



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2024

Thèse N° 418

**Les anomalies de différenciation sexuelle  
chez l'enfant : expérience du service de pédiatrie B-  
CHU Mohamed VI**

**THÈSE**

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 /11 /2024**

**PAR**

**Mr. Elmoctar BEGHAH**

Né le 04/08/1998 à Boutilimit -MAURITANIE

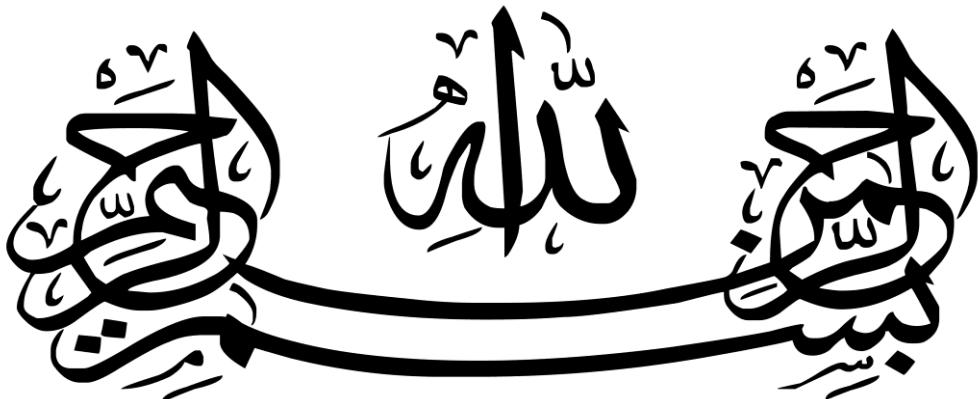
**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

**MOTS-CLÉS**

OGE - ADS- Caryotype -Hyperplasie congénitale des surrénales - Insensibilité aux androgènes.

**JURY**

<b>Mme.</b>	<b>I. AIT SAB</b>	<b>PRESIDENTE</b>
	Professeur de Pédiatrie	
<b>Mr.</b>	<b>R. EL-QADIRY</b>	<b>RAPPORTEUR</b>
	Professeur agrégé de Pédiatrie	
<b>Mr.</b>	<b>M. OULAD SAIAD</b>	
	Professeur de chirurgie pédiatrique	
<b>Mme.</b>	<b>H. NASSIH</b>	
	Professeur agrégée de Pédiatrie	
		<b>JUGES</b>



”رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرْ نِعْمَتَكَ الَّتِي  
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالدِّيَّ وَأَنْ أَعْمَلْ  
صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلَحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي  
نَبَّتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ”



## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.  
La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

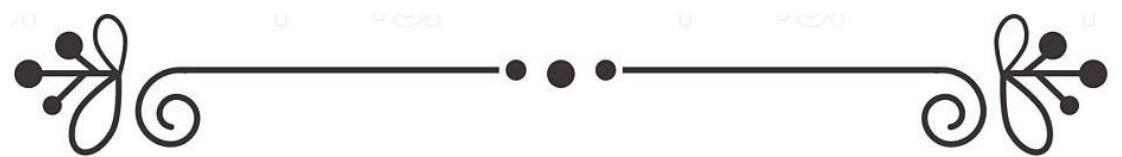
*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

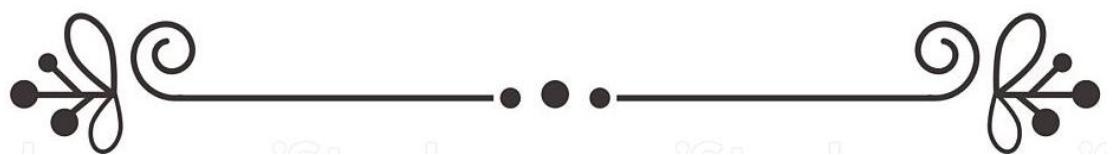
*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*





*LISTE DES  
PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

**Doyens Honoriaires**

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI  
: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

**ADMINISTRATION**

**Doyen**

: Pr. Said ZOUHAIR

**Vice doyen de la Recherche et la Coopération**

: Pr. Mohamed AMINE

**Vice doyen des Affaires Pédagogiques**

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

**Vice doyen Chargé de la Pharmacie**

: Pr. Oualid ZIRAOUI

**Secrétaire Générale**

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT**

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	ZOUHAIR Said (Doyen)	P.E.S	Microbiologie
02	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
03	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
04	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
05	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
06	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
07	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
08	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
09	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie

12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
18	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
19	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
20	BENELKHAIA BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
21	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
22	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
23	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
24	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
25	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
26	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
27	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
28	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
29	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
30	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
31	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
32	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
33	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
34	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
35	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
36	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
37	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation

38	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
39	CHERIF IDRISI EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
40	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
41	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
42	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
43	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
44	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
45	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
46	FOURAIJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
47	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
48	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
49	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
50	BSIIS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
51	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
52	SORAA Nabil	P.E.S	Microbiologie-virologie
53	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
54	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
55	OUALI IDRISI Mariem	P.E.S	Radiologie
56	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
57	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
58	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
59	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
60	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
61	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
62	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
63	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie

64	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
65	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
66	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
67	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
68	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
72	LAKMICHI Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
73	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
74	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
75	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
76	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
77	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
78	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
79	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
80	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
81	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
82	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
83	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
84	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
85	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
86	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
87	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
88	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
89	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie

90	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
91	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
92	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
93	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
94	EL IDRISI SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
95	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
96	BOURRAHOUAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
97	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
98	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
99	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
100	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
101	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
102	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
103	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
104	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
105	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
106	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
107	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
108	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
109	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
110	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
111	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
112	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
113	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
114	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
115	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie

116	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
117	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
118	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
119	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
120	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
121	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
122	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
123	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
124	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
125	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
126	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
127	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
128	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
129	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
130	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
131	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
132	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
133	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
134	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
135	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
136	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
137	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
138	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
139	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
140	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
141	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale

142	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
143	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
144	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
145	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
146	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
147	BELHADJ Ayoub	P.E.S	Anesthésie-réanimation
148	BOUZERDA Abdelmajid	P.E.S	Cardiologie
149	ARABI Hafid	P.E.S	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
150	ARSALANE Adil	P.E.S	Chirurgie thoracique
151	ABDELFETTAH Youness	P.E.S	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
152	REBAHI Houssam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
153	BENNAOUI Fatiha	P.E.S	Pédiatrie
154	ZOUIZRA Zahira	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
155	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
156	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène
157	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
158	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
159	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
160	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophthalmologie
161	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
162	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
163	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-pathologique
164	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
165	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
166	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique

167	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
168	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
169	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
170	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
171	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio-organique
172	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale
173	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
174	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
175	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
176	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
177	MAOUJOUD Omar	Pr Ag	Néphrologie
178	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
179	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
180	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
181	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
182	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
183	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
184	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
185	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
186	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
187	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
188	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
189	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
190	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
191	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
192	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie

193	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
194	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
195	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
196	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
197	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
198	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
199	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
200	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
201	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie
202	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie
203	EL-QADIRY Rabiy	Pr Ag	Pédiatrie
204	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
205	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
206	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
207	ELATIQI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
208	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
209	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ag	Biochimie
210	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
211	HAJHOUJI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
212	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
213	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
214	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
215	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
216	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
217	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
218	WARDA Karima	MC	Microbiologie

219	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio-organique
220	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
221	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
222	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
223	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
224	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
225	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
226	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
227	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
228	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
229	AZAMI Mohamed Armine	Pr Ass	Anatomie pathologique
230	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
231	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
232	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
233	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
234	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
235	SBAI Asma	MC	Informatique
236	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
237	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie
238	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
239	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
240	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
241	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
242	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
243	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
244	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique

