

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Saad Dahleb Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

*Mémoire de Fin d'Etude*

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

Spécialité : Biologie et Physiologie de la Reproduction

*Thème :*

**Étude de l'infertilité chez les patients atteints d'anomalies du développement sexuel (ADS) suivis au niveau de CHU de Bab-El-Oued**

Présenté par :

Bamebarek Amel

Bellil Meriem

Devant le jury :

<b>Dr. ALLOUI A.</b>	Maître de conférences A	U.S.D. Blida 1	<b>Présidente</b>
<b>Dr. BIREM Z.</b>	Maître de conférences B	U.S.D. Blida 1	<b>Examinatrice</b>
<b>Dr. SAYAD M.</b>	Maître de conférences B	U.S.D. Blida 1	<b>Promotrice</b>
<b>Dr. AHMED ALI L.</b>	Professeure en endocrinologie	Hôpital Bab-El-Oued	<b>Co- Promotrice</b>

**Promotion 2022/2023**

## **Remerciements**

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

*Nous remercions Mr **ALLOUI A.** Maître de conférence au Département de biologie de la Faculté SNV de l'Université de Blida 1 qui nous a fait l'honneur en acceptant le président de notre jury de soutenance.*

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

*Nous remercions Mme **Ahmed Ali L.** Professeur en endocrinologie à l'Hôpital Bab-El-Oued d'avoir accepté d'être notre Co-promotrice. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance, votre simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis.*

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

*Enfin, nous ne pouvons pas clore ce mémoire sans remercier tous les enseignants de faculté S.N.V de l'université de BLIDA qui nous ont accompagnés pendant toute notre parcours universitaire, pour leur dévouement et leur assistance tout au long de nos études universitaires., en particulier nous remercions vraiment les enseignants de l'option « **BiologiePhysiologie de reproduction** » qui nous ont aidés à développer et à aimer d'avantage cette spécialité.*

## **Dédicace**

### **« A mes chers parents »**

*Je suis reconnaissante d'être né dans cette famille. Vous avez vraiment façonné mon destin et m'avez toujours encouragée à faire de mon mieux. Merci pour tout.*

*A mon trésor papa merci d'être présent dans chaque moment de ma vie. Tu m'as soutenu même dans mes pires moments, Tu me tenais dans tes bras quand j'étais petite et me tenais la main alors que je grandissais. Merci pour tout papa. Je voudrais te remercier du fond du cœur, mais mon cœur n'a pas de fond pour toi.*

*Chère maman, la maternité est un titre qui ne peut pas être acheté mais seulement gagné. Avec tout ce que vous avez fait pour nous, je ne peux que vous envoyer des tonnes de remerciements.*

*Merci à mon petit frère, merci d'être dans ma vie.*

*A mon très cher grand père, tu as toujours été mon modèle rebi Yarahmak Jadou.*

*A ma meilleur, ma deuxième maman, ma confidente « Foliz », merci de m'avoir protégée et rassurée. De m'avoir aidée à surmonter tellement d'obstacle. D'avoir toujours été là à mes côtés.*

*Merci à toi mon oncle « Réda » et pour tous ce que tu as fait pour moi que dieux te bénéfice.*

*A toi abd rahim, merci pour tes encouragements, ta patience et ta présence dans ma vie.*

*Merci à Amine et Akila pour votre présence dans ma vie.*

*Merci à mon binôme, tu es la meilleure amie que je puisse avoir. Je souhaite que l'amitié que nous a réunie persiste pour toujours et que nous arrivons à réaliser nos rêves...*

**Bellil Meriem**

## ***Dédicaces***

### ***« A mes parents »***

*A mon Père et ma Mère la femme qui a sacrifié beaucoup de moments précieux dans sa vie pour que jepuisse les avoir dans la mienne.*

### ***« A ma sœur Nessrine et mes frères Nabil et Abd el Malek »***

*A ma meilleure cousine sœur d'enfance Wafa et aussi Hbibia Ferial et Manel à mes oncles Khalou Brahim Mohamed et Rafik et à mes chères tantes Karima et Samira et Nacira et Lila et ma Grande-mère Yema votre présence à mes coté était une grande source de courage.*

*Sans oublier mon binôme Meriem et ma copine sa patience et sa compréhension tout aulong de ce projet.*

***Amel Bamebarek***

Le Désordre du Développement Sexuel « DSD » est un terme générique utilisé pour couvrir un vaste groupe de personnes dont les caractéristiques sexuelles primaires et secondaires (appareil uro-génital) ne correspondent pas au sexe génétique. Les personnes atteintes de DSD ont souvent des problèmes de fertilité. Notre objectif est de rechercher les aspects étiologiques et leur impact sur l'infertilité chez ces patients. Pour cela, nous avons mené une double étude prospective et rétrospective au sein du service d'Endocrinologie de l'Hôpital MOHAMED LAMINE DEBAGHINE de BAB EL-OUED, sur une série de 30 patients chez qui nous avons effectué une étude clinique et paraclinique.

L'analyse des données nous a permis de constater que la majorité des patients (femme/homme) ont consultés à la naissance selon l'étiologie de la maladie et les différentes formes avec une prédominance du caryotype masculin 46XY. Ces patients atteints de DSD possèdent des expressions cliniques phénotypiques variables allant d'une ambiguïté des Organes Génitaux Externe (OGE) à un phénotype normal. Aussi, chez la majorité de nos patients, il existe une expression clinique apparente avec une ambiguïté sexuelle au niveau des OGE. Le bilan hormonal est complémentaire à l'examen clinique et le diagnostic ne sera confirmé qu'avec la présence de ces deux derniers en plus le caryotype. Ainsi, la même étiologie présente des dosages différents parfois même le bilan hormonal. Le diagnostic de développement sexuelle se fait en quatre phases ; détermination ou sexe chromosomique (génétique) ; la différenciation ou sexe gonadique ; l'organogenèse ou sexe phénotypique et le bilan hormonal. En général, le pronostic de la fertilité est compromis et la plupart des cas sont infertiles (insensibilité aux androgènes, dysgénésie gonadique) ainsi la possibilité de remédier et de devenir fertile est rare mais ça peut être possible.

**Mot clés :** Désordre de Développement Sexuelle (DSD) ; caractéristiques sexuelles primaires et secondaires ; étude clinique et paraclinique ; ambiguïté sexuelle ; caryotype masculin, insensibilité aux androgènes ; dysgénésie gonadique.

Sexual Development Disorder “DSD” is a generic term used to cover a broad group of people whose primary and secondary sexual characteristics (urogenital apparatus) do not match genetic sex. People with DSD often have fertility problems. Our goal is to research etiological aspects and their impact on infertility in these patients. For this, we conducted a double prospective and retrospective study in the Endocrinology department of the MOHAMED LAMINE DEBAGHINE Hospital of BAB EL-OUED, on a series of 30 patients in whom we carried out a clinical and paraclinical study.

Analysis of the data showed that the majority of patients (female/male) consulted at birth according to the etiology of the disease and the different forms with a predominance of male karyotype 46XY. These DSD patients have varying phenotypic clinical expressions ranging from External Genital Ambiguity (OGE) to a normal phenotype. Also, in the majority of our patients, there is an apparent clinical expression with sexual ambiguity at the level of (OGE). The hormonal balance is complementary to the clinical examination and the diagnosis will be confirmed only with the presence of these two in addition to the karyotype. Thus, the same etiology presents different dosages sometimes even hormonal balance. The diagnosis of sexual development is made in four phases ; determination or chromosomal sex (genetic) ; differentiation or gonadal sex; organogenesis or phenotypic sex and hormonal balance. In general, the prognosis of fertility is compromised and

most cases are infertile (androgenic insensitivity, gonadic dysgenesis) so the possibility of cure and becoming fertile is rare but it may be possible.

**Keywords:** Sexual Development Disorder (DSD); primary and secondary sex characteristics; clinical and paraclinical study; sexual ambiguity; male karyotype, androgen insensitivity; gonadal dysgenesis

اضطراب النمو الجنسي هو مصطلح شامل يستخدم لتغطية مجموعة كبيرة من الأشخاص الذين لا تتطابق خصائصهم الجنسية الأولية والثانوية (الجهاز البولي التناسلي) مع الجنس الجيني. غالبًا ما يعاني الأشخاص المصابون باضطراب النمو الجنسي من مشاكل في الخصوبة. هدفنا هو البحث في الجوانب المسببة للمرض وتأثيرها على العقم عند هؤلاء المرضى. لهذا، أجرينا دراسة استرجاعية مزدوجة في قسم الغدد الصماء في مستشفى محمد أمين دباغين في باب الواد، على سلسلة من 30 مريضًا أجرينا عليهم دراسة سريرية وشبه إكلينيكية.

سمح لنا تحليل البيانات بملاحظة أن غالبية المرضى (امرأة / رجل) تمت استشارتهم عند الولادة وفقًا لمسببات المرض والأشكال المختلفة مع غلبة النمط النووي الذكري يمتلك هؤلاء المرضى الذين يعانون اضطراب النمو الجنسي من تعبيرات نمطية سريرية متغيرة تتراوح من غموض الأعضاء التناسلية الخارجية إلى النمط الظاهري الطبيعي. أيضًا، في غالبية مرضانا، هناك تعبير سريري واضح مع الغموض الجنسي على مستوى مؤسسة الإدارة الانتخابية. التقييم الهرموني مكمل للفحص السريري ولن يتم تأكيد التشخيص إلا بوجود الأخيرين بالإضافة إلى النمط النووي. وهكذا، فإن نفس المسببات تقدم جرعات مختلفة في بعض الأحيان حتى التوازن الهرموني. يتم تشخيص التطور الجنسي في أربع مراحل؛ تحديد الكروموسومات أو الجنس (علم الوراثة)؛ تمايز الغدد التناسلية أو الجنس؛ تكوين الأعضاء أو الجنس الظاهري والتوازن الهرموني. بشكل عام، فإن تشخيص الخصوبة معرض للخطر ومعظم الحالات مصابة بالعقم (حساسية الأندروجين، خلل تكوين الغدد التناسلية) لذا فإن القدرة على التعافي والتخصيب أمر نادر الحدوث ولكن يمكن أن يكون ذلك ممكنًا.

الكلمات المفتاحية: اضطراب النمو الجنسي، الخصائص الجنسية الأولية والثانوية؛ دراسة سريرية وشبه إكلينيكية. غموض جنسي النمط النووي الذكوري، وحساسية الأندروجين؛ خلل تكوين الغدد التناسلية.

## TABLES DES MATIERES

<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>Rappels Bibliographiques</b>	<b>3</b>
I.1. Définition de DSD	3
I.2. Etiologie des DSD	4
I.2.1. DSD sur base d'une anomalie numérique des chromosomes sexuels	4
I.2.1.1 .le syndrome de klinefelter (KS)	4
I.2.1.2 .le syndrome de Turner	5
I.2.1.3 .Dysgénésie gonadique mixte	5
I.2.2 .DSD avec caryotype 46, XY	6
I.2.2.1 .Développement (testiculaire) gonadique anormal	6
-a. Dysgénésie gonadique complète	6
-b. Dysgénésie gonadique partielle	6
-c. Régression gonadique	7
-d. Ovotesticulaire	7
-d1. L'aspect biologique de DSD ovotesticulaire	7
I.2.2.2 .Perturbation de la synthèse ou de l'activité des androgènes	8
-a. Trouble de la synthèse des androgènes	8
-a1. Déficit en 5 $\alpha$ -réductase	8
-b. Activité androgénique perturbée	9
-b1. Le syndrome d'insensibilité aux androgènes SIA	9



* Insensibilité partielle au androgènes SIPA	9
L'aspect clinique	9
L'aspect biologique	9
L'aspect échographique	9
* Insensibilité complète au androgènes SICA	10
-c. Anomalie du récepteur de la LH	10
-d. Perturbation de l'activité de l'AMH ou de son récepteur	10
-d1. Le syndrome de persistance des canaux de Müller	10
I.2.3 DSD avec caryotype 46, XX	11
I.2.3.1 Développement (ovarien) gonadique anormal	11
-a. DSD testiculaire	11
-a1. Diagnostic et traitement de DSD testiculaire XX	14
I.2.3.2. Excès d'androgènes	15
a. Origine fœtale	15
b. Au niveau foeto-placentaire	17
I.3. Ce qui doit faire suspecter un DSD	17
I.3.1. L'évaluation anatomique	17
I.3.1.1. L'examen clinique	17
I.3.1.2 Les examens radiologiques	17
-a. L'échographie	17

