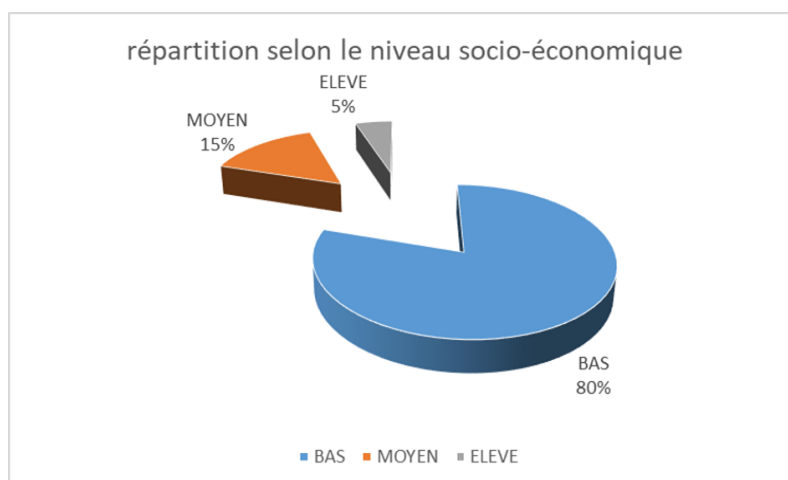


Figure 35: Graphique secteur montrant le niveau socio-économique retrouvé chez les différents cas.

Le niveau socio-économique a été évalué chez 53/56 patients, il se décompose comme suit :

- 48 patients soit (80%) dont les parents présentaient un niveau socio-économique de faibles revenus.
- 3 patients sont de niveau socio-économique de revenus moyens soit (15%).
- 2 patients soit (5%) seulement sont de niveau socio-économique de revenus élevés

Les résultats dans l'ensemble sont illustrés ci-dessus dans **la figure 35**.

Discussion

1. Circonstances de découverte (motif de consultation)

Dès le début de ce travail, nous avons constaté que le motif le plus fréquent de consultation à la naissance est le syndrome de perte de sel, permettant de faire le diagnostic d'HCS assez précocement, et par conséquent une prise en charge thérapeutique adéquate tant sur le plan médical, que celui du ré-assignement dans le sexe quand il est faussement déclaré.

Contrairement au PHF, le PHM où le diagnostic à la naissance est rarement fait, et où les erreurs de déclaration sont très fréquentes, la prise en charge thérapeutique est plus difficile, et le ré-assignement dans le sexe génétique devient complexe, d'autant plus que le PHM est souvent constaté à l'âge pubertaire suite à une aménorrhée. Cette complexité s'explique par la réalisation tardive du vrai sexe de l'individu, celui-ci parfois déjà engagé dans une vie de couple, ou en entrevois une, avec son identité sexuelle présumée.

2. Age de diagnostic

L'anomalie d'ADS peut se voir à tous les âges. La plus part des cas consultent à la naissance pour un syndrome de perte de sel, et pour une aménorrhée après la puberté. Il est nécessaire de faire un examen minutieux des OGE à la naissance, par un médecin qualifié pour détecter la moindre anomalie et diriger ainsi le nouveau né vers un centre spécialisé.

3. Sexe déclaré

Le sexe déclaré est le plus souvent de type féminin quel que soit l'ADS.

Ceci est dû au fait que l'examen des OGE est mal conduit, et il est vraisemblablement fait de manière aléatoire dans une bonne partie des cas. Les cas sont présentés, souvent comme suit :

Réellement Garçon → Pas de virilisation OGE → déclaré fille (souvent) → PHM.

Réellement fille → Virilisation des OGE → Déclaré garçon (parfois) → PHF.

4. Consanguinité

La consanguinité augmente considérablement les problèmes d'accidents chromosomiques favorisant l'existence de ce genre d'anomalie, et en renforcent l'apparition des caractères récessifs à l'origine de l'anomalie.

Ce constat est renforcé par des données géographiques où le nombre est important relativement avec les mariages consanguins fortement exprimé dans la région de BBA.

5. Examen clinique

On a constaté dans l'examen clinique ces données suivantes :

5.1. Selon Prader

HSC est révélée par une virilisation importante des OGE chez la petite fille et le petit garçon (stade 3-4 de Prader). Ceci doit nous amener à pratiquer un diagnostic anténatal pour prévenir la difficulté du déterminisme sexuelle à la naissance.