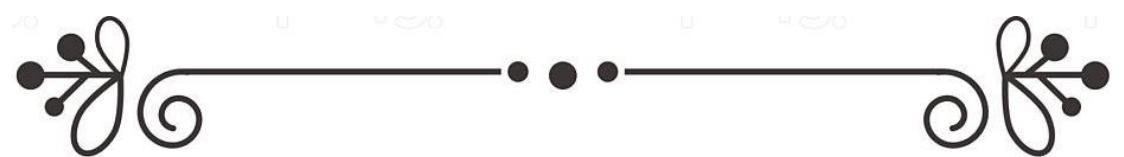
245	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
246	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
247	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
248	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
249	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
250	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
251	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
252	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
253	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
254	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
255	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
256	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
257	EL HAMDAOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
258	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
259	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
260	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
261	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
262	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
263	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
264	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
265	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
266	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale
267	AHMANNA Hussein-choukri	Pr Ass	Radiologie
268	AIT M'BAREK Yassine	Pr Ass	Neurochirurgie
269	ELMASRIOUI Joumana	Pr Ass	Physiologie
270	FOURA Salma	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique

271	LASRI Najat	Pr Ass	Hématologie clinique
272	BOUKTIB Youssef	Pr Ass	Radiologie
273	MOUROUTH Hanane	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
274	BOUZID Fatima zahrae	Pr Ass	Génétique
275	MRHAR Soumia	Pr Ass	Pédiatrie
276	QUIDDI Wafa	Pr Ass	Hématologie
277	BEN HOUMICH Taoufik	Pr Ass	Microbiologie-virologie
278	FETOUI Imane	Pr Ass	Pédiatrie
279	FATH EL KHIR Yassine	Pr Ass	Traumato-orthopédie
280	NASSIRI Mohamed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
281	AIT-DRISS Wiam	Pr Ass	Maladies infectieuses
282	AIT YAHYA Abdelkarim	Pr Ass	Cardiologie
283	DIANI Abdelwahed	Pr Ass	Radiologie
284	AIT BELAID Wafae	Pr Ass	Chirurgie générale
285	ZTATI Mohamed	Pr Ass	Cardiologie
286	HAMOUCHE Nabil	Pr Ass	Néphrologie
287	ELMARDOULI Mouhcine	Pr Ass	Chirurgie Cardio-vasculaire
288	BENNIS Lamiae	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
289	BENDAOUD Layla	Pr Ass	Dermatologie
290	HABBAB Adil	Pr Ass	Chirurgie générale
291	CHATAR Achraf	Pr Ass	Urologie
292	OUMGHAR Nezha	Pr Ass	Biophysique
293	HOUMAID Hanane	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
294	YOUSFI Jaouad	Pr Ass	Gériatrie
295	NACIR Oussama	Pr Ass	Gastro-entérologie
296	BABACHEIKH Safia	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique

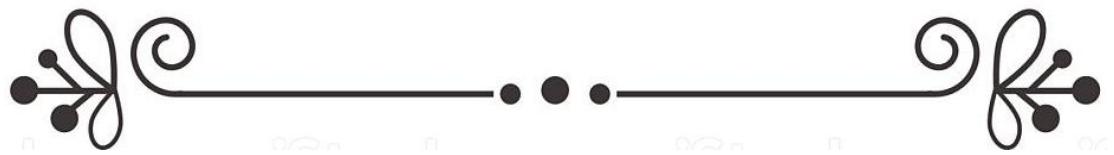
297	ABDOURAFIQ Hasna	Pr Ass	Anatomie
298	TAMOUR Hicham	Pr Ass	Anatomie
299	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
300	EL FAHIRI Fatima Zahrae	Pr Ass	Psychiatrie
301	BOUKIND Samira	Pr Ass	Anatomie
302	LOUKHNATI Mehdi	Pr Ass	Hématologie clinique
303	ZAHROU Farid	Pr Ass	Neurochirurgie
304	MAAROUI Fathillah Elkarmi	Pr Ass	Chirurgie générale
305	EL MOUSSAOUI Soufiane	Pr Ass	Pédiatrie
306	BARKICHE Samir	Pr Ass	Radiothérapie
307	ABI EL AALA Khalid	Pr Ass	Pédiatrie
308	AFANI Leila	Pr Ass	Oncologie médicale
309	EL MOULOUA Ahmed	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
310	LAGRINE Mariam	Pr Ass	Pédiatrie
311	OULGHOUL Omar	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
312	AMOCH Abdelaziz	Pr Ass	Urologie
313	ZAHLAN Safaa	Pr Ass	Neurologie
314	EL MAHFOUDI Aziz	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
315	CHEHBOUNI Mohamed	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
316	LAIRANI Fatima ezzahra	Pr Ass	Gastro-entérologie
317	SAADI Khadija	Pr Ass	Pédiatrie
318	DAFIR Kenza	Pr Ass	Génétique
319	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	Pr Ass	Neurologie
320	ABAINU Lahoussaine	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
321	BENCHANNA Rachid	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
322	TITOU Hicham	Pr Ass	Dermatologie

323	EL GHOUUL Naoufal	Pr Ass	Traumato-orthopédie
324	BAHI Mohammed	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
325	RAITEB Mohammed	Pr Ass	Maladies infectieuses
326	DREF Maria	Pr Ass	Anatomie pathologique
327	ENNACIRI Zainab	Pr Ass	Psychiatrie
328	BOUSSAIDANE Mohammed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
329	JENDOUZI Omar	Pr Ass	Urologie
330	MANSOURI Maria	Pr Ass	Génétique
331	ERRIFAIY Hayate	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
332	BOUKOUB Naila	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
333	OUACHAOU Jamal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
334	EL FARGANI Rania	Pr Ass	Maladies infectieuses
335	IJIM Mohamed	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
336	AKANOUR Adil	Pr Ass	Psychiatrie
337	ELHANAFI Fatima Ezzohra	Pr Ass	Pédiatrie
338	MERBOUH Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
339	BOUROUMANE Mohamed Rida	Pr Ass	Anatomie
340	IJDDA Sara	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
341	GHARBI Khalid	Pr Ass	Gastro-entérologie
342	ATBIB Yassine	Pr Ass	Pharmacie clinique
343	EL GUAZZAR Ahmed (Militaire)	Pr Ass	Chirurgie générale
344	MOURAFIQ Omar	Pr Ass	Traumato-orthopédie
345	HENDY Iliass	Pr Ass	Cardiologie
346	HATTAB Mohamed Salah Koussay	Pr Ass	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale

**LISTE ARRETEE LE 04/10/2024**



## *DEDICACES*



« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

*Marcel Proust.*



*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que*

*Je dédie cette thèse ...* 



*Tout d'abord à Allah,*

اللَّهُمَّ لِكَ الْحَمْدُ مُمَدًّا كَثِيرًا طَيِّبًا مَيَارًا فِيهِ مَعْدُ خَلْقَكَ وَرَضِيَ نَفْسَكَ وَرَزَّكَ  
عَرْشَكَ وَمَدَادَ كَلْمَاتِكَ اللَّهُمَّ لِكَ الْحَمْدُ وَلَكَ الشَّكْرُ هَتَّى تَرْضَى وَلَكَ الْحَمْدُ وَلَكَ  
الشَّكْرُ هَنَدَ الرَّضَى وَلَكَ الْحَمْدُ وَلَكَ الشَّكْرُ دَائِمًا وَأَبَدًا عَلَى نَعْمَكَ

**À la mémoire de mon père BABA BEGHAH CHEIKH ELMOUSTAPH et de ma sœur AICHA**

À mon père et à ma sœur, qui m'ont toujours encouragé à suivre mon rêve de devenir médecin. Même si la vie nous a séparés trop tôt, vous m'avez transmis des valeurs de persévérance, d'amour et de sacrifice. Vous aviez ce rêve pour moi, ce rêve que j'ai porté dans mon cœur à chaque étape de mon parcours. Vous ne serez pas là pour voir le fruit de ce travail, mais sachez que cette thèse, ainsi que tout ce que j'ai accompli, est aussi pour vous. Votre confiance en moi a été mon moteur. Je dédie ce travail à votre mémoire et à l'espoir que vous avez placé en moi

**À maman, FATIMA HABIBALLAH OUBEID**

Maman, la personne qui a toujours cru en moi, parfois plus que je ne croyais en moi-même, une vie ne serait pas suffisante pour te remercier, et les plus beaux mots de la littérature ne pourraient exprimer à juste titre tout l'amour, le respect et l'admiration que j'ai pour toi. Tu es ma mère, mon amie, mon repère et la personne à qui je dois absolument tout. J'espère être à la hauteur de l'éducation que tu m'as inculqué et ne jamais te décevoir. Les valeurs d'honnêteté, de force, d'intégrité et de dépassement de soi trouveront toujours écho dans mon âme et esprit. Tu as su m'entourer d'attention et m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi. Merci d'être la personne qui a fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Je suis chanceux de t'avoir comme maman et fière d'avoir réalisé ton rêve le plus cher. J'espère que ce modeste travail te rendra fier et je te promets qu'il ne sera que le début d'un tas d'accomplissements que je te dédie déjà. Je t'aime maman.