-b. La génitographie	17
I.3.2 .Les dosages hormonaux	17
I.3.3 .Le caryotype	18
I.3.4 .L'étude génétique	18
I.3.5 .Choisie le sexe	18
I.3.5. Traitement	18
I.3.6. Le soutien psychologique	18
I.4. Dysfonctions sexuelles et infertilité	18
<b>Matériels et méthodes</b>	<b>19</b>
I.1. Cadre et lieu d'étude	19
I.2. Echantillon étudié	19
I.1.2. L'examen clinique	19
I.1.3. Examens complémentaires	19
I.1.3.1. Spécifiques au diagnostique DSD	19
I.1.3.2. Non spécifiques	19
II.3 .Méthodes d'étude	20
II.3.1 .Matériel	20
II.3.2.Méthode de dosage hormonal	20
II.3.2.1.Prélèvement sanguins	20
II.3.2.2 La technique de dosage hormonale	20

a. Testostérone	20
a.2 L'œstradiol	21
a.3 FSH	22
a.4 LH	24
a.5 cortisol	25
b. Les étapes de réalisation de dosage hormonale	26
I.4. Technique de collecte des données	26
<b>Résultat et discussion</b>	<b>27</b>
III.1 La répartition de la population d'étude selon les classes d'âge au moment du diagnostique	27
III.2 Répartition de la population d'étude selon la classification de DSD	28
III.3 Répartition de la population d'étude selon l'existence de désordre de DSD à l'examen clinique	29
III.4 Répartition de la population d'étude selon l'existence d'un bilan hormonal correcte et incorrecte et non fait	30
III.5 La Répartition des patient atteints hyperplasie congénitale des surrénales de type (46XX) et (46XY) selon les types de block et le dosage hormonal	31
III.6 Répartition de la population d'étude selon le pronostic de l'infertilité	33
<b>Conclusion.</b>	<b>34</b>

## **Références bibliographique**

**Annexe I**

**Annexe II**

**Annexe III**

## LA LISTE DES ABRIVIATIONS

**17 OHP** : HydroxyProgestérone

**3 $\beta$  HSD** : 3 $\beta$ éta Hydroxystéroïde Déshydrogénase

**DELTA4-A** : la Delta 4 Androsténedione

**AMH** : Hormone Anti-Müllérienne

**DGM** : Dysgénésie gonadique mixte.

**DHT** : Dihydrotestostérone

**DSD** : Désordre de Développement Sexuelle

**FSH** : Hormone Folliculo-Stimulante

**ACTH** : AdrénoCorticotrope Hormone

**DHEA** : Déhydroépiandrostérone

**OGE** : Organe Génitaux Externe

**HCS** : Hyperplasie congénitale des surrénales

**LH** : Hormone Lutéinisante

**OGI** : Organe Génitaux Interne

**Acs** : Anti Corps Spécifique

**Ags** : Anti Gène Spécifique

**BSA** : Albumin de Sérum Bovin

**SDHEA** : Sulfate de Déhydroépiandrostérone

**SIA** : Syndrome d'Insensibilité aux Androgènes

**SICA** : Syndrome Insensibilité Complète au Androgènes

**SIPA** : Syndrome Insensibilité Partielle au Androgènes

**SK** : Syndrome de Klinefelter

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 01</b> : Photo représente une patiente atteinte de syndrome de Turner.	5
<b>Figure 02</b> : Photo de patients atteints d'un déficit en alpha réductase.	8
<b>Figure 03</b> : Classification du syndrome de persistance des canaux de Müller.	11
<b>Figure 04</b> : Patiente de 4 ans avec DSD 46, XX à rôle masculin.	12
<b>Figure 05</b> : : Gynécomastie symétrique et analyses génétiques.	14
<b>Figure 6</b> : Synthèse des hormones surrénaliennes.	15
<b>Figure 7</b> : Organes génitaux externes avec des signes de virilisation.	16
<b>Figure 8</b> : Histogramme représentant la répartition de la population d'étude selon les classes d'âge au moment du diagnostique.	27
<b>Figure 9</b> : Histogramme représentant la répartition de la population d'étude selon la classification des DSD.	28
<b>Figure 10</b> : Secteur représentant la répartition de la population d'étude selon l'existence de DSD à l'examen clinique.	29
<b>Figure 11</b> : Secteur représentant la répartition de la population d'étude selon l'existence d'un bilan hormonal correcte et incorrecte et non fait.	30
<b>Figure 12</b> : Secteur représentant la répartition de la population d'étude selon le pronostique de la fertilité.	33

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I :</b> Classification des DSD en fonction du caryotype.	3
<b>Tableau II :</b> Nomenclature actuelle des désordres du développement sexuel.	4
<b>Tableau III :</b> L'aspect biologique DSD ovotesticulaire.	7
<b>Tableau IV :</b> Aspect clinique et échographique de DSD testiculaire XX.	12
<b>Tableau V :</b> Aspect biologique de DSD testiculaire XX.	13
<b>Tableau VI :</b> l'aspect clinique, biologique de HCS.	16
<b>Tableau VII :</b> La répartition de la population d'étude selon les classes d'âge au moment du diagnostique.	Annexe 3
<b>Tableau VIII :</b> Répartition de la population d'étude selon la classification DSD.	Annexe 3
<b>Tableau IX :</b> Répartition de la population d'étude selon l'existence DSD à l'examen clinique.	Annexe 3
<b>Tableau X :</b> Répartition de la population d'étude selon l'existence DSD selon l'existence d'un bilan hormonal normal et anormal.	Annexe 3
<b>Tableau XI :</b> Répartition de la population d'étude selon le pronostique de la fertilité.	Annexe 3

# **Introduction**

La naissance d'un enfant ayant des Désordres du Développement Sexuel (DSD) dont l'examen des Organes Génitaux Externes (OGE) ne permet pas de déclarer le sexe est toujours un événement difficile et douloureux qui touchent environ 1/45000 enfant à la naissance (**Lee et al., 2006**).

Ce terme « DSD » est un terme générique utilisé pour couvrir un vaste groupe de personnes dont les caractéristiques sexuelles primaires et secondaires (appareil uro-génital) ne correspondent pas au sexe génétique. Souvent diagnostiqués dans la jeune enfance, ces troubles du développement sexuels peuvent parfois se révéler au cours d'un bilan d'infertilité à l'âge adulte (**Carden-Changizi, 2023**).

En effet ; les personnes atteintes de DSD ont souvent des problèmes de fertilité. Un diagnostic médical et génétique permettra de connaître l'impact supposé futur sur la fertilité et les risques de transmission à leur descendance (**Carden-Changizi, 2023**).

Sachant que 75% des cas rapportés sont des DSD à caryotype 46, XY et la malformation la plus fréquemment rencontrée est l'hypospade (**Habran et al., 2021**). Alors que 90% des causes d'infertilité chez l'homme ne sont toujours pas élucidées. Certaines seraient dues à des causes génétiques, impliquant alors des gènes de susceptibilité à caractériser (**Vialard, 2009**). Le syndrome de Klinefelter (47, XXY) est sûrement la cause chromosomique, voire génétique, d'infertilité masculine la plus fréquente dans la population générale (**Simpson et al., 2003**). Dans le syndrome de Turner, le médecin retrouve une cryptorchidie (testicules situés dans l'abdomen) et des signes évoquant une diminution de la sécrétion d'androgènes (faible pilosité...), la stérilité est complète (**Rossant-Lubmbroso et al., 2020**).

Donc, la naissance d'un enfant ni fille ni garçon trouble profondément les parents et autres adultes sur leur identité homme/femme, sur leur corps et leur sexualité, en somme sur leur rapport à eux-mêmes et à la société, ainsi plusieurs questions découlent de cette problématique :

- Quelles sont les cas de DSD les plus rencontrés ?
- A quel âge peut on diagnostiquer ces patients ?
- Quelles sont les atteintes anatomiques et hormonales qui touche la fertilité de ces patients ?
- Y a-t-il une possibilité de traiter ces patients afin de les rendre fertiles ?



Afin de répondre à ces questions, nous avons effectué une double étude rétrospective sur 28 cas et en prospective sur 2 patients atteints de DSD suivis au niveau de l'Hôpital Mohamed Lamine Debaghine de Bab-El-Oued. Une analyse des paramètres : âge, antécédent personnel et familiaux, l'examen clinique, caryotype, phénotype et le dosage hormonal (LH, FSH, estradiol, testostérone, cortisol, D4, ACTH), nous permettront de mieux dresser les profils de fécondité de ces patients.

# **Chapitre I : Rappels Bibliographiques**

### I.1 Définition de DSD :

[Depuis une dizaine d'années, les termes « intersexualité » ou « ambiguïté sexuelle » ont été remplacés par « désordre du développement sexuel » ou « anomalie du développement sexuel », correspondant à tout aspect inhabituel des organes génitaux ou à une discordance entre le sexe chromosomique, gonadique et génital (**Cartigny-Maciejewski, 2012**)]. On comprend une situation dans laquelle le sexe d'une personne ne peut pas être déterminé de façon univoque sur le plan biologique. Cela veut dire que le développement sexuel chromosomique, gonadique et anatomique suit une trajectoire atypique et que les marqueurs de la différenciation sexuelle ne sont pas tous clairement masculins ou féminins. Le génotype (composition génétique) ne correspond ainsi pas au phénotype (apparence physique). Le phénotype lui-même ne peut pas toujours être clairement associé au sexe féminin ou masculin (**Bosinski, 2005**). Ces conditions se manifestent selon un spectre large allant de l'ambiguïté génitale à des phénotypes si atténués qu'ils peuvent passer inaperçus et ne sont découverts qu'à l'occasion d'une infertilité (**Bouayedet *al.*, 2022**)

**Tableau I** : : Classification des DSD en fonction du caryotype

DSD sur base d'une anomalie numérique des chromosomes Sexuels	DSD avec caryotype 46, XY	DSD avec caryotype 46, XX
<p><b>-A : 45,X (syndrome de Turner et variantes)</b></p> <p><b>-B : 47,XXY (syndrome de Klinefelter et variantes)</b></p> <p><b>-C : 45,X/46,XY (dysgénésie gonadique mixte, ovotestis DSD)</b></p> <p><b>-D : 46,XX/46,XY (chimère, ovotestis DSD)</b></p>	<p><b>-A : Développement (testiculaire) gonadique anormal</b></p> <p>-Dysgénésie gonadique complète (syndrome de Swyer)</p> <p>-Dysgénésie gonadique partielle</p> <p>-Régression gonadique</p> <p>-DSD ovotesticulaire</p> <p><b>-B : Perturbation de la synthèse ou de l'activité des androgènes</b></p> <p>-Trouble de la synthèse des androgènes (ex : déficit en 5alpha-réductase)</p>	<p><b>-A : Développement (ovarien) gonadique anormal</b></p> <p>-DSD ovotesticulaire</p> <p>-DSD testiculaire</p> <p>-Dysgénésie gonadique</p> <p><b>-B : Excès d'androgènes</b></p> <p>-Au niveau fœtal (ex : hyperplasie congénitale des surrénales)</p>

	-Activité androgénique perturbée - Anomalie du récepteur de la LH -Perturbation de l'activité de l'AMH ou de son récepteur <b>-C : Autre extrophie cloacale, hypospadias grave,...</b>	-Au niveau foeto-placentaire (ex : déficit en aromatasase) Au niveau maternel <b>-C : Autre Extrophie cloacale, atrésie vaginale, épispadias grave,...</b>
--	---	--

(Lee et al., 2006)

**Tableau II :** Nomenclature actuelle des désordres du développement sexuel.

Ancienne nomenclature	Nomenclature actuelle
Intersexualité	DSD
Pseudohermaphrodisme masculin (masculinisation incomplète des sujets XY)	DSD XY
Pseudohermaphrodisme féminin (virilisation des sujets XX)	DSD XX
Hermaphrodisme vrai	Ovotestis DSD (XX, XY, XX/XY)
Male XX ou réversion sexuelle	46XX testis DSD
Réversion sexuelle XY	46XY dysgénésie complète

(Cartigny,2012)

## I.2. Etiologie des DSD

### I.2.1. DSD sur base d'une anomalie numérique des chromosomes sexuels :

#### I.2.1.1 Le syndrome de klinefelter (KS) :

Le syndrome de Klinefelter est une anomalie des chromosomes sexuels dans laquelle les garçons naissent avec au moins deux chromosomes X au lieu d'un seul, plus un chromosome Y (XXY) est dû à la présence d'un chromosome X supplémentaire chez les garçons.

Les garçons atteints présentent des troubles de l'apprentissage, ils ont de longs bras et jambes, des testicules de petite taille et ils sont stériles.

Le diagnostic est soupçonné à la puberté avec l'apparition de la plupart des symptômes.

Chez certaines personnes, un traitement par la testostérone peut être bénéfique (Nina et al., 2021).

### I.2.1.2 Le syndrome de Turner :

Le syndrome de Turner est une affection génétique rare liée à l'absence totale ou partielle d'un chromosome X, affectant 1/2 500 nouveau-nés de sexe féminin. Il associe de manière quasi constante un retard statural et une insuffisance ovarienne. Les autres anomalies sont inconstantes : particularités morphologiques d'intensité variables, malformations congénitales associées ainsi qu'un risque accru de comorbidités acquises ultérieures (Gravholt et al., 2017).



**Figure 1 :** Photo représente une patiente atteinte de syndrome de Turner (Nina et al., 2021).

### I.2.1.3 Dysgénésie gonadique mixte :

Est une anomalie du développement sexuel associée à une anomalie numérique des chromosomes sexuels résultant d'un mosaïsme du chromosome Y (Djoudi et al., 2020).