5.2. Le caryotype

Le caryotype reste un examen médico-légal devant toutes anomalies de la différenciation sexuelles, il peut nécessiter une technique Fish et même un séquençage pour pouvoir détecter les anomalies chromosomiques et les gènes mutés.

Comme dans Les cas des garçons avec caryotype 46 XX, il y a probablement un gène SRY présent quelque part ce qui nécessite une technique FISH, comme il est trouvé chez un cas de notre série, et peut demander un séquençage pour mettre en évidence les problèmes d'un 46XX masculinisé et 46XY fémininisé.

5.3. Radiologie

Une échographie pelvienne est effectuée chez tous les patients, elle représente l'examen clé pour la détermination du sexe.

En effet, on a remplacé l'absence du caryotype par l'échographie pelvienne qui reste un examen facile à réaliser et disponible, davantage, elle permet d'orienter une décision thérapeutique. Et l'exemple de l'âge osseux qui est un examen demandé pour la surveillance des patients atteints d'HCS afin d'estimer la croissance staturale, car les stéroïdes sexuel sécrétés par la surrénal entraîne une soudure précoce du cartilage de conjugaison, et donc une petite taille à l'âge adulte.

6. Étiologie de la classification des ADS

Lors de notre étude, il a été constaté différentes classes d'ADS.

Nous rappelons avoir détecté une majorité de cas dans le PHF, démontre la cause de la consultation est vitale et qu'en effet une perte des sels peut être mortelle.

6.1. Les types de PHF

Le pseudohermaphrodisme féminin (PHF) est un état intersexué assez rare cependant il reste le plus fréquent des ambiguïtés, c'est une maladie endocrinienne génétique a transmission autosomique récessif héréditaire [7], nôtre étude révèle que 75% des cas sont classés en PHF.

Il résulte de la virilisation des seuls organes génitaux externes (OGE) d'un fœtus féminin généralement par hyperplasie congénitale des surrénales. Les déficits enzymatiques sont différents d'un cas à un autre. On a recensé 2 déficits chez les patients examinés :

- Déficit en 21 hydroxylase
- Déficit en 11-hydroxylase

L'HCS est due à des troubles de la chaîne de biosynthèse des hormones stéroïde dont 95% des cas et est due à un déficit en 21 hydroxylase, notre travail à confirmer cette étude. Sur les 42 cas d'HCS étudiés :

Discussion

-40 présentent un déficit en 21 hydroxylase soit un taux de 95%

-2 cas ont un déficit en 11 β soit 5%.

Ce qui explique la fréquence de cette endocrinopathie.

L'absence de cette enzyme entraîne dès la période fœtale une accumulation de la progestérone et de la 17-OH progestérone et une diminution de la synthèse de l'aldostérone et du cortisol, ce qui explique le taux élevé de la 17OHP chez 100% de nos patients. L'accumulation de la 17 hydroxy Progestérone entraîne une conversion excessive de ce stéroïde en androgènes surrénaliens.

L'excès de synthèse des androgènes surrénaliens conduit donc à une virilisation des organes génitaux externes de la fille dès le stade fœtal. Cette virilisation est d'ampleur variable. Par ailleurs, le défaut d'aldostérone peut provoquer dans les jours qui suivent la naissance un syndrome de perte de sel c'est le cas de 39 sur 42 de nos patients.

Nous avons pris un cas d'HCS sur nos 42 patients. Il s'agit d'une fille venue de Laghouat âgée de 9 ans née d'un mariage consanguin de 1er degré sans antécédents familiaux, adressée en 2013 pour une hyperplasie congénitale des surrénales avec déficit en 21OHP.

Nous avons observés une virilisation presque complète de son organe génital, avec un aspect péniforme et un stade 4 de Prader. **(Voir la figure 37 « a »)**

La patiente a subi une chirurgie (clitoridectomie), avec un résultat partiel et nécessitant une deuxième intervention.

La patiente avait un taux de 17 OHP élevé, et était sous hydrocortisone. C'est une situation relativement simple, il n'y a donc aucun problème de choix du sexe, ce sont des filles et la génitoplastie féminisante ne se discute pas quelle que soit l'intensité de la masculinisation initiale. **(Voir la figure 36 « b »)**

Consultation spécialisée assurée par Madame le professeur Ouahid Safia.