**À mes chers frères et sœurs :MOHAMED , KARIMA , MARIEM , JOUBA , SAMI :**

mes sœurs et frère, mes compagnons de route dans cette vie, vous n'avez cessé de me soutenir et de m'encourager durant mes années d'études, vous avez toujours été présents à mes côtés pour me consoler quand il fallait, Je ne vous remercierai jamais assez, d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir toujours défendu, de m'avoir toujours supporté et plus que tout d'avoir existé dans ma vie. Mon amour, mon respect et ma gratitude pour vous dépassent ce que les mots peuvent transmettre. Que ce travail soit pour vous le témoignage de mon amour, mon respect.

**À mes Oncles et Tantes paternels et maternels, aux membres de toutes les familles: AHL BEGHAH CHEIKH ELMOUSTAPH et AHL OUBEID :**

J'aurais aimé pouvoir citer chacun par son nom, je tiens à vous exprimer ma sincère reconnaissance pour votre soutien inébranlable et votre présence tout au long de mon parcours. Votre affection, vos encouragements et vos précieux conseils m'ont toujours accompagné et donné la force de poursuivre mes rêves. Je vous dédie ma chère famille ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite. Sans vous, rien n'aurait été possible

À mes chers cousins : MOHAMED SALIM AHMED, SEYIDI, AHMED, CHEIKH  
MOHAMED, OULBAKKAH HAMMADA, AHMED MOHAMED  
LEMINE, MANA, LLIB, NNAH, MOHAMED YIHDIH, MOHAMED SALIM  
SEMIYOU, HAMEDA, MEYLATI, LALLA AHMED, MOUHAMED  
MOHAMED LEMINE, FATIMETOU, AZIZA AHMED, BEYBETY, MAALYA  
AHMED, CHEIKH, LALLA HAMMAD, MOHAMED SEMIYOU, SIDAT,  
ABOUBEKRIN, MOHAMED LMAMI, OULDBAKAH, MMINE, AZIZA  
ABDELZADOU, BIDDINE, ELWALD, MAALYA MOHAMED LEMINE,  
MARIEM, SIDIMOHAMED, JJOURBA, BABBA EBETY, MAALYA EBETY,  
ZEINELAABIDINE, MAALYA HAMMADA, AZIZA HAMMADA,  
MOHAMED ZEINI.

Je vous dédie ce travail avec toute ma gratitude et mon affection. Votre soutien constant, vos encouragements et votre présence chaleureuse ont été des sources précieuses de motivation tout au long de mon parcours. Vous avez partagé mes moments de joie comme de difficulté, et cette réussite vous appartient autant qu'à moi. Merci pour les moments inoubliables que nous avons passés ensemble.

Vous êtes une véritable source de force et d'inspiration dans ma vie.

À mes chers amis proches : Abdessamad barkaoui, ahmedomar,  
nedhirouahmedouvall, heibeahmed

À mes amis les plus proches, pour les bons comme les mauvais moments que nous avons traversés ensemble. Vous avez été à mes côtés dans les instants de joie, mais aussi dans les périodes de doute et de difficulté. Chaque rire partagé, chaque épreuve surmontée ensemble a renforcé notre lien et m'a permis de continuer à avancer. Votre présence a été un soutien inestimable, me rappelant que je n'étais jamais seul face aux défis. Cette thèse est en grande partie le résultat de votre amitié, de vos encouragements et de votre compréhension. Je vous dédie ce travail avec tout mon cœur, en reconnaissance de ce que vous êtes pour moi. Cette dédicace met en lumière la profondeur de l'amitié, en célébrant non seulement les bons moments mais aussi la force que vous avez trouvée ensemble face aux défis. Elle témoigne de l'impact émotionnel que vos liens ont eu dans ton parcours

*À mes chers amis et collègues de la faculté de médecine et de pharmacie de marrakech :*

*Nada bellayate , wíjdanebasrí , aymenbelhadj , meriembelhaf , malakbelkasmi , raniabekkal , sarabaribi ,aymanabdali , oussamabadreddine , alikhalfaoui , souleimanelafdalí*

*J'avais de la chance de vous avoir comme amis , et c'est le moment de vous dire merci pour votre soutien et votre esprit d'équipe. Nous avons partagé des moments intenses, parfois difficiles, mais toujours enrichissants, et je suis profondément reconnaissant d'avoir traversé cette aventure à vos côtés. Votre solidarité, vos conseils et votre humour ont rendu chaque étape plus supportable et m'ont permis de garder le cap, même dans les moments les plus éprouvants.*

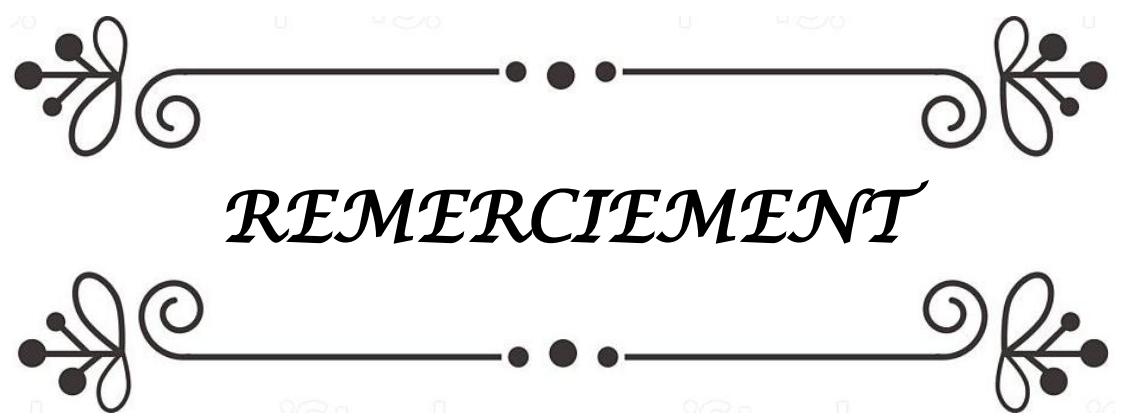
*Cette thèse est aussi le fruit de nos échanges, de nos discussions et de notre passion commune pour la médecine. Je vous dédie ce travail avec toute ma reconnaissance et mon amitié.*

*À mes chers amis marocains : Aíman mfferk , simohamedmóumsik , tariqaqaoui*  
*À vous, mes chers amis marocains, pour l'amitié sincère, la chaleur humaine et le soutien infaillible que vous m'avez apportés tout au long de mon parcours.*

*Que ce soit par vos encouragements, vos rires, ou simplement votre présence reconfortante, vous avez été un pilier sur lequel j'ai pu m'appuyer. Vous m'avez montré la véritable valeur de l'amitié et la richesse de notre culture partagée*

*A l'équipe du service de pédiatrie B :*

*Un passage mémorable auprès d'équipe dynamique et pleine d'énergie. Merci pour votre encadrement et enseignement de qualité. J'ai énormément appris de vous. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde gratitude.*



**A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE MADAME LA PROFESSEUR  
IMANE AIT SAB PROFESSEUR DE PEDIATRIE ET CHEF DU SERVICE DE  
PEDIATRIE B- CHU MOHAMMED VI**

*Nous sommes profondément honorés par l'immense privilège que vous nous accordez en acceptant de présider ce jury prestigieux.*

*J'ai eu la chance d'être l'un de vos étudiants, puis FFI dans votre service, et j'ai toujours eu un immense respect pour votre rigueur, votre sérieux et votre éthique professionnelle.*