Le signe le plus fréquent de la dysgénésie gonadique mixte 45,X/46,XY (DGM 45,X/46,XY) est le développement asymétrique des testicules, avec souvent d'un côté une dysgénésie testiculaire, et de l'autre côté une gonade réduite à une bandelette fibreuse. L'asymétrie peut aussi toucher les organes génitaux externes et internes. Les nourrissons peuvent présenter une franche ambiguïté génitale et la question de l'assignation sexuelle peut être remise à plus tard ou rester ouverte. Certains nourrissons peuvent présenter une cryptorchidie, une dysgénésie testiculaire partielle et un hypospadias. Les enfants atteints peuvent présenter d'autres signes cliniques du syndrome de Turner (par exemple, une petite taille, des malformations rénales, etc.) Selon le degré de dysgénésie, on peut observer une persistance des structures müllériennes. L'utérus est de taille variable et les organes génitaux internes sont plus ou moins différenciés. Dans les deux sexes, une petite taille est possible et les patients présentent un risque élevé de développer des gonadoblastomes et des dysgerminomes. Le développement global est normal (Hiort, 2022).

## **I.2.2 DSD avec caryotype 46, XY :**

### **I.2.2.1 Développement (testiculaire) gonadique anormal :**

#### **-a. Dysgénésie gonadique complète :**

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 (Gorchane et al., 2020).

Les patientes naissent avec des caractères sexuels féminins typiques, un utérus et des trompes de Fallope. À l'adolescence ou au début de l'âge adulte, elles présentent souvent une absence de puberté, mais une adrénarchie normale. Les gonades, indifférenciées et réduites à des bandelettes, sont présentes mais associées à un risque élevé de tumeurs abdominales (dysgerminome le plus souvent) qui peuvent être inaugurales dans certains cas. La taille est normale ou supérieure à la normale (Hiort, 2022).

#### **-b. Dysgénésie gonadique partielle :**

Caractérisée par des anomalies du développement gonadique qui se traduit par une ambiguïté génitale de degré variable allant du phénotype presque féminin au phénotype presque masculin chez un caryotype masculin 46, XY. De nombreux patients présentent une ambiguïté des

organes génitaux ou une forme sévère de micropénis et une cryptorchidie associée à une régression complète du tissu testiculaire de l'un ou des deux testicules (**Hiort, 2022**).

#### **-c. Régression gonadique :**

Défini par une absence, partielle ou complète, du tissu testiculaire en présence d'un caryotype 46 XY. Ce syndrome fait partie du large spectre clinique des dysgénésies gonadiques partielles 46 XY. La plupart des patients atteints présentent une anomalie de la différenciation sexuelle ou un micropénis avec une régression complète du tissu testiculaire qui peut être uni- ou bilatérale. Le degré de masculinisation des organes génitaux externes et internes dépend de la durée du fonctionnement testiculaire avant son affaissement expliquant la variabilité phénotypique. En effet, en présence d'organes génitaux externes masculins normaux, comme cela était le cas chez trois de nos patients, on peut supposer que le testicule foetal était bien présent et fonctionnel durant la période précoce du développement avec une production suffisante d'androgènes, pour assurer un développement normal ou subnormal des organes génitaux externes mâles, et aussi une sécrétion adéquate d'hormone anti-Mullerienne, permettant une régression des dérivés müllériens. Ceci sous-entend que, dans cette condition, la régression gonadique est survenue tardivement dans la vie foetale, au-delà de la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse (**Latrech et al., 2014**).

#### **-d. Ovotesticulaire :**

Le trouble ovotesticulaire 46, XY du développement sexuel est extrêmement rare et indique la présence à la fois d'un testicule et d'un ovaire chez le même patient (**Grazia Scarpa et al., 2017**).

#### **-d1. L'aspect biologique de DSD ovotesticulaire :**

Le profil biologique de la patiente susnommée est représenté dans le tableau III.

**Tableau III : L'aspect biologique de DSD ovotesticulaire.**

Paramètre	Résultat	Unité
L'hormone folliculo-stimulante	128,53	mUI/ml
L'hormone lutéinisante	37,43	UI/L

L'hormone anti-mullérienne	0,46	ng/ml
----------------------------	------	-------

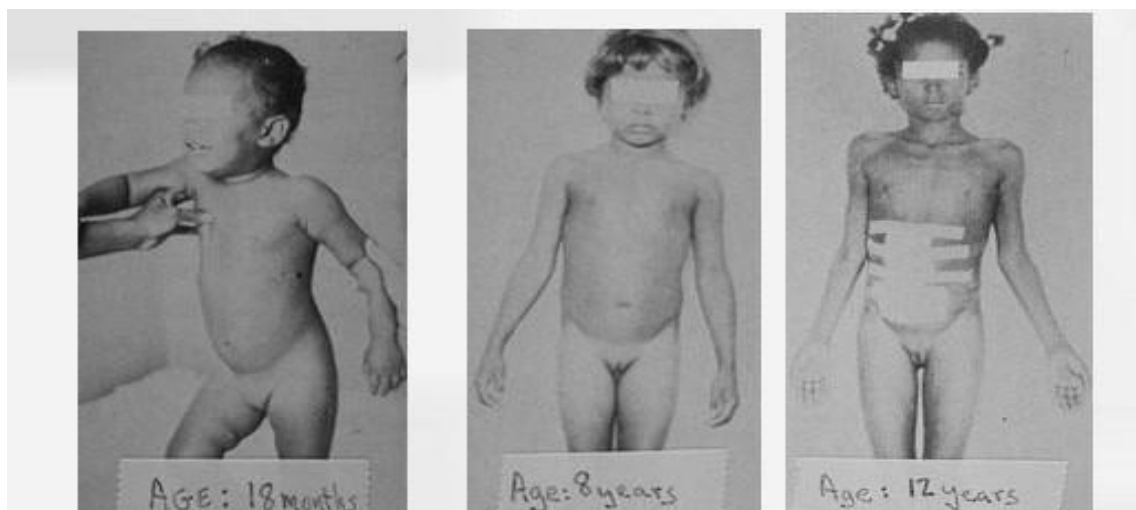
(Bhati *et al.*, 2021).

### I.2.2.2 Perturbation de la synthèse ou de l'activité des androgènes :

#### -a. Trouble de la synthèse des androgènes :

##### -a1. Déficit en 5 $\alpha$ -réductase :

Définie par une différenciation incomplète des organes génitaux chez un patient de caryotype XY ( fatima *et al.*,2020). Le testicule est normalement formé et le défaut se situe au niveau des tissus cibles. La testostérone circulante est transformée au niveau de certains tissus cibles en dihydrotestostérone par la 5 $\alpha$ -réductase. Si la testostérone est responsable localement de la différenciation des canaux de Wolff en épididyme et vésicule séminale, c'est la dihydrotestostérone qui virilise le sinus urogénital en pénis et qui a une action sur la prostate et l'urètre (Kassis *et al.*, 2002).



**Figure 2** : Photo de patients atteints d'un déficit en 5 alpha réductase (Siegel, 2016).



**-b. Activité androgénique perturbée :****-b1. Le syndrome d'insensibilité aux androgènes SIA :**

Les insensibilités aux androgènes sont des maladies génétiques rares, caractérisées par un défaut de sensibilité plus ou moins complet des tissus à la testostérone responsable d'un polymorphisme clinique chez un individu 46XY. Cette insensibilité aux androgènes partielle ou complète est liée à un défaut de fonction du récepteur aux androgènes (**Rifai et al., 2020**).

**\* Insensibilité partielle aux androgènes SIPA:**

Il est caractérisé par la présence d'un développement génital anormal chez un individu de caryotype 46,XY, avec des testicules normalement développés et une réponse partielle aux androgènes à des taux normaux pour l'âge (**Hughes, 2011**).

**L'aspect clinique :**

L'apparence des organes génitaux est très variable. La présentation typique inclut un hypospadias sévère, un micro-pénis et un scrotum bifide contenant ou pas les testicules. Dans les formes les plus sévères du SIPA, les patients ont des organes génitaux externes féminins avec une hypertrophie clitoridienne, une fusion partielle des lèvres et un œdème labial et testiculaire. La forme plus légère du spectre, appelé SILA (insensibilité légère ou minimale), se caractérise par une gynécomastie à la puberté ou une infertilité à l'âge adulte (**Hughes, 2011**).

**L'aspect biologique :**

Le profil hormonal typique est l'augmentation des taux d'hormone lutéinisante (LH) et de la testostérone, qui est utilisé comme test de dépistage en cas d'infertilité masculine. Le taux sérique de l'hormone anti-müllérienne (AMH) peut être normal ou augmenté (**Hughes, 2011**).

**L'aspect échographique :**

L'échographie pelvienne, l'IRM ou la cysto-urétéroscopie confirment la présence des canaux de Wolff et l'absence de structures müllériennes. Un utricule ou vestige vaginal est souvent observé par urétéroscopie (**Hughes, 2011**).

**\* Insensibilité complète au androgènes SICA :**

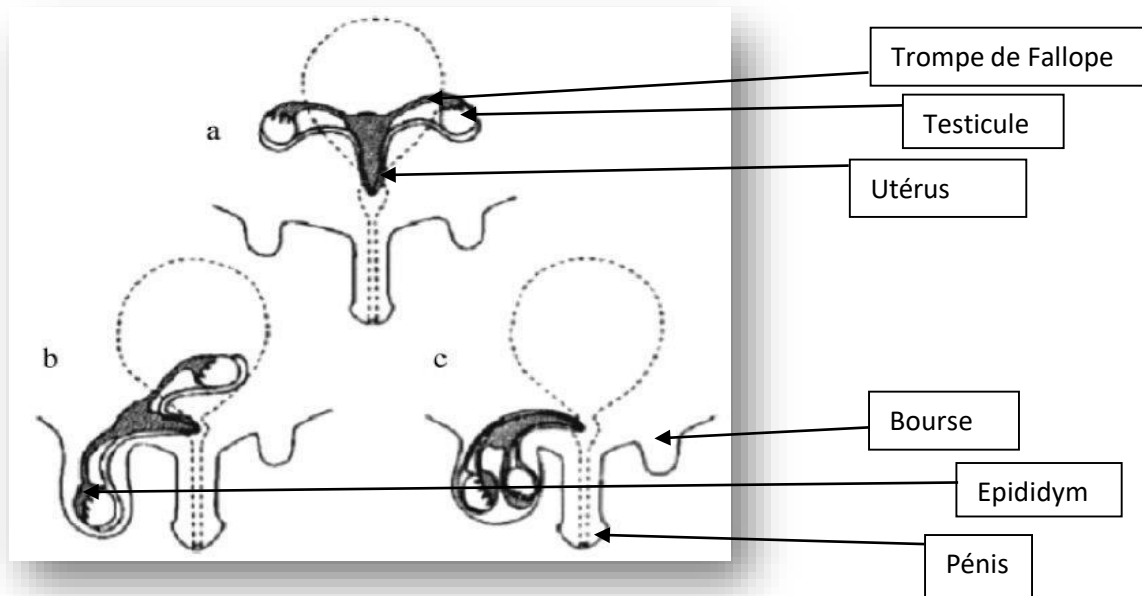
Est une affection rare qui correspond à la forme complète des pseudohermaphrodismes androgynoïdes. C'est une maladie génétiquement déterminée récessive liée à l'X, en rapport avec des mutations au niveau de Xq11-q12 des gènes du récepteur des androgènes (**Asl Zare, 2014**). Elle est caractérisée par un trouble de la réceptivité périphérique aux androgènes sécrétés par les testicules. Ces sujets ont un sexe génétique et gonadique masculin, mais phénotypique féminin (**Ahlquist et al., 1994**).

**-c. Anomalie du récepteur de la LH :**

Les anomalies du récepteur à la LH sont responsables d'une aplasie des cellules de Leydig. Ce déficit peut être complet, le phénotype est féminin ou partiel, responsable d'un défaut de virilisation (**Levy, 2002**).

**-d. Perturbation de l'activité de l'AMH ou de son récepteur :****-d1. Le syndrome de persistance des canaux de Müller :**

Représente une forme rare du pseudohermaphrodisme masculin interne, il est caractérisé par la présence de l'utérus, les trompes et la partie supérieure du vagin, chez un garçon par ailleurs normalement virilisé avec un caryotype 46 XY. Il est la conséquence d'un déficit en hormone anti-müllérienne ou d'une anomalie de ses récepteurs. Sa découverte est souvent peropératoire lors d'une cure d'hernie ou de cryptorchidie, et exceptionnellement à l'occasion d'une dégénérescence des testicules ectopiques. Nous discutons un cas rare de ce syndrome révélé par une tumeur testiculaire bilatérale sur cryptorchidie pelvienne (**Barki et al., 2010**).