Figure 37: (a) patiente 46XX présente une HSC avec déficit en 21 OH vue éloignée.



Figure 36: (b) : Vue rapprochée avec écartement des deux lèvres montrant l'échec de la chirurgie.

Les pseudohermaphrodismes masculins sont définis par une ambiguïté des organes génitaux externes et internes associée à la présence exclusive de tissu gonadique masculin. C'est une affection rare, héréditaire à transmission autosomique récessive, elle correspond à une altération de la biosynthèse testiculaire de la testostérone, sur les 13 cas de PHM nous avons 7 cas de dysgénésies gonadiques (partielle et mixte) et 3 cas d'insensibilité totale aux androgènes, 2 cas d'insensibilité partielle aux androgènes, 1 cas de 5 alpha réductase.

6.2.1. Les 7 cas de la dysgénésie gonadique :

La dysgénésie gonadique complète à 46XY est une anomalie du développement sexuel associée à un développement anormal des testicules qui se traduit par la présence d'organes génitaux féminins externes et internes malgré la présence du chromosome Y. [41]

- Nous rapportons le cas d'une patiente venue de Jijel âgée de 16 ans issue d'un mariage consanguin de 2^{ème} degré sans antécédents familiaux adressé en 2020 pour aménorrhée primaire.

L'échographie pelvienne a montré que l'utérus et les testicules sont de taille réduite, sans ovaires, les organes génitaux externes présentent un pénis non érectile, un seul orifice et un stade 4 de Quigley.

6.2.2. Les 3 cas de l'insensibilité complète aux androgènes :

L'insensibilité complète aux androgènes a été le premier cadre démembré (anciennement appelé testicules féminin) le gène du récepteur des androgènes est situé sur le chromosome X et code un récepteur des androgènes qui est cytoplasmique initialement. [52,53]

En cas de déficit complet du récepteur des androgènes le phénotype obtenu est purement féminin avec une absence de pilosité et une aménorrhée primaire qui amène la découverte d'un caryotype 46 XY est le fait qu'il n'y pas d'utérus, c'est le cas de notre patiente.

- Une fille venue de Sétif, âgée de 19 ans, issue d'un mariage consanguin de 2 ème degré sans antécédents familiaux, adressée en 2019 pour aménorrhée primaire.

On note que cette patiente a des OGE purement de type féminin avec développement mammaire dont l'échographie a montré l'absence d'utérus et la présence des OGI de type masculin.

6.2.3. Les 2 cas d'insensibilité partielle aux androgènes :

Le diagnostic de l'insensibilité partielle aux androgènes est évoqué devant un patient 46XY aux organes génitaux atypiques, des concentrations de testostérone et LH normales ou élevées (au moment de la mini puberté et après la puberté) et une AMH normale ou élevée. [54]

Le diagnostic d'insensibilité aux androgènes est normalement confirmé par l'analyse du gène du récepteur des androgènes situé sur le chromosome X. Cet examen n'est pas à la portée de nos patients car non pratiqué dans notre pays.

- Nous avons 2/13 cas d'insensibilité partielle aux androgènes.

On prend le cas de Boumerdes, une patiente âgée de 21 ans issue d'un mariage consanguin de 2 ème degré, adressée en 1991 pour aménorrhée, née avec une ambiguïté sexuelle, type 4 de Prader avec bourgeon génital incurvé de type pénien a été déclarée et éduqué comme fille.

A la puberté l'examen clinique retrouve des caractères sexuels secondaires de type masculin, il existe un orifice unique urogénital associé à un hypospadias et cryptorchidie elle a bénéficié d'une intervention qui a consisté à une gonadectomie et clitoridectomie.

La testostérone est élevée avec un caryotype 46 XY révélé à l'âge de 18 ans.

6.2.4. Le cas de déficit 5 alpha réductase :

Le déficit en 5 alpha réductase correspond à une différenciation complète des organes génitaux masculins secondaire à des mutations du gène de 5 alpha réductase qui transforme la testostérone en dihydrotestostérone (DHT) sa prévalence est rare 1/13 des cas étudiés, la transmission est autosomique récessive et le gène codant est le SRD5A2. [55]

Sur le plan biologique le déficit en 5 alpha réductase se définit par des taux normaux voir élevé de testostérone plasmatique contrastant avec des taux bas de DHT.