*Je vous remercie pour l'exemple inspirant que vous représentez pour vos étudiants, un modèle de compétence, de discipline et de professionnalisme. Ce travail témoigne de ma sincère gratitude et de ma plus haute considération envers vous.*

**A MON MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE, MONSIEUR LE  
PROFESSEUR RABIY EL-QADIRI  
Professeur de pédiatrie**

*C'est avec un immense plaisir et une grande détermination que je me suis tourné vers vous pour bénéficier de votre encadrement dans ce travail de thèse, qui vient non seulement couronner mes six mois d'internat, mais aussi les sept années de formation médicale.*

*Vous avez été une véritable source d'inspiration, tant par votre intellect que par votre grande humanité. Notre passage de 6ème année n'aurait pas été aussi marquant sans votre présence, votre écoute attentive et votre encadrement bienveillant.*

*Tout au long de ce travail, j'ai été profondément marqué par vos qualités humaines : vous avez été un modèle de bienveillance, de douceur, de gentillesse et de modestie.*

*Je vous adresse, à travers ce travail, le témoignage de mon profond respect, de ma gratitude infinie et de mon admiration.*

**A MON MAITRE ET JUGE DE THESE, MONSIEUR LE PROFESSEUR  
MOHAMED OULAD SAIAD,**  
**Professeur de chirurgie pédiatrique et chef du service de CCI- B de chu**  
**Mohamed VI**

*Pour l'immense honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail de thèse, nous vous adressons nos plus sincères remerciements. Votre rigueur, votre compétence, votre disponibilité, ainsi que votre rôle essentiel dans la prise en charge de la pathologie étudiée, ont profondément marqué notre travail.*

*À travers ce travail, nous souhaitons vous exprimer notre plus haute considération et notre admiration pour vos qualités scientifiques exceptionnelles et humaines. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude*

**A MON MAITRE ET JUGE DE THESE, MADAME LA PROFESSEURE  
FATIHA BENNAOUI**  
**Professeur de pédiatrie**

*Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour avoir accepté d'évaluer cet humble travail. Votre expertise scientifique, votre rigueur académique, votre rigueur et votre disponibilité bienveillance ont été des sources d'inspiration.*

*C'est un honneur de vous avoir eu comme juge, et je suis extrêmement reconnaissant de l'opportunité que vous m'avez donnée de bénéficier de vos conseils éclairés.*

*Je vous adresse, à travers ce travail, mes plus sincères remerciements et toute ma reconnaissance pour l'attention que vous lui avez portée.*

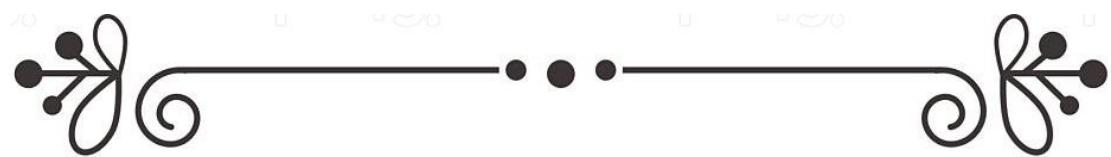
**A MON MAITRE ET JUGE DE THESE, MADAME LA PROFESSEURE  
HOUDA NASSIH**  
**Professeur de pédiatrie**

*Je tiens à vous remercier chaleureusement, Professeur, pour avoir accepté d'honorer ce jury de votre présence.*

*J'ai toujours admiré votre simplicité et votre facilité d'approche, et je vous suis profondément reconnaissant pour le savoir que j'ai pu acquérir grâce à vos grandes qualités humaines et professionnelles durant mon passage de 6ème année au service de pédiatrie -B .*

*Je vous remercie également pour vos précieux conseils, vos encouragements et pour la disponibilité que vous m'avez témoignée.*

*Je vous réitère, cher maître, mon profond respect et mes plus sincères remerciements*



*LISTE DES FIGURES ET  
TABLEAUX*



## Liste des figures :

**Figure 1** :Repartition des patients selon l'âge de diagnostic

**Figure 2** :Répartition des patients selon l'origine géographique

**Figure 3** :Répartition des patients selon le motif de consultation

**Figure 4** :Répartition des patients selon la consanguinité

**Figure 5** :Répartition des patients selon le sexe d'élevage

**Figure 6** :Répartition des patients selon le sexe caryotypique

**Figure 7** :Répartition des patients selon l'étiologie de l'anomalie génitale

**Figure 8** :Répartition des patients selon la prise en charge médicale et chirurgicale

**Figure 9** :Répartition des patients selon l'évolution

**Figure 10** : Répartition des patients selon l'évolution dans le groupe 46XX

**Figure 11** :Hermaphroditos

**Figure 12** : L'embryologie du tractus urogénital(8)

**Figure 13** :Schéma simplifié du développement sexuelle

**Figure 14** : La différenciation des gonades

**Figure 15** :Le développement des OGI

**Figure 16** :Le développement des OGE

**Figure 17** : La physiologie du développement sexuel

**Figure 18** : Facteurs génétiques contrôlant la différenciation sexuelle

**Figure 19** : Facteurs hormonaux contrôlant la différenciation sexuelle masculine

**Figure 20** : Facteurs hormonaux contrôlant la différenciation sexuelle

**Figure 21** : Score de Prader

**Figure 22** : EMS score

**Figure 23** :Un algorithme diagnostique pour un nouveau-né suspecté de présenter une ADS

**Figure 24** : Échographie pelvienne montrant une différenciation normale des organes génitaux internes avec visualisation d'un utérus

**Figure 25** :Vue laparoscopique d'une aiguille de 1,8 mm avec des capacités de prise (aiguille Berchi) utilisée comme instrument de la main gauche. Une alternative technique pour réduire le nombre de ports lors d'une biopsie gonadique.

**Figure 26** :Détails techniques pour effectuer la biopsie le long de l'axe longitudinal de la gonade afin d'assurer un échantillon représentatif. (A) Illustration. (B) Vue laparoscopique d'instruments de 3 mm dans une gonade hétérogène. On remarque la manœuvre pour exposer l'extrémité polaire pour la biopsie. (C) Vue laparoscopique d'une biopsie dans une autre gonade. Il est important de noter qu'il faut préserver suffisamment de tissu gonadique.

**Figure 27** : Physiologie de Déficit en 21 hydroxylase

**Figure 28** :Carte génétique du bras court du chromosome 6

**Figure 29** :Mécanismes génétiques de l'HCS par déficit en 21-OH

**Figure 30** : Schéma de synthèse des stéroïdes au sein du cortex surrénalien (d'après Forest 2005)

**Figure 31** : Clinique et biologie des principaux déficits enzymatiques responsables d'une HCS

**Figure 32** : Schéma résumant les principales ADS 46XX

**Figure 33** : Physiologie de la biosynthèse des androgènes

**Figure 34** : Schéma résumant les principales ADS 46XY

**Figure 35** : Génitoplastie féminisante: Aspect pré et postopératoire des OGE d'une fille suivie pour HCS, image du service de chirurgie pédiatrique -CHU Mohamed VI

**Figure 36** : Traitement laparoscopique d'un sinus urogénital élevé.

**Figure 37** : Apparence périnéale pré- et post-opératoire d'un patient XY, ayant subi un remplacement vaginal sigmoïdien par chirurgie mini-invasive (MIS). Notez l'ouverture large de l'intestin pour éviter la sténose. :

**Figure 38** : DHA et OGE d'une fille suivie pour HCS, image du service de pédiatrie B- CHU Mohamed VI

**Figure 39** : Aspect pré et postopératoire des OGE d'une fille suivie pour HCS, image du service de chirurgie pédiatrique -CHU Mohamed VI

**Figure 40** : Hypertrophie clitoridienne chez une fille suivie pour HCS, image du service de pédiatrie B- CHU Mohamed VI

**Figure 41** : OGE ambigu modifiés par la chirurgie, et gynécomastie bilatérale d'un garçon suivi pour insensibilité partielle aux androgènes, image du service de pédiatrie B- CHU Mohamed VI