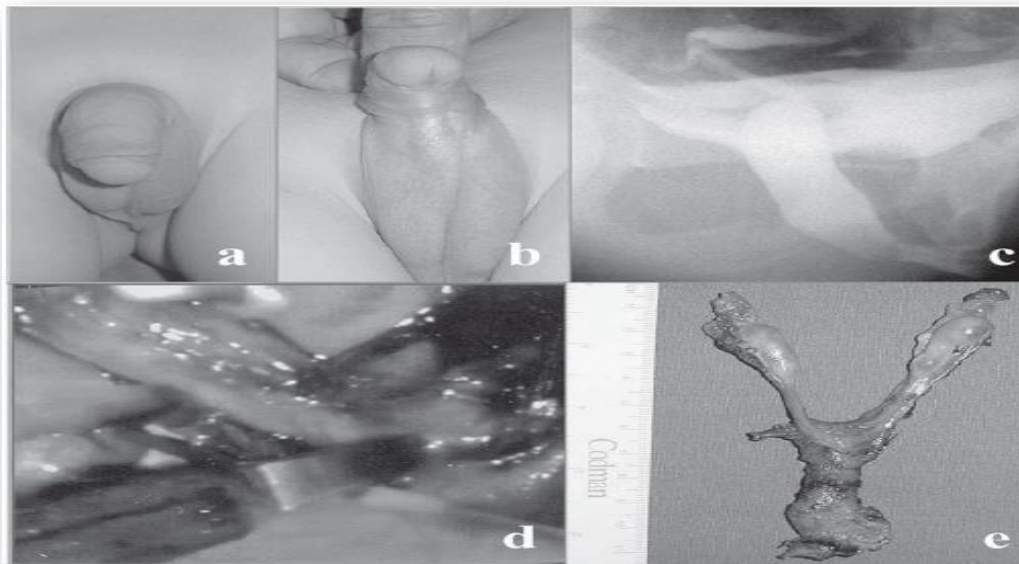
**Figure 3** : Classification du syndrome de persistance des canaux de Müller. a : (forme féminine) : bourse vide des deux côtés, les deux testicules sont en position intra-abdominale (cryptorchidie bilatérale). b : (forme masculine) : un testicule est dans le scrotum, avec cryptorchidie controlatérale. c : (ectopie testiculaire transverse) : les deux testicules sont dans un même hémiscrotum (Viart, et al., 2015.)

### I.2.3 DSD avec caryotype 46, XX :

#### I.2.3.1 Développement (ovarien) gonadique anormal :

##### -a. DSD testiculaire :

Anomalie rare du développement sexuel (DSD) associée à un caryotype 46, XX, caractérisée par un appareil génital externe mâle, oscillant entre normal et atypique, associée à un déficit en testostérone (Ahmed et al., 2019) (voir figure 4).



**Figure 4 :** Patiente de 4 ans avec DSD 46,XX à rôle masculin : a et b) masculinisation importante des organes génitaux externes, c) urétrocystographie rétrograde montrant la cavité vaginale, l'utérus et les trompes ; d) dissection laparoscopique de la composante vaginale du sinus urogénital, e) spécimen retiré comprenant les ovaires, l'utérus et le vagin (Riquelme, 2008).

**Tableau IV :** Cas clinique et échographique de DSD testiculaire XX.

Cas clinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Un patient pédiatrique âgé de 17 ans et 6 mois plainte de gynécomastie qui s'était aggravée depuis 1 an.</li> <li>-le patient n'a signalé aucun autre symptôme en dehors de douleurs bilatérales au mamelon.</li> <li>- Il n'a signalé aucun antécédent familial de gynécomastie, n'avait reçu aucun traitement pharmacologique et n'avait pas de traumatisme testiculaire.</li> <li>-L'examen physique a révélé un développement mammaire symétrique de stade IV de Tanner et des poils pubiens.</li> </ul>
--------------	--

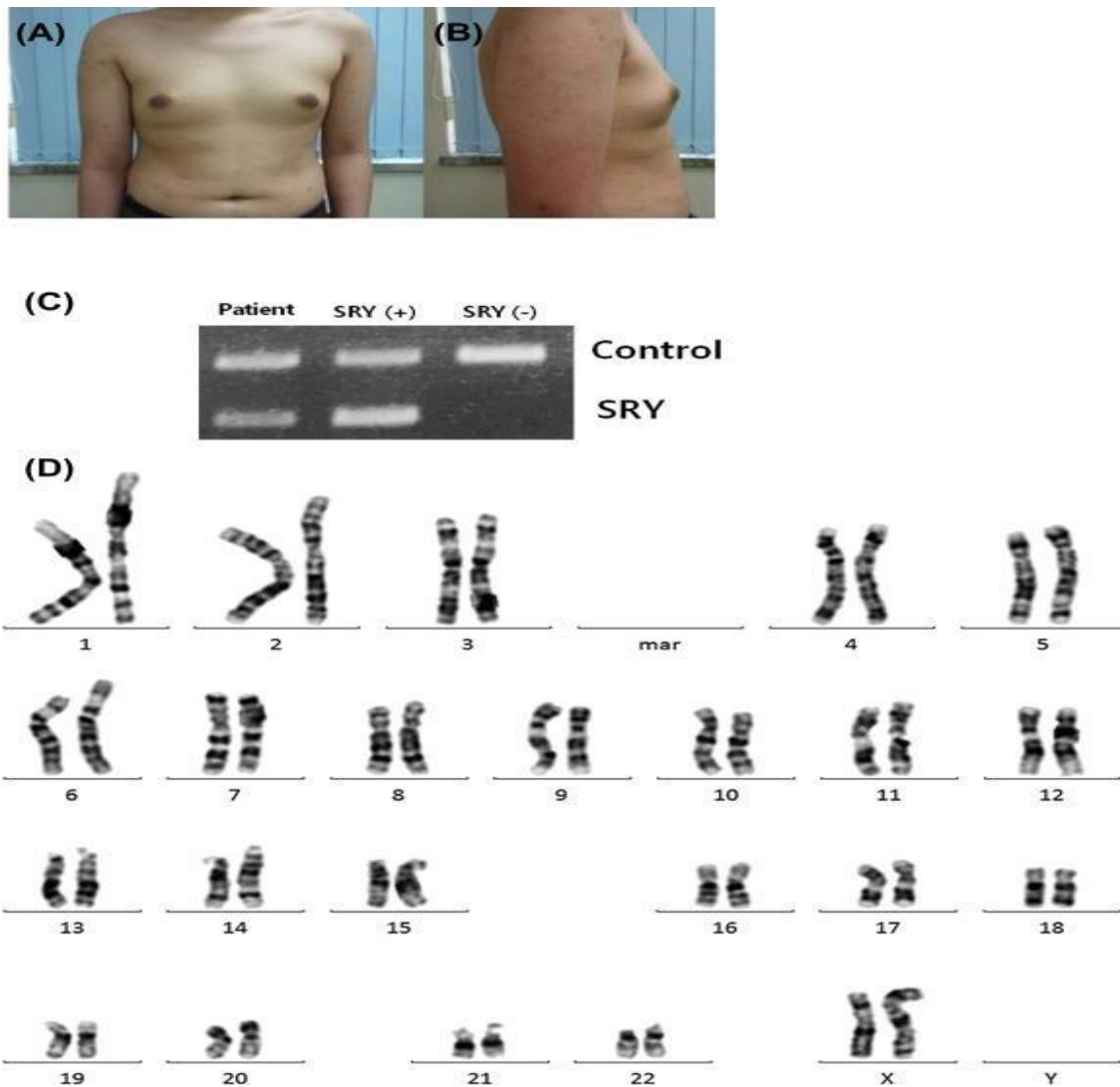
	<p>-Une sensibilité dans les seins et des masses fermes concentriques palpables bilatérales.</p> <p>-Ses organes génitaux externes étaient symétriques et le volume des deux testicules était de 6 ml.</p>
Aspect échographique	<p>- Deux scrotums contenaient des testicules bien que les testicules soient petits.</p> <p>- Aucun organe reproducteur féminin n'a été observé à l'imagerie.</p> <p>-La taille du pénis du patient s'est avérée normale.</p>

(Min Sun Kim et al., 2015).

**Tableau V :** Aspect biologique de DSD testiculaire XX.

Paramètre	Résultat	Les normes
Hormone lutéinisante (LH).	40,8 mUI/ml	2,6 à 11,0 mUI/mL
L'hormone folliculo-stimulante.	8,34 pg/ml	1,0–3,6 pg/ml
Testostérone.	2,87 ng/ml	3,5 à 9,7 ng/mL).

(Min Sun Kim et al., 2015).



**Figure 5 :** Gynécomastie symétrique et analyses génétiques. (A) Vue antérieure, (B) vue latérale, (C) Analyse chromosomique et (D) analyse par réaction en chaîne de la polymérase pour le gène *SRY* (Min Sun Kim *et al.*, 2015)

### -a1. Diagnostic et traitement de DSD testiculaire XX :

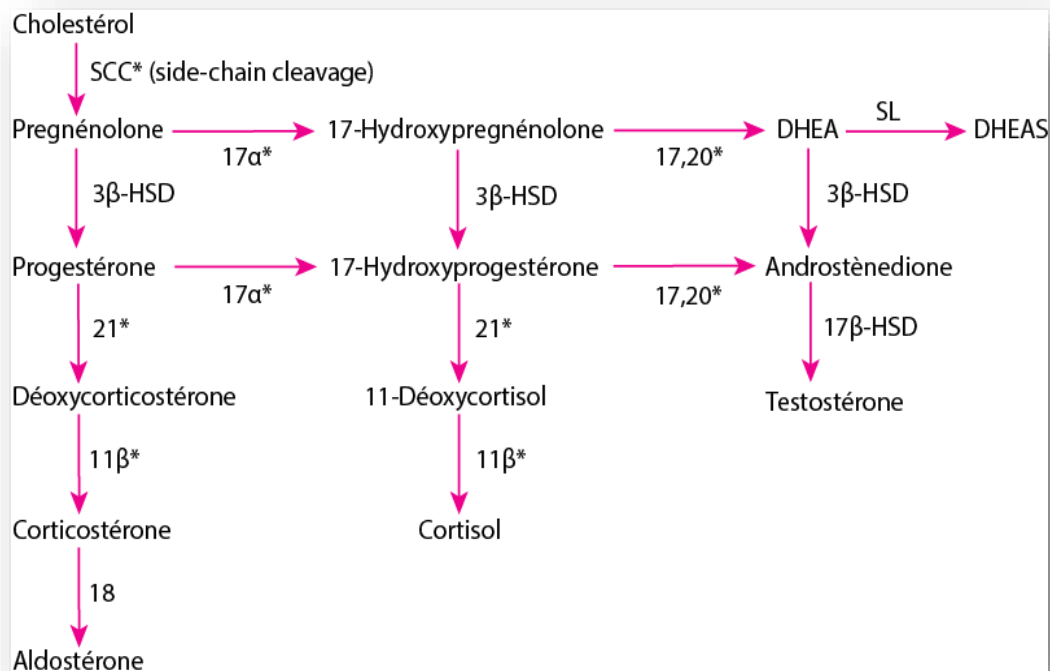
une analyse des chromosomes sanguine qui a révélé un caryotype 46,XX. En raison des organes génitaux masculins relativement normaux avec de petits testicules chez les hommes de génotype 46,XX, une réaction en chaîne par polymérase multiplex a détecté le gène *SRY* dans un échantillon de sang prélevé sur le patient ( Figure 1 (C), (D)) .Après le diagnostic final du syndrome masculin 46.XX *SRY* -positif, le patient a systématiquement reçu des traitements

mensuels de testostérone et a subi une chirurgie de liposuction pour gynécomastie (Min Sun Kim et al., 2015).

### I.2.3.2. Excès d'androgènes :

#### a. Origine fœtale :

Le déficit en 21-hydroxylase est responsable de 90% des cas d'hyperplasie congénitale des surrénales. L'incidence est comprise entre 1/10 000 et 1/15 000 naissances vivantes. La gravité de la maladie dépend de la mutation CYP21A2 spécifique et du degré de déficit enzymatique. La carence bloque totalement ou en partie la conversion de la 17-hydroxyprogesterone en 11-déoxycortisol, un précurseur du cortisol, et la conversion de la progestérone en désoxycorticostérone, un précurseur de l'aldostérone. La synthèse du cortisol étant diminuée, les taux d'ACTH (adrenocorticotropie hormone) augmentent, ce qui stimule le cortex surrénalien, et provoque l'accumulation de précurseurs du cortisol (p. ex., 17-hydroxyprogesterone) et la production excessive des androgènes surrénaliens déhydroépiandrostérone (DHEA) et androstènedione. Une carence en aldostérone peut conduire à une perte de sel, à une hyponatrémie, et à une hyperkaliémie (Calabria, 2022).



**Figure 6 :** Synthèse des hormones surréaliennes (Calabria, 2022).

**Tableau VI** : l'aspect clinique, biologique de HCS.

L'aspect clinique	Le nouveau-né a été revu ensuite à J30 de vie pour diarrhée et vomissements. -Il y avait une altération de l'état général. -Un tableau de déshydratation sévère avec une sécheresse des muqueuses. - Des yeux enfoncés et une perte de poids de - 15% par rapport au poids de naissance <b>(Koné et al., 2021)</b> .
L'aspect biologique	-Le résultat du bilan sanguin demandé à J3 de vie et apporté ce jour, a retrouvé les 17 alpha-hydroxyprogestérones à 169,46 nmol/l et une hyperkaliémie à 6,20 mEq/l à l'ionogramme sanguin <b>(Koné et al., 2021)</b> .