- Nous rapportons la patiente venue d'Ouargla âgée de 5 jours issue d'un mariage consanguin de 2 ème degré avec antécédents familiaux où un cas similaire chez la cousine est détecté, adressée en 1988 pour prise en charge d'un PHM en déficit en 5 alpha.

On note une hypertrophie des grandes lèvres et deux formations mobiles arrondies qui correspondent à des testicules avec un type 4 de Prader et une absence des organes génitaux internes de type féminin.

La patiente a été déclarée fille à la naissance malgré le sexe génotypique masculin (46XY), cette dernière a été perdue de vue.

Nous constatons que l'éthologie la plus fréquente de notre étude est la dysgénésie gonadique puisqu'elle représente 7/13 soit 53%.

6.2.5. Le cas de translocation du gène SRY :

- Nous rapportons le cas d'un patient venu d'Alger âgée de 9 mois issu d'un mariage consanguin sans antécédents familiaux adressé en 2008 pour hypospadias et une ectopie testiculaire, opéré pour un hypospadias, elle est laissée fille. Elle avait des testicules inguinales on a fait une gonadectomie. Est on l'a mis sous oestrogénostatif pour maintenir l'aspect féminin.

L'erreur a été à 100%, Ceux qui été considéré comme fille avaient un caryotype 46 XY (les femmes XY), ceux qui été considéré comme garçon avaient un caryotype 46XX (les mâles XX), ceux qui été hermaphrodisme vrai avaient un caryotype 46XY.

Et la consultation spécialisée était assurée par Madame le professeur Ouahid Safia.

Hermaphrodisme vrai

L'hermaphrodisme vrai est très rare. Il se caractérise par un tissu testiculaire et ovarien présent à la fois chez un même individu.

- 1/56 cas d'hermaphrodisme vrai, la patiente venue de Mila âgée de 25 ans issue d'un mariage non consanguin sans antécédents familiaux adressée en 1997 pour une dysgénésie gonadique mixte. L'échographie et l'IRM ont montré que la patiente a des organes génitaux interne féminin et masculin dans chaque côté (ovotestis) avec un petit orifice et un petit vagin, aussi un stade 4 de Prader. La patiente a une pilosité pubienne et axillaire, le bilan hormonal est très élevé pour la testostérone, LH et FSH. Cette patiente avait une aménorrhée primaire, une grande taille et une voix rauque. Elle a subi des interventions chirurgicales : clitoridectomie _ hystérodectomie _ annexectomie. Et prise pour femme.

Le caryotype a montré que la patiente a un 46XY et 1% de corpuscule de Barr.

La consultation spécialisée a été assurée par Madame le professeur Ouahid Safia.

7. L'origine géographique

Nous avons 56 cas d'anomalies de différenciations sexuelles, provenant de 19 wilayas, sachant que la wilaya de Bordj-Bou-Argerdj est au sommet du graphique, tandis que les autres cas sont majoritairement originaires du centre, est probablement dû à l'accessibilité à l'hôpital Baineme, ensuite celles du sud puis de l'est et enfin celles de l'ouest.

Cette répartition géographique est expliquée par une forte consanguinité, en effet le nombre de cas le plus élevé est retrouvé lorsque la consanguinité est élevée. Le patient issu d'un mariage consanguin au centre représente 64 de l'ensemble des cas pour lesquels nous sommes renseignés sur les cas de consanguinité.

8. Les antécédents familiaux

Des cas similaires ont été retrouvés aussi bien dans le PHF que dans le PHM. Ceci revient à dire que l'anomalie de la différenciation sexuelle est une maladie qui peut être héréditaire.

9. Le niveau socio-économique

Le niveau socio-économique de 80% des patients est bas. Les parents ne consultent pas précocement. Et l'éloignement de structures ou bien des enfants naissant dans des structures non médicalisées peuvent être des raisons pour lesquelles le diagnostic est tardif.

10. Traitements

Pour les cas de Pseudo hermaphrodisme féminin le Traitement médical est à base de glucocorticoïdes et mineralocorticoïde plus le traitement chirurgical pour la réfection des OGE. Concernant les filles le traitement médical est à vie.