**Figure 42** : Hernie inguinale bilatérale(insensibilité complète aux androgènes ), image de la littérature

**Figure 43** : OGE ambigu d'une fille suivie pour HCS, image du service de pédiatrie B- CHU Mohamed VI

**Figure 44** : OGE pour un enfant présentant une anomalie 45/46XY, image du service de pédiatrie B- CHU Mohamed VI

**Figure 45** : OGE d'un garçon déclaré initialement fille, avec développement tardif du bourgeon génital, suivi pour déficit en 5 alpha réductase révélé à la puberté, image du service de pédiatrie B- CHU Mohamed VI

## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b>	: Fréquence des ATCD personnels
<b>Tableau II</b>	: Fréquence des ATCD maternels
<b>Tableau III</b>	: Fréquence selon le motif de consultation dans le groupe 46 XX
<b>Tableau IV</b>	: Répartition des patients selon l'examen clinique dans le groupe 46 XX
<b>Tableau V</b>	: Répartition des patients selon l'examen para clinique dans le groupe 46 XX
<b>Tableau VI</b>	: Répartition des patients selon le sexe d'assignation par rapport au sexe d'élevage dans le groupe 46XX
<b>Tableau VII</b>	: Répartition selon le motif de consultation pour le groupe 46 XY
<b>Tableau VIII</b>	: Répartition des patients selon l'examen clinique pour le groupe 46 XY
<b>Tableau IX</b>	: Répartition des patients selon l'examen para clinique pour le groupe 46XY
<b>Tableau X</b>	: Répartition des patients selon le sexe d'assignation par rapport au sexe d'élevage dans le groupe 46 XY
<b>Tableau XI</b>	: Répartition des patients selon l'étiologie pour le groupe 46 XY
<b>Tableau XII</b>	: Répartition des patients selon le geste chirurgical dans le groupe 46XY
<b>Tableau XIII</b>	: Caractéristiques des patients souffrant de la dysgénésie gonadique mixte
<b>Tableau XIV</b>	: Caractéristiques du patient souffrant de l'ovotestis
<b>Tableau XV</b>	: La relation entre le sexe d'état civil et le sexe génétique
<b>Tableau XVI</b>	: La relation entre la consanguinité et l'hyperplasie congénitale des surrénales
<b>Tableau XVII</b>	: La relation entre la palpation d'une gonade et le caryotype
<b>Tableau XVIII</b>	: La relation entre la palpation ou non des gonades et les résultats de l'échographie abdominopelvienne
<b>Tableau XIX</b>	: La relation entre les résultats de l'échographie abdomino- pelvienne et ceux du caryotype
<b>Tableau XX</b>	: La nouvelle nomenclature des ADS
<b>Tableau XXI</b>	: La classification de Chicago
<b>Tableau XXII</b>	: La fréquence des ADS en comparaison avec la littérature
<b>Tableau XXIII</b>	: La fréquence des ADS en comparaison avec la littérature selon les groupes
<b>Tableau XXIV</b>	: L'âge moyen de diagnostic en comparaison avec la littérature
<b>Tableau XXV</b>	: L'âge moyen de diagnostic en comparaison avec la littérature selon les groupes

**Tableau XXVI** : Le sexe d'élevage en comparaison avec la littérature

**Tableau XXVII** : Le sexe d'élevage en comparaison avec la littérature selon les groupe

**Tableau XXVIII** : La consanguinité en comparaison avec la littérature

**Tableau XXIX** : La consanguinité en comparaison avec la littérature selon les groupe

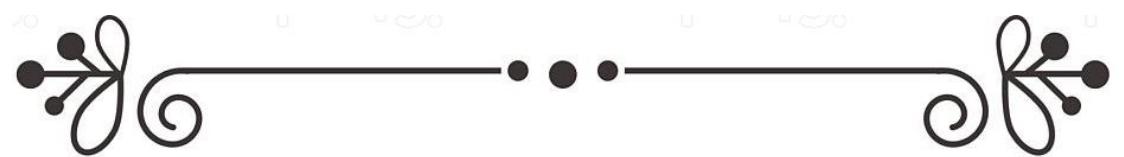
**Tableau XXX** : résultats de l'examen clinique en comparaison avec la littérature

**Tableau XXXI** : La réalisation des examen paracliniques

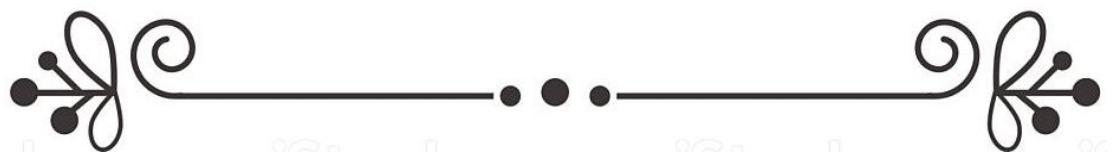
**Tableau XXXII** : Les étiologies des ADS en comparaison avec la littérature

**Tableau XXXIII** : L'orientation du sexe d'assignation

**Tableau XXXIV** : La prise en charge thérapeutique en comparaison avec la littérature

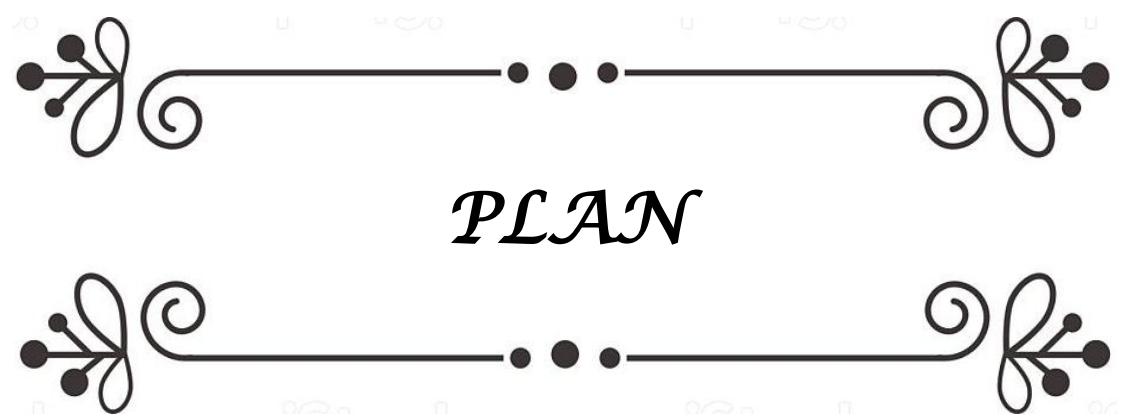


## *ABREVIATIONS*



## Liste des abréviations

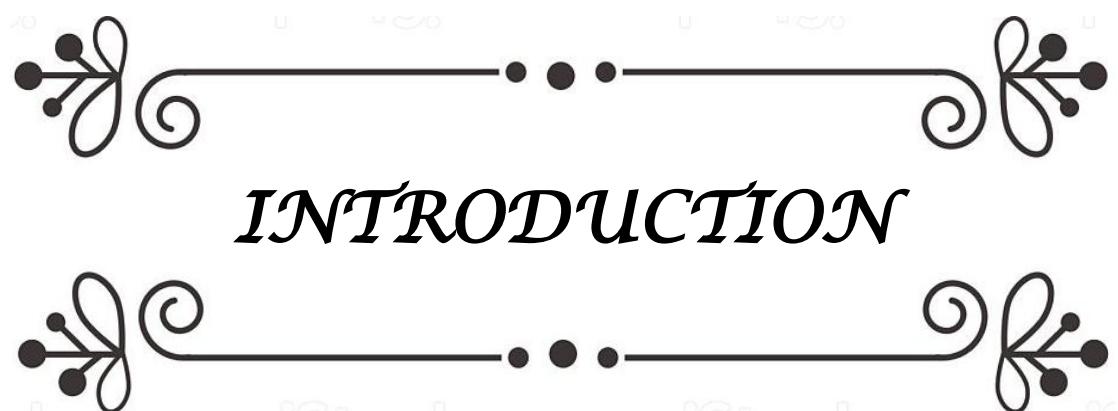
<b>ADS</b>	: Anomalie de développement sexuel
<b>DSD</b>	: Disorder of sex development
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>DHA</b>	: Déshydratation aigue
<b>GLY</b>	: Glycémie
<b>RCIU</b>	: Retard de croissance intra utérin
<b>HCS</b>	: Hyperplasie congénitale des Surrénales
<b>21-OH</b>	: 21 hydroxylase
<b>11<math>\beta</math> OH</b>	: 11 $\beta$ hydroxylase
<b>3<math>\beta</math>HSD</b>	: 3 $\beta$ hydroxystéroïde déshydrogénase
<b>17OHP</b>	: 17 hydroxy-progestérone
<b>DOC</b>	: désoxcorticostérone
<b>ACTH</b>	: hormone adrenocorticotropique
<b>SDHEA</b>	: dihydroepiandrosterone sulfate
<b>HSHC</b>	: Hémisuccinate d'hydrocortisone
<b>DG</b>	: Dysgénésie gonadique
<b>AMH</b>	: Hormone antimüllérienne
<b>DHT</b>	: Dihydrotestosterone
<b>FSH</b>	: follicule shunting hormone
<b>LH</b>	: Luteining Hormone
<b>HCG</b>	: Hormone chorionique gonadotrope
<b>TDF</b>	: Testis determining factor
<b>SRY</b>	: sex determining region y factor
<b>OGE</b>	: Organes génitaux externes
<b>OGI</b>	: Organes génitaux internes
<b>EMS</b>	: score de masculinisation externe
<b>RSP</b>	: retard staturo-pondéral
<b>Kb</b>	: Kilobases