**Figure 7** : Organes génitaux externes avec des signes de virilisation : hypertrophie clitoridienne et fusion des grandes lèvres avec aspect externe scrotal pigmenté et strié dans lesquelles aucune gonade n'est palpable **(Koné I et al., 2021)**.



**b. Au niveau foeto-placentaire :**

Le déficit en aromatasase perturbe la synthèse d'oestradiol, ce qui conduit à un hirsutisme chez les mères enceintes d'un enfant affecté, un pseudo-hermaphrodisme et une virilisation chez les femmes ; ainsi qu'à une grande taille, une ostéoporose et une obésité chez les hommes (**Carani et al., 2013**).

**I.3. Ce qui doit faire suspecter un DSD :****I.3.1. L'évaluation anatomique :****I.3.1.1. L'examen clinique :**

Permet par l'observation et la palpation, la description précise des organes génitaux externes (**Bouvattier et al., 2013**).

**I.3.1.2 Les examens radiologiques :****-a. L'échographie :**

Cherche à visualiser les organes génitaux internes : utérus, ovaires ou testicules en position haute (**Bouvattier et al., 2013**).

**-b. La génitographie :**

Est un examen réalisé après opacification des voies urinaires ou génitales. Elle permet de visualiser le vagin voire l'utérus s'ils sont présents (**Bouvattier et al., 2013**).

- Les examens, même faits avec le plus grand soin, sont d'interprétation délicate (**Bouvattier et al., 2013**).

**I.3.2 Les dosages hormonaux :**

Le taux des hormones donne des informations sur la nature et le fonctionnement des ovaires, des testicules et des surrénales. Certaines anomalies ne sont détectables qu'après une stimulation :

- Le fonctionnement des testicules (ou la recherche de tissu testiculaire) peut être évalué après injection d'hormones gonadotrophines chorioniques (test hCG).

-Le fonctionnement des glandes surrénales peut être évalué après injection de l'hormone qui stimule les glandes surrénales (**Bouvattier et al., 2013**).

### **I.3.3 Le caryotype :**

Il permet la description des chromosomes par l'examen au microscope. Chaque cellule contient 23 paires de chromosomes différents, et chaque paire comporte un chromosome d'origine paternelle et un chromosome d'origine maternelle (**Bouvattier et al., 2013**).

### **I.3.4 L'étude génétique :**

Le chromosome est un empilement de gènes, qui sont transmis de parents à enfants. L'étude génétique, peut, dans certains cas, mettre en évidence une anomalie d'un gène connu pour intervenir dans le développement génital.

L'analyse des hormones, des chromosomes et des gènes est réalisée par des prises de sang. (**Bouvattier et al., 2013**)

### **I.3.5 Choisie le sexe :**

Pour orienter leur choix, les médecins procéderont à des explorations médicales : une analyse biologique des organes reproducteurs, des analyses génétiques, ainsi qu'un dosage hormonal. Pour cela, une large équipe médicale travaillera en symbiose, durant la grossesse et après la naissance : pédiatres, radiologues, endocrinologues, généticiens, pathologistes, psychologues...

Les examens aideront l'équipe médicale à faire le meilleur choix possible, qui malheureusement dans certains cas, ne s'avèrera pas être le bon...etc. et pourra avoir des conséquences psychologiques chez l'enfant (**Lumbroso et al., 2020**).

## **I.4. Dysfonctions sexuelles et infertilité :**

Sexualité et infertilité sont liées pour plusieurs raisons : la sexualité est un élément fondamental de la vie de l'individu et du couple particulièrement sensible à la crise que constitue une infertilité. Deuxièmement, les dysfonctions sexuelles peuvent préexister à l'infertilité et s'aggraver au cours de la prise en charge ou même parfois être responsables de l'infertilité. Enfin, les troubles sexuels peuvent être secondaires à l'infertilité et à sa prise en charge (**Huyghe et al., 2013**).

## **Chapitre II : Matériels et méthodes**

**II.1. Cadre et lieu d'étude :**

Notre travail portant sur l'étude de l'infertilité chez des patients atteints de DSD est effectué au sein du service d'Endocrinologie de l'Hôpital MOHAMED LAMINE DEBAGHINE de BAB EL-OUED. Ce travail a porté sur 30 patients atteints de DSD et ce pendant une durée de 3 mois (allant du mois du Mai au mois de Juillet 2023).

**II.2. Echantillon étudié :**

Il s'agit de 30 patients atteints de DSD, avec 28 patients en rétrospective (études de dossiers) et 2 cas en prospective suivis pendant notre période de stage.

**II.1.2- L'examen clinique :**

Pour l'étude rétrospective, nous avons procédé à l'exploitation des comptes rendus cliniques et paracliniques sur dossiers. Le suivie des dossiers a permis le recueil des données épidémiologiques (nom, prénoms, âge, sexe génétique et phénotypique), les signes fonctionnels (aménorrhée, douleurs pelviennes ou abdominales, diarrhée, nausées, vomissements), les signes généraux (asthénie, amaigrissement, anorexie), les facteurs de risque (pathologie pendant la grossesse de la mère et médicaments utilisés, mariage consanguin des parents, notion familiale d'ambiguïté sexuelle) et l'examen physique avec recherche d'une dysmorphie, une malformation congénitale des OGE ou une anomalie des caractères sexuels secondaires.

**II.1.3- Examens complémentaires :****II.1.3.1- Spécifiques au diagnostique DSD :**

Une échographie abdomino-pelvienne est nécessaire pour la recherche d'anomalie des OGI, de testicules haut situés et d'anomalie de l'appareil urinaire associée.

Aussi, le caryotype a été réalisé par un laboratoire privé afin de rechercher des anomalies chromosomiques, si elles existent.

Les dosages hormonaux plasmatiques (LH, FSH, œstradiol, testostérone, cortisol, ACTH) ont été effectué au sein du laboratoire d'endocrinologie.

**II.1.3.2- Non spécifiques :**

L'examen radiographique du poignet est nécessaire pour déterminer l'âge osseux du patient.

### II.3 Méthodes d'étude :

#### II.3.1 Matériel :

Le matériel que nous avons utilisé dans notre étude est détaillés en annexe II.

#### II.3.2- Méthode de dosage hormonal :

##### II.3.2.1- Prélèvement sanguins :

Nous avons reçu le prélèvement dans un tube sec qui a été centrifugé à 3500 et 4500 tours/min afin de récupérer le sérum prêté à être ensuite analysé.

##### II.3.2.2 La technique de dosage hormonale :

Nous avons utilisé pour le dosage hormonal l'analyseur d'immunoanalyse par chimiluminescence entièrement automatisé de la série MAGLUMI. C'est une technique d'analyse à l'aide d'AGS artificiels pour déterminer la concentration d'hormones.

##### a. Testostérone :

Le dosage de la testostérone est un immunodosage compétitif par chimiluminescence. L'échantillon, l'Ac monoclonal anti-test marqué par l'ABEI, les microbilles magnétiques revêtues d'Ags test purifié sont mélangés soigneusement et incubés, formant des complexes Ac-Ags. Après la précipitation dans un champ magnétique, le surnageant est décanté puis un cycle de lavage est effectué, ensuite les starters 1+2 sont ajoutés pour initier une réaction de chimiluminescence. Le signal lumineux est mesuré par un photomultiplicateur en unités relatives de lumière (URL qui est inversement proportionnel à la concentration de l'hormone présente dans l'échantillon).

Les dosages des taux de testostérone sont utiles pour le diagnostic de l'hypergonadisme et de l'hyperpituitarisme chez les hommes, et l'hirsutisme (**Guide MAGLUMI, 2022**).

**Tableau VII :** Les composants du kit de testostérone.

Réactif	Contenu	100 tests	50 tests
<b>Microbilles magnétiques</b>	Microbille magnétiques revêtues d'Ags anti-TEST, contenant de	2,5 ml	2,0 ml

	la ASB, NAN3 (<0.1%).		
<b>Etalon bas</b>	Contenant du sérum bovin et de l'Ags TEST, NAN3 (<0.1%).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Etalon haut</b>	Contenant du sérum bovin et de l'Ags TEST, NAN3 (<0.1%).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Tampon</b>	Contenant de la ASB 0.25% d'ANS, NAN3 (<0.1%).	6,5 ml	4,0
<b>Marquage ABEI</b>	Acs monoclonal anti-TEST, marqué avec l'ABEI, contenant de la ASB, NAN3 (<0.1%).	6.5 ml	4,0 ml
<b>Control de qualité interne</b>	Contenant du sérum bovin et de l'Ags TEST, NAN3 (<0.1%).	2,0 ml	2,0 ml

Tous les réactifs sont fournis prêt à l'emploi (**Guide MAGLUMI, 2022**).

### a.2 L'œstradiol :

Le dosage de l'œstradiol est un immun dosage compétitif par chimiluminescence.

L'échantillon, l'Acs monoclonal anti-E2 marqué par l'ABEI, et les microbilles magnétiques revêtus d'Ags E2 purifié sont mélangé soigneusement et incubés. Formant des complexes Acs.Ags. Après la précipitation dans un champ magnétique, décanter le surnageant et effectuer ensuite un cycle de lavage. Ensuite, les starters 1+2 sont ajoutés pour initier une réaction de chimiluminescence. Le signal lumineux est mesuré par un photomultiplicateur dans les 3 secondes en unités relatives de lumières (URL), qui est inversement proportionnel à la concentration d'E2 présente dans l'échantillon (**Guide MAGLUMI, 2022**).

**Tableau VIII** : Les composants du kit d'œstradiol.

Réactif	Contenu	100 tests	50 tests
<b>Microbilles magnétiques</b>	Microbille magnétiques revêtues d'Ags Œstradiol, contenant de la ASB, NAN3 (<0.1%).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Étalon bas</b>	Contenant du sérum bovin et de l'Ags E2, NAN3 (<0.1%).	3 ml	2,0 ml
<b>Étalon haut</b>	Contenant du sérum bovin et de l'Ags E2, NAN3 (<0.1%).	3 ml	2,0 ml
<b>Tampon</b>	Contenant de la ASB, NAN3 (<0.1%).	6,5 ml	4,0 ml
<b>Marquage ABEI</b>	Acs monoclonal anti-E2, marqué avec l'ABEI, contenant de la ASB, NAN3 (<0.1%).	6,5 ml	4,0 ml
<b>Diluant</b>	Contenant de la ASB, NAN3 (<0.1%).	25,0 ml	15,0 ml
<b>Control de qualité interne</b>	Contenant de la ASB et l'Ags E2, NAN3 (<0.1%).	2,0 ml	2,0 ml

Tous les réactifs sont fournis prête à l'emploi (**Guide MAGLUMI, 2022**).

### a.3 FSH :

Le dosage de FSH est une immuno-analyse par chimiluminescence en sandwich. L'échantillon, les microbilles magnétiques revêtues d'Acs monoclonal anti-FSH et l'Acs monoclonal marqué par L'ABEI sont mélangés soigneusement et incubés, formant des complexes en sandwich. Après la précipitation dans un champ magnétique, décanter le

surageant et effectuer ensuite un cycle de lavage. Ensuite, les starters 1+2 sont ajoutés pour initier une réaction de chimiluminescence. Le signal lumineux est mesuré par un photomultiplicateur en unités relatives de lumière (URL), qui est proportionnel à la concentration de FSH présente dans l'échantillon.

La FSH est souvent utilisée en conjonction avec d'autres tests (LH, testostérone, œstradiol, et progestérone) dans l'évaluation de l'infertilité aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Les taux de FSH sont utilisés pour aider à déterminer les causes d'oligospermie. Les taux de FSH sont également utiles pour l'évaluation des irrégularités menstruelles et pour aider au diagnostic des troubles ou insuffisance hypophysaires ou des maladies des ovaires ou des testicules (**Guide MAGLUMI, 2022**).

**Tableau IX :** Les composants du kit de FSH.

Réactif	Contenu	100 tests	50 tests
<b>Microbilles magnétiques</b>	Microbille magnétiques revêtues d'antigène anti-FSH, contenant de la ASB, NAN3 (<0.1%).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Etalon bas</b>	Contenant du sérum bovin et de l'Ags FSH, NAN3 (<0.1%).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Etalon haut</b>	Contenant du sérum bovin et de l'Ags FSH, NAN3 (<0.1%).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Marquage ABEI</b>	Acs monoclonal anti-FSH, NAN3 (<0.1%).	10,5 ml	7,0 ml
<b>Control de qualité interne</b>	Contenant du sérum bovin et de l'Ags	2,0 ml	2,0 ml



	FSH, NAN3 (<0.1%).		
--	-----------------------	--	--

Tous les réactifs sont fournis prêts à l'emploi (**Guide MAGLUMI, 2022**).

#### a.4 LH :

Le dosage de LH est une immuno-analyse par chimiluminescence en sandwich.