Pour les cas de Pseudo hermaphrodisme masculin le traitement est à base d'oestroprogestatif afin de développer les caractères sexuels secondaires féminins, qui sont peu ou pas développés chez ces patientes, par la suite ceci posera le problème de la cavité vaginale, qui apparaît au mariage.

Les gonades masculines sont enlevées, car il y a risque de dégénérescence, dès que le diagnostic de PHM est porté.

Conclusion

Conclusion

Notre étude confirme que la classe la plus fréquente des ADS est le pseudo hermaphrodisme féminin dont le taux est de 75% de notre série. Le pseudo hermaphrodisme masculin est la classe la moins fréquente elle représente 23% de nos cas. L'hermaphrodisme vrai est la classe la plus rare elle représente 2% des patients précisément un cas.

La prise en charge de l'anomalie de la différenciation sexuelle est très difficile en raison :

- Des problèmes de diagnostic précoce rarement fait.
- D'une chirurgie complexe et très délicate en raison de la virilisation très importante des organes génitaux externes des petites filles.
- D'une fréquence élevée des mariages consanguins.
- Des conditions socio-économiques faibles des patients.
- Des bilans hormonaux pas toujours disponibles.
- De caryotype difficile à obtenir et donc n'est pas réalisés systématiquement et pas assez informés sur les ADS.
- Des chirurgiens pour cette pathologie très réduit.
- L'aspect psychologique est très peu développé.
- Les minéralocorticoïdes ne sont pas disponibles en Algérie.
- L'équipe pluridisciplinaire qui doit être présente pour une bonne prise en charge de cette pathologie et qui est non disponible.

Recommandations

- La pathologie doit être connue particulièrement par la sage-femme le pédiatre (les premiers acteurs de l'examen clinique du nouveau né).
- Une échographie pelvienne doit être pratiquée systématiquement à la naissance.
- L'examen des OGE doit être minutieux.
- Un caryotype est indispensable, voir systématiquement allant vers la technique Fish et encore mieux le séquençage.
- Un bilan hormonal précoce.
- Un dépistage néonatal des HCS.
- Un dépistage anténatal avec un traitement anténatal.

Perspectives

- Reprendre un travail prospectif dans lequel le suivi, où il faut mettre la réflexion d'un biologiste et d'un généticien particulièrement, pour avoir une meilleure consultation.
- Elargir l'étude sur un nombre fortement plus important, et distribuer sur les quatre grandes régions du pays.

Référence bibliographique

Références bibliographique

1. Afr Med J. Association caryotype 47XYY et déficit en 5 alpha réductase révélée par un micropénis: à propos d'un cas et revue de la littérature. Publier 01/06/2020.
2. Badis Abdelkader. AMBIGUÏTÉ sexuelle. Publier 2007/2008.
3. Ben Ghorbel I, Houman MH, B'chir S, Chamakhi S, Miled M. Une forme disséminée d'histiocytose langerhansienne associant un diabète insipide et un diabète sucré. Rev Med Interne 2001;22:469-74.
4. Bose HS, Sugawara T, Strauss 3rd JF, Miller WL. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. N Engl J Med 1996;335:1870-8.
5. Burgi H, Supersaxo Z, Selz B. Iodine deficiency diseases in Switzerland one hundred years after Theodor Kocher's survey: a historical review with some new goitre prevalence data. Acta Endocrinol (Copenh) 1990; 123:577-90.
6. 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.
7. Claire Bouvattier. Sylvie Cabrol. Juliane Lége. Graziella Pinto Necker. Elisabeth Thibaud, Angélique Hirsch-Pellissier. Fille ou garçon ? Le développement des organes génitaux.