<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>4</b>
I. Patients et méthodes :	5
1. Type et période d'étude :	5
2. Population d'étude :	5
3. Critères d'inclusion	5
4. Critères d'exclusion :	5
II. Recueil des paramètres :	5
III. Analyse statistique :	6
<b>RESULTATS</b>	<b>7</b>
I. Résultats descriptifs :	8
1. Résultat général :	8
1.1. Données épidémiologiques et sociodémographiques :	8
a. La fréquence:	8
b. L'âge du patient au moment du diagnostic :	8
c. L'origine géographique :	8
1.2. Motif de consultation :	9
1.3. Les antécédents	10
1.4. Le sexe d'état civil ou le sexe d'élevage :	12
1.5. Le sexe génétique :	12
1.6. L'étiologie de l'anomalie génitale :	13
1.7. Le traitement :	13
1.8. L'évolution :	14
2. Résultats spécifiques :	14
2.1. Anomalies de la différenciation sexuelle 46 XX :	14
a. La fréquence du groupe 46 XX DSD :	14
b. L'âge du diagnostic dans les 46 XX DSD :	14
c. Le sexe d'état civil dans les 46 XX DSD :	14
d. La consanguinité dans les 46 XX DSD :	15
e. Le motif de consultation dans les 46 XX DSD :	15
f. L'examen clinique dans le groupe 46 XX DSD	16
g. L'examen para clinique dans le groupe 46 XX DSD :	17
h. Le sexe définitif par rapport au sexe d'élevage dans les 46 XX DSD :	18
i. Le diagnostic retenu dans les 46 XX DSD :	18
j. Le traitement hormonal dans les 46 XX DSD :	18
K. Le traitement chirurgical dans les 46 XX DSD :	18
L. L'évolution dans les 46 XX DSD :	19
2.2. Anomalies de la différenciation sexuelle 46 XY	19
a. La fréquence du groupe 46 XY :	19
b. L'âge du diagnostic dans le groupe 46 XY :	20
c. Le sexe d'état civil dans le groupe 46 XY :	20
d. La consanguinité dans le groupe 46 XY :	20

e. Le motif de consultation dans le groupe 46 XY :	20
f. L'examen clinique dans le groupe 46 XY :	21
g. Le bilan paraclinique dans le groupe 46 XY :	22
h. Le sexe définitif par rapport au sexe d'élevage dans le groupe 46 XY :	23
i. Le diagnostic retenu dans le groupe 46 XY :	23
j. Le traitement hormonal dans le groupe 46XY :	23
k. Le traitement chirurgical dans le groupe 46 XY :	23
l. L'évolution dans le groupe 46 XY :	24
2.3. DSD en rapport avec les anomalies gonosomiques :	25
2.4. Ovotestis :	27
II. Résultats analytiques :	28
1. Corrélation entre le sexe d'état civil et le sexe génétique :	28
2. Corrélation entre la consanguinité et l'hyperplasie congénitale des surrénales :	28
3. Corrélation entre la palpation ou non des gonades et le caryotype :	29
4. Corrélation entre la palpation ou non des gonades et l'échographie abdomino-pelvienne:	29
5. Corrélation entre l'échographie abdomino- pelvienne et le caryotype :	30
<b>DISCUSSION</b>	<b>31</b>
I. Historique :	32
II. Rappels :	34
1. Embryologie de développement sexuel:	34
2. La différenciation sexuelle normale:	36
2.1. Sexe chromosomique	37
2.2. Sexe gonadique :	38
2.3. Sexe gonophorique :	40
2.4. La différenciation sexuelle( facteurs génétiques ):	43
2.5. La différenciation sexuelle: (facteurs hormonaux) :	47
III. Epidémiologie	53
1. Caractéristiques épidémiologiques :	53
2. Caractéristiques sociodémographiques :	55
2.1. L'âge du diagnostic	55
2.2. Le sexe d'état civil :	57
2.3. L'origine géographique :	58
2.4. La consanguinité :	58
IV. Etude clinique et paraclinique	59
1. Circonstances de découverte :	59
1.1. En ante natal :	59
1.2. A la naissance :	60
1.3. A la puberté/âge adulte :	60
2. Examen clinique:	61
2.1. Chez le nouveau-né et dans l'enfance :	61
2.2. Évaluation d'un adolescent :	64
3. Examens paracliniques:	66

3.1 Bilan biologique :	66
3.2. Explorations morphologiques :	69
3.3. Explorations cytogénétiques :	72
<b>V. ETIOLOGIES :</b>	<b>74</b>
1. Les anomalies 46,XX DSD :	74
1.1. Hyperandrogénie d'origine fœtale (Hyperplasie congénitale des surrénales) :	74
1.2. Excès d androgènes d'origine fœto-placentaire :	79
1.3. Excès d'androgènes d'origine maternelle :	80
1.4. Anomalies du développement müllerien :	80
1.5. Désordres du développement ovarien :	80
2. Les anomalies 46,XY DSD :	82
2.1. Désordres du développement testiculaire :	86
a. Dysgénésies gonadiques 46 XY :	83
b. Syndrome de régression testiculaire :	83
2.2 Anomalies de la biosynthèse et de l'action des androgènes :	84
2.3. Persistance des dérivés mullériens :	88
3. Les anomalies gonosomiques :	88
3.1. Syndrome de Klinefelter :	88
3.2. Syndrome de Turner :	89
3.3. Dysgénésies gonadiques mixtes :	89
3.4. Chimérisme ou 46 XX/ 46 XY :	90
<b>VI. Traitement :</b>	<b>92</b>
1. Traitement hormonal :	92
1.1. Traitement des blocs surrénaux :	92
1.2. Traitement androgénique :	93
2. Traitement chirurgical :	94
3. Choix du sexe et législation :	99
4. Prise en charge psychologique:	102
<b>VII. Dilemmes :</b>	<b>103</b>
<b>VIII. Le risque de néoplasie gonadique chez les patients présentant les anomalies de différenciation sexuelle (ADS) :</b>	<b>105</b>
<b>IX. La fertilité et les anomalies de différenciation sexuelle :</b>	<b>107</b>
<b>FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE</b>	<b>110</b>
I. Les points forts :	111
II. Les points faibles :	112
<b>CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS</b>	<b>118</b>
<b>ICONOGRAPHIE</b>	<b>122</b>
<b>RESUMES</b>	<b>123</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>130</b>
<b>BIBLIOGRAPHIES</b>	<b>141</b>



Les anomalies de la différenciation sexuelle (ADS) ou en anglais disorder of sex development (DSD), anciennement appelées ambiguïté sexuelle constituent un groupe hétérogène d'affections congénitales qui affectent la différenciation urogénitale. dans lesquelles le développement du sexe chromosomique, gonadique et phénotypique est atypique(1)

Le développement sexuel est un processus complexe qui repose sur une série d'événements bien coordonnés au niveau chromosomique, gonadique et tissulaire,(1) ainsi l'échec de l'un des processus suivants peut entraîner des ADS : « établissement du sexe chromosomique lors de la fécondation, formation des gonades indifférenciées, différenciation des gonades et développement des organes génitaux internes et externes ».(2)

La présentation clinique des ADS est variable, avec une ambiguïté génitale évidente chez certains d'entre eux, ce qui permet d'identifier l'affection à la naissance dont un enfant avec ce type d'anomalie peut constituer une urgence médicale et psychologique (Hyperplasie congénitale des surrénales, à l'origine d'un syndrome de perte de sel). Dans d'autres formes des ADS, les organes génitaux sont typiquement masculins ou typiquement féminins, mais l'anatomie reproductive interne est discordante, et la reconnaissance clinique peut être retardée jusqu'à la puberté ou l'âge adulte.