L'échantillon (ou l'étalon / contrôle, le cas échéant) les microbilles magnétiques revêtues d'Acs monoclonal anti-LH et l'Acs monoclonal marqué par L'ABEI sont mélangés soigneusement et incubés, formant des complexes en sandwich. Après la précipitation dans un champ magnétique, décanter le surnageant et effectuer ensuite un cycle de lavage. Ensuite, les starters 1+2 sont ajoutés pour initier une réaction de chimiluminescence. Le signal lumineux est mesuré par un photomultiplicateur en unités relatives de lumière (URL), qui est proportionnel à la concentration de LH présente dans l'échantillon (**Guide MAGLUMI, 2022**).

**Tableau X :** Les composants du kit de LH.

Réactif	Contenu	100 tests	50 tests
<b>Microbilles magnétiques</b>	Microbille magnétique revêtue d'Ags anti-LH, contenant de la ASB, NAN3 (<0.1%).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Etalon bas</b>	Contenant du sérum bovin et de l'Ags LH, NAN3 (<0.1%).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Etalon haut</b>	Contenant du sérum bovin et de l'Ags LH, NAN3 (<0.1%).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Marquage ABEI</b>	Acs monoclonal anti-LH, NAN3 (<0.1%).	10,5 ml	7,0 ml

<b>Control de qualité interne</b>	Contenant du sérum bovin et de l'Ags LH, NAN3 (<0.1%).	2,0 ml	2,0 ml
-----------------------------------	--	--------	--------

Tous les réactifs sont fournis prêts à l'emploi (**Guide MAGLUMI, 2022**).

#### a.5 Cortisol :

Le dosage du cortisol est un immunodosage compétitif par chimiluminescence. L'échantillon, l'Acs monoclonal anti-cortisol marqué au FITC, et les microbilles magnétiques revêtus d'Acs polyclonal de mouton anti-FITC purifié sont mélangés soigneusement et incubés. Formant des immunocomplexes. Après la précipitation dans un champ magnétique, décanter le surnageant et effectuer ensuite un cycle de lavage. Ensuite, les starters 1+2 sont ajoutés pour initier une réaction de chimiluminescence. Le signal lumineux est mesuré par un photomultiplicateur dans les 3 secondes en unités relatives de lumières (URL), qui est inversement proportionnel à la concentration de cortisol présente dans l'échantillon.

Les dosages du cortisol sont utilisés comme une surveillance directe du statut surrénalien et une mesure indirecte de l'hyper- ou hypofonctionnement hypophysaire. Des taux sériques élevés peuvent être observés dans les réponses du stress, les maladies psychiatriques, l'obésité, le diabète, l'alcoolisme et la grossesse, qui peuvent causer des problèmes de diagnostic chez les patients atteints du syndrome de Cushing. Des taux faibles de cortisol sont observés chez les patients atteints d'un dysfonctionnement surrénalien généralisé ou d'un déficit de la voie métabolique de biosynthèse du cortisol (**Guide MAGLUMI, 2022**).

**Tableau XI :** Les composants du kit de cortisol.

Réactif	Contenu	100 tests	50 tests
<b>Microbilles magnétiques</b>	Microbille magnétique revêtue avec un Acs polyclonal de mouton anti-FITC, NAN3 (<0.1%).	2,5 ml	2,0 ml

<b>Etalon bas</b>	Ags de cortisol, contenant de la ASB, NAN3 (<0.1%).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Etalon haut</b>	Ags de cortisol, contenant de la ASB, NAN3 (<0.1%).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Marquage FITC</b>	Acs monoclonal anti-cortisol marqué avec FITC, contenant de la ASB, NAN3 (<0.1%).	10,5 ml	7,0 ml
<b>Marquage ABEI</b>	Ags de cortisol marqué par l'ABEI, contenant de la ASB, NAN3 (<0.1%).	10,5 ml	7,0 ml
<b>Control de qualité interne</b>	l'Ags de cortisol, contenant de la ASB NAN3 (<0.1%).	2,0 ml	2,0 ml

Tous les réactifs sont fournis prête à l'emploi (**Guide MAGLUMI, 2022**).

#### **b. Les étapes de réalisation de dosage hormonal :**

1. Nous avons commencé par le chargement des réactifs dans la zone de réactifs réfrigérée
2. Chargement de l'échantillon dans zone d'échantillonnage réfrigérée avec alimentation électrique indépendante
3. Nous avons introduit les noms des patients ainsi les dosages qui leurs correspond
4. Enfin nous avons lancer le dosage
5. Attente des résultats

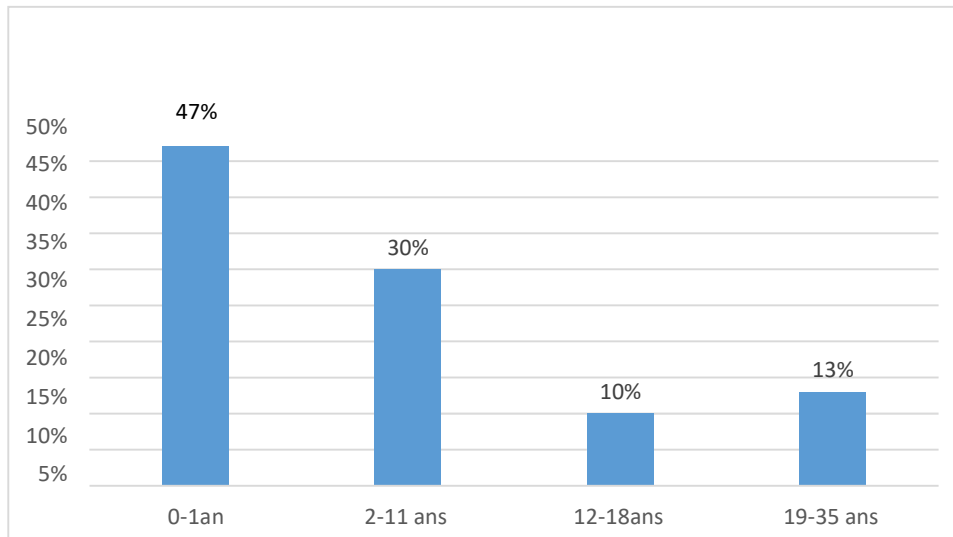
#### **I.4. Technique de collecte des données :**

Sur un support écrit (fiche d'enquête standardisée), nous avons procédé à une exploitation des données cliniques et paracliniques des dossiers. Les données colligées sur une fiche d'enquête individuelle, ont été analysées.

## **Chapitre III : Résultat et discussion**

### III.1 Répartition de la population d'étude selon les classes d'âge au moment du diagnostic :

(Voir annexe3, tableau XII)



**Figure 8** : Histogramme représentant la répartition de la population d'étude selon les classes d'âge au moment du diagnostic.

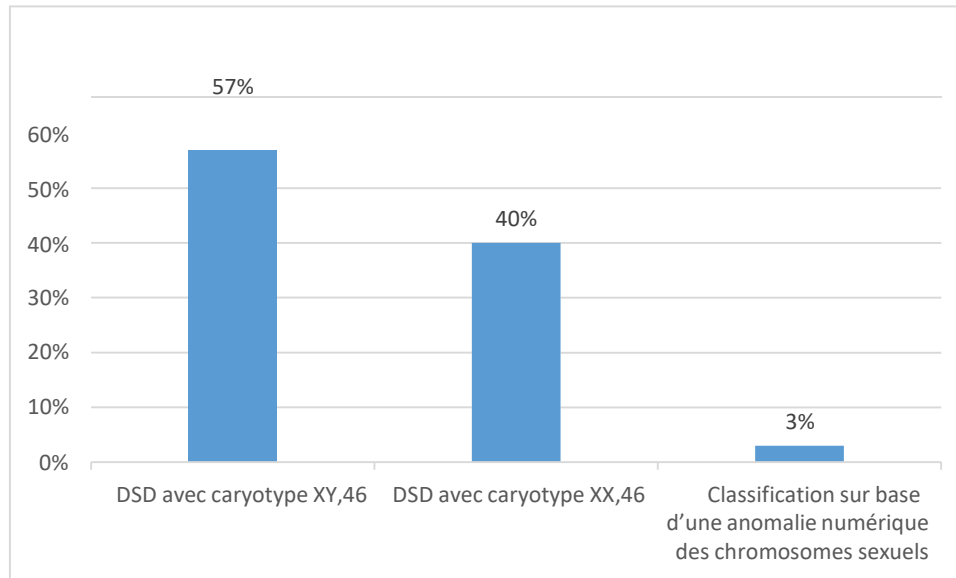
Les résultats de notre étude montrent que la majorité de nos patients ont consultés à la naissance (47% de 0 à 1 an). Vient en deuxième lieu ceux qui ont été diagnostiqués à l'enfance (30% de 2-11 ans). Il y a 13% de nos patients qui ont été diagnostiqués à l'âge adulte (19- 35ans), ensuite vient les 10% qui ont consulté à l'adolescence. Donc au total, la plupart ont consulté à la naissance, ce qui va dans le même sens que la littérature. En effet, la majorité des DSD sont diagnostiqués en période néonatale, le plus souvent, en raison d'une "ambiguïté" génitale à la naissance (**Habran et al., 2021**).

La répartition des tranches d'âge a été choisie selon les différentes étapes physiologiques de la croissance et de la puberté chez l'individu. Le diagnostic se pose généralement dès la naissance, devant des OGE anormaux, mais peut être beaucoup plus tardive, devant un retard pubertaire, une aménorrhée ou l'apparition de caractères sexuels secondaires discordants. Aussi à l'âge adulte devant un bilan d'infertilité, la moitié de nos patients atteints d'une hyperplasie congénitale des surrénales, qui se manifestent de différentes façons (classique ou non classique) et qui peuvent être présentes dès la naissance (anomalies des organes génitaux chez la petite fille, syndrome de perte de sel) ou bien plus tard dans l'enfance (troubles de la croissance,

puberté précoce, pilosité), l'adolescence ou l'âge adulte (pilosité excessive, troubles des règles, diminution de la fertilité).

### III.2 Répartition de la population d'étude selon la classification de DSD :

(Voir annexe 3, tableau XIII)



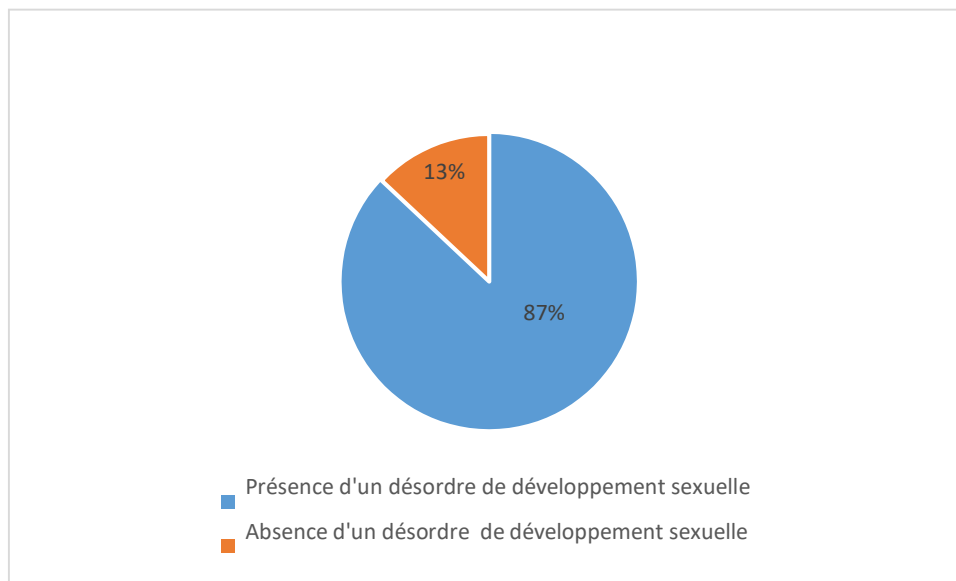
**Figure 9** : Histogramme représentant la répartition de la population d'étude selon la classification des DSD.

Notre étude est basée sur la classification des patients atteints de DSD selon le caryotype. Il existe 3 types : DSD 46XX, DSD 46XY et selon les anomalies numériques des chromosomes sexuels.

Nos résultats ont montré que les DSD 46XY sont majoritairement représentés avec 57%, ensuite les DSD 46XX avec 40% et en dernier les anomalies numériques des chromosomes sexuels avec seulement (3%), ce qui est [en accord avec la littérature]. Dans l'étude de **(Habran et al., 2021)**, 75% des cas de DSD sont porteurs d'un caryotype 46 XY, 10 à 15% des DSD sont porteurs d'un caryotype 46XX.