Références bibliographique

8. Coulm B, Coste J, Tardy V, Ecosse E, Roussey M, Morel Y, et al. Efficiency of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children born in mainland. Publier 1996/2003. Arch Pediatr Adolesc Med 2012 Feb;166(2):113-20.
9. Davis PJ, Leonard JL, Davis FB. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. Front Neuroendocrinol 2008;29:211-8.
10. Dr Gautier Vandebossche. Organes génitaux masculins. Publier en 09/05/2017.
11. Dr Jacqueline Rossant-Lumbroso. Dr Lyonel Rossant. Hermaphrodisme (ambiguïtés sexuelles). Publier en 27 /01/2017.
12. Dr. Rabineau et JM. Dupont. Cytogénétique humaine.
13. Dr.S. MAAYOUFI. Anomalies chromosomique (thèse). Publier 2019/2020.
14. FOREST, M.G., ET AL. Hyperplasie congénitale des surrénales. Publier 2005.
15. G .DREFYFUS. Les intersexualités < que sais-je!!>. Publier 1972.
16. H .AHANDAR . SIHAM EL AZIZ. Le déficit en 5 alpha réductase à propos d'un cas . Publié Septembre 2015.
17. Chadli. ASMA CHADI. Le déficit en 5 alpha réductase. Publier 2015-07.

Références bibliographique

18. <https://www.vivelessvt.com/college/la-transmission-de-la-vie-chez-lhomme/>. Consulter 2008.
19. Jean-Loup Huret, Claude Leonard, John RK. Anomalies chromosomique. Publier 05/2000.
20. Jean-Michel Dupont. Ultrastructure du chromosome. Publier 2008.
21. Julie Giorgetta. Chromosomes X, Y : différences entre l'homme et la femme, caryotype. Publier 15/06/2013.
22. L. Chabraoui a F. Abid a R. Menassa b A. Gaouzi c A. El Hessni d Y. Morel. B. Three Novel CYP11B1 Mutations in Congenital Adrenal Hyperplasia due to Steroid 11BetaHydroxylase Deficiency in a Moroccan Population 2009.
23. Laflamme N, Leblanc JF, Mailloux J, Faure N, Labrie F, Simard J. Mutation R96W in cytochrome P450c17 gene causes combined 17 alpha-hydroxylase/17-20-lyase deficiency in two French Canadian patients. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:264-
24. Layla EL HIZAZI. L'HYPERPLASIE CONGENITALE DES SURRENALES CHEZ L'ENFANT. Publier 02/05/2018.
25. Lin HY, Davis FB, Gordinier JK, Martino LJ, Davis PJ. Thyroid hormone induces activation of mitogen-activated protein kinase in cultured cells. Am J Physiol 1999;276:C1014-C1024

Références bibliographique

26. M. G. Forest, V. tardy, M. nicolino, M. David, Y. morel. 21-hydroxylase deficiency: an exemplary model of the contribution of molecular biology in the understanding and management of the disease. *Ann. endocrinol*, 2005; 66, 3: 225-232.
27. M. Pugeat. Sexual determinism, gonadal differentiation and gender identity.
28. Messier N, Langlois MF. Triac regulation of transcription is T(3) receptor isoform- and response element-specific. *Mol Cell Endocrinol* 2000;165:57-66.
29. Moreno M, de Lange P, Lombardi A, Silvestri E, Lanni A, Goglia F. Metabolic effects of thyroid hormone derivatives. *Thyroid* 2008;18: 239-53.
30. Mr lèveque. Appareil génital masculin (thèse).
31. NAHOUL K, ROGER M. Dosage hormonaux dans : Papiermik E. Rozenbaum H, Belaisch-Allart J- *Medecine-science Flammarion*, 1990 :201-221.
32. NEW M.I. Extensive clinical experience: non classical 21-hydroxylase hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(11), 4205-14.
33. Nils Krone, MD. Wellcome Trust Clinician Scientist Fellow , Wiebke Arlt, MD, DSc, FRCP, Professor of Medicine, MRC Senior Clinical Fellow Genetics of congenital adrenal hyperplasia *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 23 (2009) 181–192.

Références bibliographique

34. Oudidi A, Hachimi H, El Alami MN. Histiocytose langerhansienne de la thyroïde. *Presse Med* 2006;35:977–9.
35. Perelman R. et COLL. La ventilation à l'ambu chez le nouveau née. Publier 1985.
36. Persani L, Terzolo M, Asteria C, Orlandi F, Angeli A, Beck-Peccoz P. Circadian variations of thyrotropin bioactivity in normal subjects and patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2722-8.
37. pierrenkamina , jean pierre richer Atlas d'anatomie humaine 7ème édition.
38. Randeve HS, Davison R, Chamoun V, Bouloux PM. Isolated neurosar- coidosis – a diagnostic enigma: case report and discussion. *Endocrine* 2002;17:241–7.
39. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993;14:348-99.
40. Rhéaume E, Simard J, Morel Y, Mebarki F, Zachmann M, Forest MG, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to a homozygous nonsense mutation in the type II 3 -hydroxysteroid dehydrogenase gene. *Nat Genet* 1992;1:239-45.
41. Rohmer V, Barbot N, Bertrand P, Nahoul K, Bigorgne JC, Forest MG. A case of male pseudohermaphroditism due to 17 -hydroxylase deficiency and hormonal profiles in the nuclear family. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:523-9.
42. Rosianna. Organes génitaux externes féminins. Publier 2020.