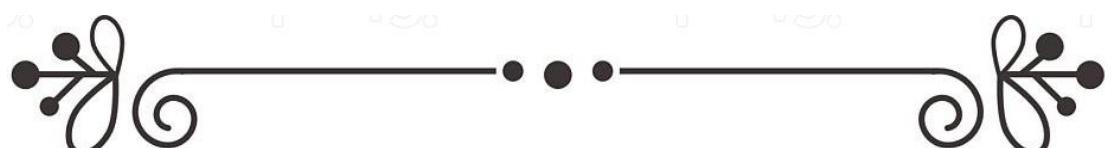
Les ADS sont des situations cliniques rares et complexes qui nécessitent une approche multidisciplinaire spécialisée(3). Cependant, on estime que les ADS sont rapportées chez environ 1 à 2 naissances vivantes sur 10 000 en Europe (4, 5) . et si l'on prend en compte toutes les anomalies congénitales des organes génitaux, y compris la cryptorchidie et l'hypospadias, l'incidence peut être de 1 pour 200 à 1 pour 300 (6). Au Maroc; une étude faite au CHU de Rabat en 2016 a montré une fréquence annuelle de 8 patients.

Malgré les progrès réalisés dans le domaine de l'endocrinologie pédiatrique, Les ADS restent toujours un challenge unique sur le plan du diagnostic, mais aussi sur le plan de la prise en charge à court, moyen et long terme.

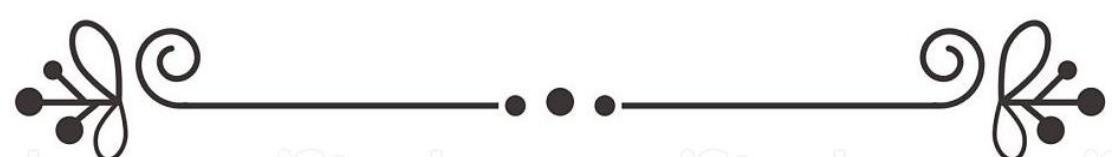
L' objectif de cette étude est d'évaluer les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs des anomalies de la différenciation sexuelle selon l'expérience du

service de **pédiatrie B** –unité d'endocrinologie pédiatrique (**CHU Mohamed VI**) . et c'est comme suit :

- 1 Etudier les aspects sociodémographiques et épidémiologiques.
- 2 Développer les particularités cliniques et para cliniques .
- 3 Décrire les différents aspects étiologiques.
- 4 Evaluer notre expérience au sein de prise en charge diagnostic et thérapeutique et au suivi de nos patients par rapport aux recommandations.
- 5 Faire sortir des conclusions et recommandations à travers notre travail .



*MATERIELS  
ET  
MÉTHODES*



## **I. Patients et méthodes :**

### **1. Type et période d'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique des aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs des anomalies de différenciation sexuelle chez l'enfant sur une durée de 4 ans (du 01/03/2020 au 01/03/2024).

### **2. Population d'étude :**

Il s'agissait de tout enfant suivi pour anomalies de différenciation sexuelle au niveau de la consultation d'endocrinologie pédiatrique –service de pédiatrie B, durant la période d'étude.

### **3. Critères d'inclusion**

Nous avons inclus tous les dossiers des enfants suivis pour une ADS, confirmée, observée cliniquement dont le dossier se trouve au service de pédiatrie B, en collaboration avec le département de chirurgie pédiatrique et le département de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech.

### **4. Critères d'exclusion :**

- ❖ Les patients n'ayant pas pu bénéficier d'un bilan étiologique minimal, dont les dossiers étaient donc incomplets.
- ❖ Micro pénis isolé.
- ❖ Hypospadias isolé.
- ❖ Cryptorchidie unilatérale isolée sans micro pénis.
- ❖ Syndrome de Turner.

## **II. Recueil des paramètres :**

Pour recueillir les données à partir des dossiers de suivi ou d'hospitalisation, nous nous sommes aidés d'une fiche d'exploitation élaborée à cet effet (voir les annexes).

### **III. Analyse statistique :**

Les données ont été saisies via Excel (Microsoft office 2016) avant d'effectuer l'analyse avec logiciel IBM SPSS Statistics.



## **I. Résultats descriptifs :**

### **1. Résultat général :**

#### **1.1. Données épidémiologiques et sociodémographiques :**

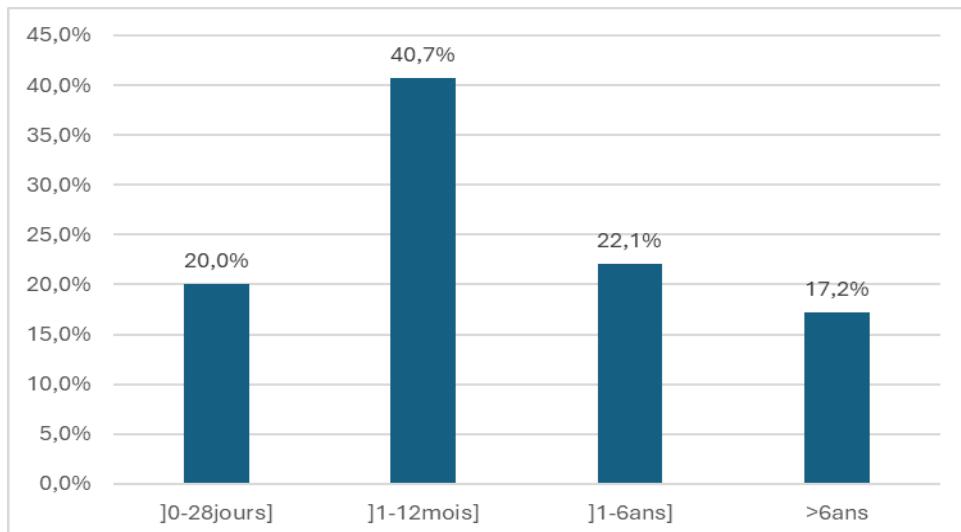
##### **a. La fréquence:**

Durant la période d'étude, 86 patients avec anomalies de la différenciation sexuelle confirmées ont été vus à la consultation d'endocrinologie pédiatrique sur un nombre global de 1020 malades (sans compter les diabétiques), soit une fréquence hospitalière de 84 pour mille .

##### **b. L'âge du patient au moment du diagnostic :**

Sur les 86 cas de ADS étudiés, 17 enfants (soit 20 %) ont été diagnostiqués en période néonatale, 35 enfants (soit 40,7%) diagnostiqués entre l'âge de 1 et 12 mois, 19 cas (22,1%) entre 1 ans et 6 ans et 15 enfants ont été diagnostiqués après l'âge de 6 ans (soit 17,2 %) (figure 1).