### III.3 Répartition de la population d'étude selon l'existence de DSD à l'examen clinique :

(Voir annexe 3, Tableau XIV)

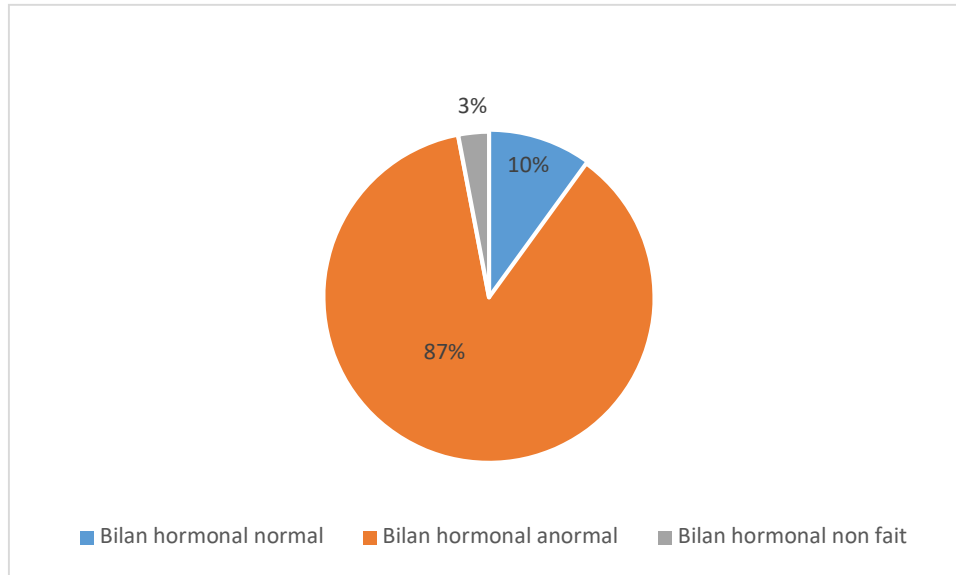


**Figure 10 :** Secteur représentant la répartition de la population d'étude selon l'existence de DSD à l'examen clinique.

La figure montre que 87% (soit la majorité de nos patients) ont présenté une ambiguïté sexuelle à l'examen clinique contre 13% qui ne le présentent pas. Ces derniers n'ont pas présenté une ambiguïté sexuelle à l'examen clinique à cause des étiologies. En effet, le syndrome d'insensibilité complète aux androgènes « SICA » est souvent diagnostiqué au cours de la période pubertaire quand la patiente consulte pour aménorrhée primaire (Asl Zare *et al.*, 2014). Ainsi toutes les pathologies de la différenciation sexuelle ne provoquent pas systématiquement une malformation des organes génitaux, Seules les anomalies qui comportent une ambiguïté des organes génitaux externes vont pouvoir être détectés lors de l'examen néonatal ou, dans certaines conditions, lors d'une échographie anténatale (Aude, 2006).

### III.4 Répartition de la population d'étude selon l'existence de DSD selon l'existence d'un bilan hormonal normal et anormal :

(Voir annexe 3, tableau XV)



**Figure 11 :** Secteur représentant la répartition de la population d'étude selon l'existence d'un bilan hormonal normal et anormal.

Le secteur montre que la majorité, soit 87% des patients présentent un bilan hormonal incorrecte contre 10% ne le présentaient. Aussi, 3% non pas fait de bilan hormonal. Dans notre groupe d'étude, la majorité des patients qui présente l'ambiguïté sexuelle à l'examen clinique sont presque les mêmes qui présente un déséquilibre hormonal.

La plupart de nos patients présente un déséquilibre hormonal retrouvé dans la littérature. En effet, le pseudohermaphrodisme masculin a un caryotype masculin (46, XY), ainsi que des testicules ne se situant pas forcément dans les bourses. Cependant, les voies génitales et les OGE sont ambigus. Cela représente environ 35% des ambiguïtés sexuelles. 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 OGE. Le pseudo-hermaphrodite féminin avec des ovaires et un caryotype féminin (46, XX) plus des OGE ambigus, représente environ 60% des ambiguïtés sexuelles. Il est dû à une exposition précoce aux androgènes, hormones mâles qui peuvent être sécrétées par les glandes surrénales. L'hyperplasie congénitale des surrénales est une maladie génétique pouvant entraîner ce genre de troubles (**Rossant-lumbroso et al.,2020**).



Notre travail au sein du service d'endocrinologie ainsi les médecins endocrinologues nous ont expliqué que le bilan hormonal est complémentaire à l'examen clinique et le diagnostic sera confirmé qu'avec la présence de ces deux derniers en plus le caryotype ; ce qui est retrouvé dans la littérature. En effet, l'examen clinique méthodique et l'investigation hormonale, radiologique, moléculaire et génétique conduisent au diagnostic d'une ambiguïté génitale chez le nouveau-né (**Goultaiene et al., 2016**).

### **III.5 La Répartition des patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales de type (46XX) et (46XY) selon les types de block et le dosage hormonal :**

Nous avons 16 patients avec hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) présentant un bilan majoritairement basé sur le dosage sérique :

- De la 17-hydroxyprogestérone (17OHP) Cortisol ;
- D'hydrépiandrostérone (SDHEA) ;
- D'androstènedione (DELTA4), d'ACTH et de testostérone.

Nous avons constaté que la plupart des patients ont un dosage hormonal différent due aux caryotypes 46XX ou 46XY, les blocks enzymatiques et les différentes formes d'HCS.

Le diagnostic biologique de HCS (46,XX) par block en 21 hydroxylase repose sur les dosages du cortisol, de ses précurseurs et des androgènes surrénaliens (**Calabria, 2021**). Ce qui est confirmé chez les 8 patients avec déficit en 21 hydroxylase (avec un patient sans bilan hormonal) qui présente des dosages incomparables, par raisons des formes : classique (syndrome de perte de sel) ou pure (virilisante complète) qui sont diagnostiqués a des périodes d'âge différentes ou les dosages change selon l'âge, du degré de déficit enzymatique et la sévérité de l'anomalie.

D'autres formes plus rares d'HCS (46XY) peuvent se manifester selon le block d'enzymes dont la diminution de ce dernier est à l'origine de la maladie, ce qui est présent chez les 6 patients avec 1 cas sans block précisé. Nous avons plusieurs block enzymatique D'HCS ; avec 3 block chez nos patients : le déficit en 3 $\beta$  Hydroxystéroïde Déshydrogénase (3 $\beta$  HSD), le 17  $\beta$ -hydroxydéshydrogénase et le déficit en 17,20-cholestérols desmolases (particulièrement rares).

Nous avons deux patients qui sont atteints de déficit en 17  $\beta$ -hydroxydéshydrogénase, le patient numéro 10 présente un taux de testostérone relativement élevé par rapport au sexe du

patient, élevée comme une fille, et bas par rapport à son caryotype masculin (10,3nmol/l). Le taux de delta 4-androstenedione était élevé (>13 ng/ml). Les taux de FSH et LH étaient normaux, le patient 11 présente un taux bas de testostérone et de DELTA 4. La 17 bêta hydroxystéroïde déshydrogénase permet de transformer l'androsténedione en DHT et le delta 4-androstenedione en testostérone. Un déficit de cette enzyme retrouve au bilan hormonal un taux de testostérone bas avec un taux de delta 4-androstenedione très élevé (**Hadjersi et al, 2015**).

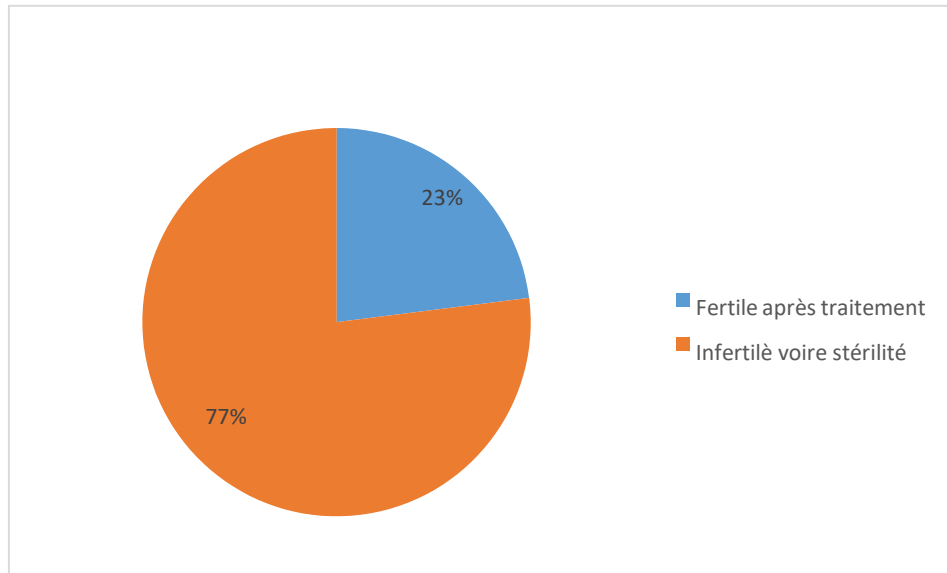
Trois patients atteints de déficit en 3-Bêta-hydroxydéshydrogénase. Le patient numéro 12 a un bilan hormonal avec un taux de cortisolémie normal 150,52 nmol/l, ACTH : 336 pg/m élevé, 17OHP 117,08 nmol/l, SDHEA : 0.19 ug/dl, DELTA4 :2,25 ng/ml, testostéronémie : 4,1 nmol/l, E2 :6,8 pmol/l ; alors que celui du patient numéro 13 a un taux de cortisolémie bas 59,8 ng/ml au contraire de patient 12, un taux d'ACTH : 76,1 pg/ml élevé (VN : 10.00- 70.00), un taux de 17 OHP 0,77 nmol /l, un taux de SDHEA <30 Ug/ml, une testostéronémie à 0,63 ng/ ml. Les deux patients (numéro 12 et 13) présentent des dosages moyennement différents mais qui ont presque le même bilan c'est les seuls qui sont comparable avec la littérature. En effet, le déficit en 3-Bêta-hydroxydéshydrogénase complet entraine donc un défaut touchant les trois voies de la stéroïdogénèse surrénalienne à savoir la synthèse du cortisol, l'aldostérone et les androgènes surrénaliens (**Codner et al, 2004**).

Un seul patient présentant un déficit en 17,20-cholesterols desmolases, présente un taux de cortisol très normal : 157,25 nmol/l, 17 OHP : 3,54 nmol /l élevé, DELTA 4 : 0,13 ng/ml bas, et un taux de testosteroniémie bas : 3,70 nmol/l. Ce patient présente un bilan hormonal qui est synonyme du block auquel il appartient. Il en résulte un manque d'androgènes, alors que la biosynthèse des glucocorticoïdes et de l'aldostérone n'est pas perturbée (**Zachmann, 1994**).

Au total, dans la même étiologie, on retrouve des dosages différents parfois même le bilan demander est différent. Cela est due à plusieurs raisons expliqués précédemment, ainsi ce dosage est toujours complémentaire à un examen clinique et à un caryotype.

### III.6 Répartition de la population d'étude selon le pronostic de l'infertilité :

Nous avons pu développer le pronostic de l'infertilité à partir de l'étiologie de ces patients (Voir annexe 3 tableau XVI).



**Figure 12 :** Secteur représentant la répartition de la population d'étude selon le pronostic de la fertilité.

Dans notre série d'étude, il existe seulement 23% de nos patients qui ont une fertilité remédier après traitement contre 77% avec fertilité compromise. Donc, la majorité de nos patients ont un pronostic de fertilité compromise et la plupart de nos cas sont infertiles.

L'analyse des étiologies dans le groupe des patients ayant une infertilité a permis de dégager qu'en cas de diagnostic précoce, la chirurgie et le traitement hormonal peuvent donner de bons résultats, tant sur le plan fonctionnel que phénotypique, mais l'infertilité est quasi constante dans la plupart des cas. La possibilité de remédier et de devenir fertile est rare mais ça peut être possible comme dans le cas de HCS par déficit en 21 hydroxylase traité depuis la naissance (forme classique). La patiente était déclarée avec sexe féminin, les chirurgiens ont effectué une réfection dans le sexe féminin des OGE. Les chirurgiens gardent les OGI et freines ainsi l'hyperandrogénie. C'est des filles qui peuvent théoriquement être fertiles.

Dans ce cas de l'amélioration de la fertilité, il nécessite :

- Un traitement précoce
- Une chirurgie reconstruction adéquate
- Une compliance au traitement : cycles ovulatoires, épaisseur endomètre

# **Conclusion**

Au terme de notre étude ayant pour but principal de déterminer la classification et le pronostic de DSD chez 30 patients atteints de cette pathologie chez qui nous avons effectué une analyse des données cliniques et paracliniques, a permis de dégager les données suivantes :

- La majorité des patients ont consultés à la naissance selon l'étiologie de la maladie et les différentes formes ;
- Une prédominance du caryotype masculin 46XY ;
- Ces patients atteints de DSD possèdent des expressions cliniques phénotypique variable allant d'une ambiguïté des OGE à un phénotype normal. Chez la majorité de nos patients, il existe une expression clinique apparente avec une ambiguïté sexuelle au niveau des OGE ;
- Le bilan hormonal est complémentaire à l'examen clinique et le diagnostic ne sera pas confirmer qu'avec la présence de ces deux derniers plus le caryotype ;
- La même étiologie présente des dosages différents parfois même le bilan hormonal demandé est différent ;
- Le diagnostic de développement sexuelle se fait en quatre phases :
  - Détermination du sexe chromosomique (génétique) ;
  - La différenciation du sexe gonadique ;
  - L'organogenèse ou sexe phénotypique ;
  - Le bilan hormonal.
- En général le pronostic de la fertilité est compromis et la plupart des cas sont infertiles (insensibilité aux androgènes, dysgénésie gonadique) ainsi la possibilité de remédier et de devenir fertile est rare mais ça peut être possible.