Références bibliographique

43. Samara-Boustani, A. Bachelot, G. Pinto, E. Thibaud, M. Polak, P. Touraine. Blocs enzymatiques précoces de la surrénale. EMC. [10-015-B-20].
44. Saroj Nimkarn and Maria I. New. Steroid 11 β -hydroxylase deficiency, congenital adrenal hyperplasia. Adrenal Steroid Disorders Program, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York 10029, USA (2008).
45. Schlienger JL, Delemer B, Vinzio S. Répercussions hypophysaires des maladies systémiques. *Ann Endocrinol* 2006;67:316–24.
46. sF Ahmed - a Cheng, L. dovey - JR Hawkins - H Martin - j Rowland - n shimura - a d Tait - a Hughes. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. *Publier* 02/2000.
47. Simon Idelman. *Endocrinologie fondement physiologique*. *Publier* 01/11/1990.
48. Stéphanie Brunel. *Les gènes de détermination sexuelle*. *Publier* 13/02/2019.
49. Tony Yuen - Zorana Grubic, - Vesna Kusec - Ingeborg Barisic, Maria I. Two Novel CYP11B1 Gene Mutations in Patients from Two Croatian Families with 11 β -Hydroxylase Deficiency. *Publier* 02 Jun 2014.

Références bibliographique

50. y Morel - I Michel calemard - D mallet. Anomalies génétiques du récepteur aux androgènes et AMBIGUÏTÉ sexuelle avec fonction testiculaire normale à la naissance. Publier 2005.
51. Yanase T, Simpson ER, Waterman MR. 17 α -Hydroxylase/17,20-lyase deficiency: From clinical investigation to molecular definition. *Endocr Rev* 1991;12:91-108.
52. Yoshida T, Iwasaki Y, Kagawa T, Sasaoka A, Horino T, Morita T, et al. Coexisting primary hyperparathyroidism and sarcoidosis in a patient with severe hypercalcemia. *Endocr J* 2008;55:391–5.

Références bibliographique

LES ANNEXES

Annexe 01 : fiche individuelle du malade.

Fiche individuelle du malade

Identité :

Nom/prénom :

Nouveau prénom si changement de sexe :

Date de naissance :

origine :

âge de diagnostic :

Sexe d'élevage : F

M

indéterminé

Consanguinité : 1ere degré

2ème degré

non consanguin

Niveau socio-économique : Bas

Moyen

Elevé

Motif de consultation :

Ionogramme sanguin : Na+ =

k+ =

Ca2+=

HCO3-=

Ionogramme urinaires : K+ :

NA+ :

Glycémie :

Dosages hormonaux :

Testostérone :

17-OHP =

Activité rénine plasmatique :

4androsténédione :

Aldosterol :

ACTH :

DHEAS :

Cortisol de 8h :

Caryotype :

LH :

FSH :

Echographie abdominopelvienne ou surrénalienne :

Age osseux :

TDM /IRM

Antécédents :

Accouchement : normal

Césarienne

Age gestationnel :

Cas similaire dans la famille : OUI

NON

Antécédents personnels médicaux ou chirurgicaux :

Histoire de la maladie :

Âge de début des signes cliniques :

Circonstance de découverte :

-Syndrome de perte de sel : Vomissement :

Diarrhée : Hypotonie :

A l'enfance :

Classification de prader : stade

Virilisation : Cryptorchidie :

Hirsutisme : Pilosité pubienne :

OGE :

OGI :

Autres signes :

Prise en charge thérapeutique :

Hydrocortisone per os 10 à 20mg/m²/j

Fludrocortisone 0,1 à 0,2 mg/j

Chirurgie :

Consultation :

Croissance staturo-pondérale :

Accident de décompensation :

Etat psychique des patients et des parents :