Notre travail auprès des patients atteints de DSD nous ont fait prendre conscience que bien plus qu'un dérèglement hormonal, le DSD est une situation complexe dont la prise en charge initiale va beaucoup interférer sur l'acceptation future et le vécu des parents et donc dans la construction de la personnalité de l'enfant et future adulte.

Au terme de notre travail dans le service d'Endocrinologie de l'Hôpital de Beb El Oued, nous avons saisi toute l'importance de la prise en charge des patients présentant un DSD. Afin de compléter notre travail, une étude anatomo-pathologique va mieux nous renseigner sur la nature de la pièce opératoire prélevée, chose que nous n'avions pas accès.

**Annexe I**  
**La fiche de DSD**

**FICHE DE RENSEIGNEMENT DE DSD**

**Nom :**

**Prénom :**

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

**- IDENTITE CIVIL/ SEXE DECLARE :**

- femme/fille - homme/garçon :

**- ATCD FAMILIAUX :**

- Cas similaire :

- Notion de consanguinité

- Aménorrhée :

- Notion de déshydratation :

- Infertilité :

- Autre :

**- ATCD PERSONNEL :**

- Prise de TRT durant la grossesse :

- Apgar :

- Vaccination :

- PC :

- Déshydratation à la naissance :

- Autres :

**-EXAMEN CLINIQUE :**

- Age :

-Développement psychomoteur :

- Examen OGE :

- Présence de Gonade palpable :

-Syndrome dysmorphie :

- Stade de DSD : Prader

-Quigley :

- Score de virilisation :

- Autre :

**-EXAMEN PARACLINIQUE BIOLOGIQUE :**

- Caryotype :

- Bilan hormonal :



# **Annexe II**

## **Matériels**

## MATÉRIEL NÉCESSAIRE POUR LE DOSAGE

## Matériel biologique



Appareil de dosage MAGLUMI  
(photo original 2023)



Tube sec contenant le sérum  
(photo original2023)



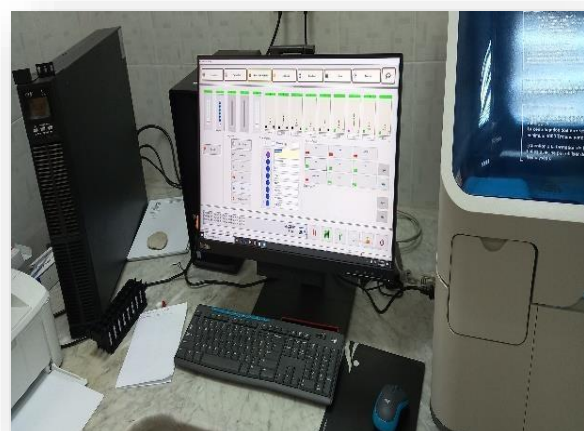
Micropipette  
(original)



Centrifugeuse (original)



Agitateur (original)



L'ordinateur connecter  
avec l'analyseur (original)

# **Annexe III**

## **Tableaux**

**Tableau XII :** La répartition de la population d'étude selon les classes d'âge au moment du diagnostic.

Effectif/âge	0-1an	2-11 ans	12-18ans	19-35 ans
100%	47%	30%	10%	13%

**Tableau XIII :** Répartition de la population d'étude selon la classification de DSD.

Effectifs/ Classification	DSD avec caryotype XY,46	DSD avec caryotype XX,46	Classification sur base d'une anomalie numérique des chromosomes sexuels
30	17	12	1

**Tableau XIV :** Répartition de la population d'étude selon l'existence de DSD sexuelle à l'examen clinique.

Total de patients	Présence d'un désordre de développement sexuelle	Absence d'un désordre de développement sexuelle
35	26	4

**Tableau XV :** Répartition de la population d'étude selon l'existence de DSD selon l'existence d'un bilan hormonal normal et anormal.

Total de patients	Bilan hormonal normal	Bilan hormonal anormal	Bilan hormonal non fait
35	3	26	1

**Tableau XVI :** Répartition de la population d'étude selon le pronostique de la fertilité.

Pourcentage	Fertile après traitement	Infertilité voir stérilité
100%	23%	77%

# **Références bibliographiques**

1. Ahmed F, Mcelreavey K, MCGowan R, et al., 2019. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=393](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=393)
2. Asl Zare M, Kalantari MR, Asadpour AA, Kamalati A, 2014. Gonadectomie laparoscopie bilatérale chez un patient atteint d'un syndrome d'insensibilité complète aux androgènes et d'une tumeur bilatérale à cellules de Sertoli-Leydig : à propos d'un cas et brève revue de la littérature. *Néphrourol.* 21 ;6(3).
3. Aude M. Quelle thérapeutique pour les trouble de l'identité sexuée ? in : Dans les trouble de l'identité sexuée, 128. Paris : Colin A, 2006 pp (75-108).
4. Barki A, Khalil F, Tahri R, et al., 2010.Syndrome de persistance des canaux de muller . 01.006
5. Bhati M,Gothwal M, singh P et al., 2021. 46 Trouble ovotesticulaire XY : rapport de cas rare avec revue de la littérature 10(03) :171-173.
6. Bosinski H.A.G. (2005) : « Psychosexuelle ProblemebeiIntersex-Syndrom », in : Sexologie 12 (1/2), 31-59.
7. Bouayed A, Samet A, Mejdoub L, et al., 2022. Les troubles du développement sexuel diagnostiqués au cours du bilan d'infertilité, 07, 104
8. Bouvattier C, Cabrol S, Léger j et al., 2013. Fille ou garçon ? Le développement des organes génitaux. Pp22.16-17
9. Calabria A, 2022. Hyperplasie congénitale des surrénales provoquée par un déficit en21-hydroxylase disponible sur le site : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/pathologies-endocriniennes-p%C3%A9diatriques/hyperplasie-cong%C3%A9nitale-des-surr%C3%A9nales-provoqu%C3%A9e-par-un-d%C3%A9ficit-en-21-hydroxylase> consulter le 15 avril 2023
10. Carani C, rouchiba B. disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=91&lng=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=91&lng=FR) consulter le 15 avril 2023
11. Cardin-Changizi P. Intersexuation : Définition, Signe, Causes, C'est quoi ? Disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sexo-gyneco/2878953-intersexue-reproduction-definition/> consulter le 19 /06/2023.

12. Cartigny-Maciejewski M 2012a. Les désordres du développement sexuel. Endocrinologie en gynécologie et obstétrique. Paris : Elsevier Masson. p. 13-25.
13. Cartigny-Maciejewski M 2012b. Les désordres du développement sexuel. Endocrinologie en gynécologie et obstétrique. Paris : Elsevier Masson. p. 14-25.
14. Codner E, Okuma C, Iniguez G, et al., 2004. Molecular study of the  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase gene type II in patients with hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab.* ;89(2) :957–964.
15. Djoudi N, Chalabi k, Benbadji N, et al., Dysgénésie gonadique 45, X/46XY et retard de prise en charge : à propos d'un cas. 2020, pp 07.704.
16. Fatima A, Suzanne M , Hanane Association caryotype 47XYY et déficit en 5 alpha réductase révélée par un micropénis : à propos d'un cas et revue de la littérature disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7388608/#:~:text=Le%20d%C3%A9ficit%20en%205%2Dalpha,de%20caryotype%20XY%20%5B7%5D>. Consulter le 02/07/2023
17. Gorchane A, saad G, Ajili R et al.; 2020. Dysgénésie gonadique pure à caryotype 46,xy: à propos d'un cas.07.702.
18. Goultaïene A, Elmortji K, Sentissi R et al., 2016. Place de laparoscopie dans le prise en charge des anomalies de différenciation sexuelle : à propos de 4 cas. 23.167.
19. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome : proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017 ;177(3) : G1-G70.
20. Grazia scarpa M, Di Grazia M, Tornese G, 2017. Trouble ovotesticulaire 46, XY du développement sexuel : un défi thérapeutique. 9(4) :7085
21. Habran, C, Laterre M, Fudvoye J, et al., 2021a. Prise en charge anténatale d'un désordre du développement sexuel, 410, 405
22. Habran, C, Laterre M, Fudvoye J et al., 2021b. Prise en charge anténatale d'un désordre du développement sexuel, 2021, 410, 404.

23. Hiort O. 2022a. Dysgénésie gonadique complète 46, xy. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=242](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=242). (19mars 2023)
24. Hiort O. 2022b. Dysgénésie gonadique partielle 46, xy. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=242](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=242). ( 20 mars 2023).
25. Hiort O. 2022c. Dysgénésie gonadique mixte 45 ,X/46XY. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=1772](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=1772) (16mars2023).
- <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-infantiles/anomalies-chromosomiques-et-g%C3%A9n%C3%A9tiques/syndrome-de-klinefelter> consulter le :9 mars 2023.
26. Hadjersi R, Boudiaf R, Abdelali M. Pseudohermaphrodisme masculin en rapport avec un bloc 17 bêta hydroxystéroïde déshydrogénase : à propos d'un cas avec revue de la littérature. 2015 ; 76, 4, pp 458 (280).
27. Hughes L 2011. Syndrome d'insensibilité partiel au androgènes disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=90797](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=90797).
28. Huyghe M, Bonal M, Daudin M, et al., 2013. Dysfonctions sexuelle et infertilité. 23, 745-751.
29. Kassis M, Assaf Z, Kieffer F, Magny JF, Voyer M. Les pathologies de la détermination et de la différenciation sexuelle : période néonatale. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. 2002 Mar ; 15(2) :121–6.
30. Koné I, Kanté M, Traoré M, et al. 2022. Hyperplasie Congénitale des Surrénales de Découverte Néonatale : à propos d'un Cas. pp 109-111
31. Latrech H, Gharbi M, Chraïbi A, 2014. Syndrome de régression embryonnaire des testicules : à propos de 6 cas .18: 250.
32. Lee P, Houk C, Ahmed S, Hughes L. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch. Dis. Child. 2006 ;91:1.
33. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. Pediatrics. 2006 Aout 1 ; 118(2) : 488–500.
34. Levy R, Mirlesse V, Gourand L. Prise en charge des ambiguïtés sexuelles en médecine fœtale. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. 2002 Mar ; 15(2) : 105–10.



35. Rossant-Lumbroso J, et al., 2020a. Hermaphrodisme ( ambiguïté sexuelles) disponible sur :  
[https://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa\\_973\\_exue.htm](https://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_973_exue.htm) consulter le : 16 avril 2023.
36. Rossant-Lumbroso J et al., 2020b. Hermaphrodisme ( ambiguïté sexuelles) disponible sur :  
[https://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa\\_973\\_exue.htm](https://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_973_exue.htm) consulter le : 17 juin 2023
37. Maloku H, Shabani R, Haliti N et al., 2021. Un rapport de cas rare –Ovaire attaché au testicule a l'intérieur de sac herniaire Urologie cas rapport 38(2021), 101673, PP 1.
38. Min sun Kim, pyoung han Hawang, Dae-yool Lee. 2015. A 46,XX Male Adolescent Presenting With a Chief Complaint of Gynecomastia. 56, 357-359.
39. Nina.N, Powell-hamilton, 2021. Syndrome de klinefelter. Disponible sur :  
<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-infantiles/anomalies-chromosomiques-et-g%C3%A9n%C3%A9tiques/syndrome-de-klinefelter>  
Consulté le 3 mars 2023.
40. Nina.N, Powell-hamilton 2021 .Syndrome de turner disponible sur :  
<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-infantiles/anomalies-chromosomiques-et-g%C3%A9n%C3%A9tiques/syndrome-de-turner> consulter le 5 mars 2023 .
41. Rajon A-M. Ce que nous apprennent les parents d'enfants porteurs d'ambiguïté génitale. Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence. 2008 Sep ; 56(6) : 370–6.
42. Rifia K, Moussaid N, Iraqui H et al., 2020. DSD 46 xy par insensibilité partielle aux androgènes : à propos d'un cas. 07.693.
43. Riquelme M, Aranda A Laparoscopic Extravesical Ureteral Reimplantation (LEVUR) Dialogues in pediatric urology Agosto 2008. (30) PP6.
44. Siegel A, 2016. (Fille) à la naissance (Garçon) à la puberté ... et un médicament à succès.

## Références

---

45. Simpson JL, De La Cruz F, Swerdloff RS, et al (2003) Klinefelter syndrome : expanding the phenotype and identifying new research directions. *Genet Med* 5 :460–468.
46. Sirol F. Aspects psychologiques des ambiguïtés sexuelles. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 2002 Mar ; 15(2) : 111–6.
47. Vialard F. Mandon-Pépin B. Pellestor F. Anomalies génétiques et infertilité masculine 2009 PP 19 :3-16.
48. Viart L, et al. *Morphologie*. 2015 Mar ;99(324) :23-8.
49. Zachmann, M. 16 - Pseudohermaphrodisme masculin. In : génétique moléculaire de la détermination de sexe. Memphis, Tennessee : Wachtel S,199.pp367-397.