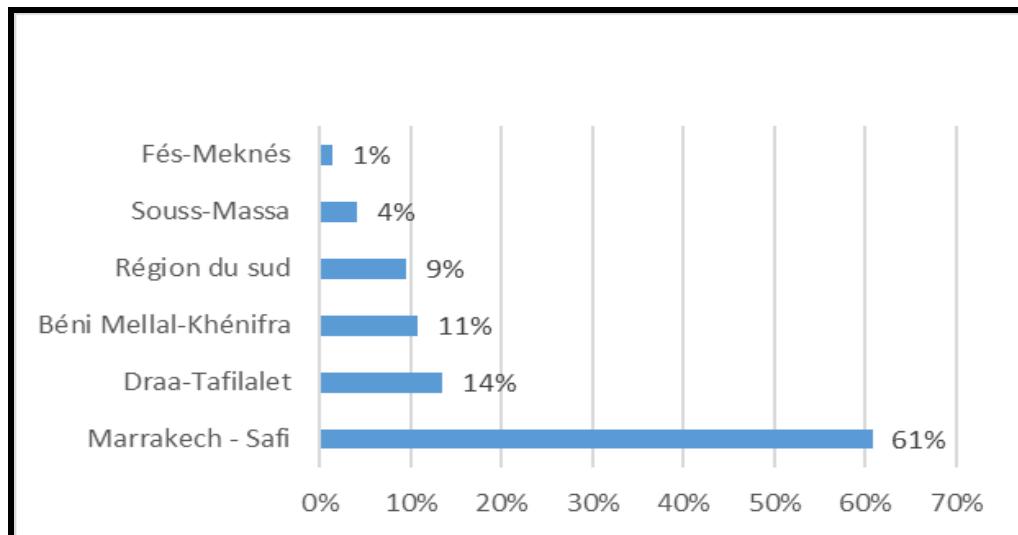
L'étude de l'âge des enfants au moment du diagnostic a montré que la moyenne d'âge était 27 mois, avec des extrêmes d'âge allant de 1 jours à 15 ans.



**Figure 1:Répartition des patients selon l'âge du diagnostic**

##### **c. L'origine géographique :**

61% de nos patients provenaient de la région de Marrakech-Safi (figure2) :

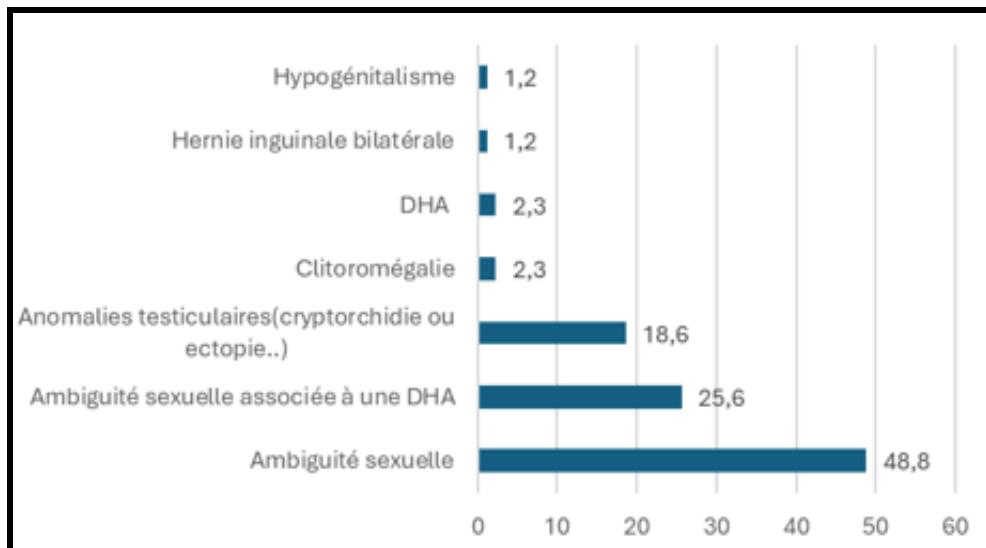


**Figure 2: Répartition des patients selon l'origine géographique**

### **1.2. Le motif de consultation :**

Les motifs de consultation les plus retrouvés étaient :

- ❖ Des organes génitaux externes ambigus chez 42 patients, soit 48,8 %.
- ❖ Une déshydratation associée à des organes génitaux externes ambigus chez 22 cas, soit 25,6%.
- ❖ Une déshydratation isolé sur diarrhée-vomissements chez 2 patients, constituant ainsi 2,3%.
- ❖ Des anomalies testiculaire (Cryptorchidie ou ectopie testiculaire) chez 16 patients, soit 18,6%.
- ❖ Clitoromégalie chez 2 patients, soit 2,3%.
- ❖ Tuméfaction au-dessous des grandes lèvres chez 1 seul patient, soit 1,2%.
- ❖ Hypogénitalisme chez 1 enfant soit 1,2% (figure3).



**Figure 3: Répartition des patients selon le motif de consultation**

### 1.3. Les antécédents

#### a. les antécédents personnels :

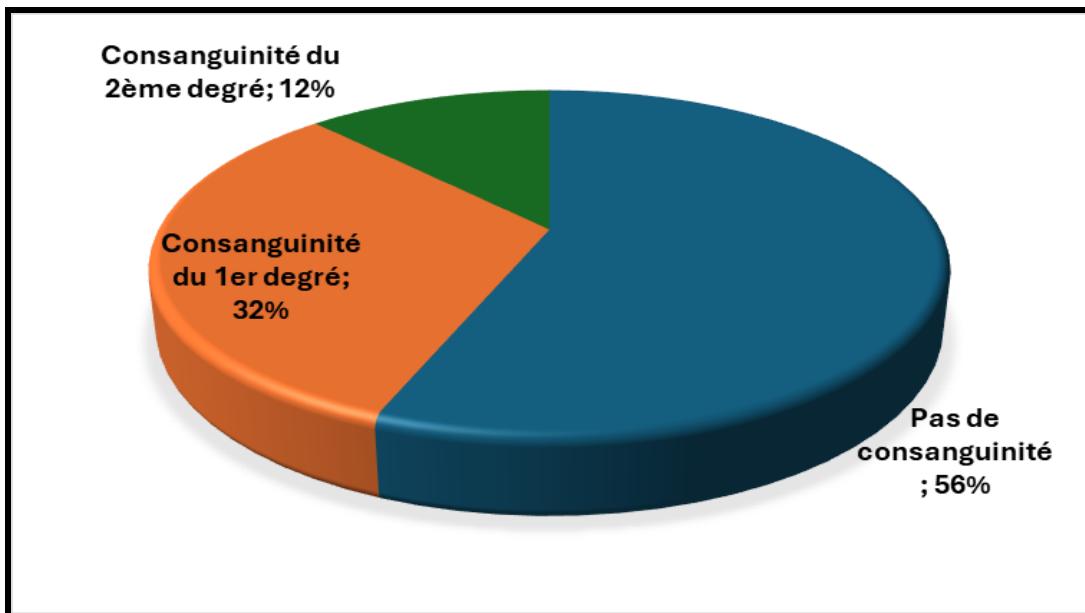
**Tableau I: Fréquence des antécédents personnels**

Antécédent	Nombre de cas
Asphyxie périnatale	3
Détresse respiratoire du nouveau-né	3
RCIU	2
Retard psychomoteur	2
Faible poids de naissance	1
Cardiopathie congénitale	1

#### b. Les antécédents familiaux :

##### La consanguinité :

38 cas, soit 44% de nos patients sont issus d'un mariage consanguin (1er et 2ème degrés) (figure 4), la consanguinité du 1er degré était présente dans 73% des cas parmi les patients ayant des antécédents de consanguinité.



**Figure 4: Répartition des patients selon la consanguinité**

13 patients (soit 15 %) avaient un cas similaire dans la famille, 9 parmi eux (soit 10 %) avaient un antécédent de décès inexpliqué dans la fratrie.

La notion de stérilité familiale a été rapportée par 2 patients.

2 enfants avaient des sujets âgés non mariés dans la famille.

**c. Les antécédents maternels :**

**Tableau II: Fréquence des antécédents maternels**

Variable	Nombre de cas
Pathologies associés à la grossesse (HTA..)[n=86]	7
Grossesse mal suivie [n=86]	9
Prise médicamenteuse au cours de la grossesse(progestatifs ;autre médicaments)[n=86]	1

#### 1.4. Le sexe d'état civil ou le sexe d'élevage :

Dans notre série le sexe d'élevage attribué à l'enfant à la naissance était masculin chez 59 % de nos patients, chez 38 % était féminin, et indéterminé chez 3 % .(figure 5)

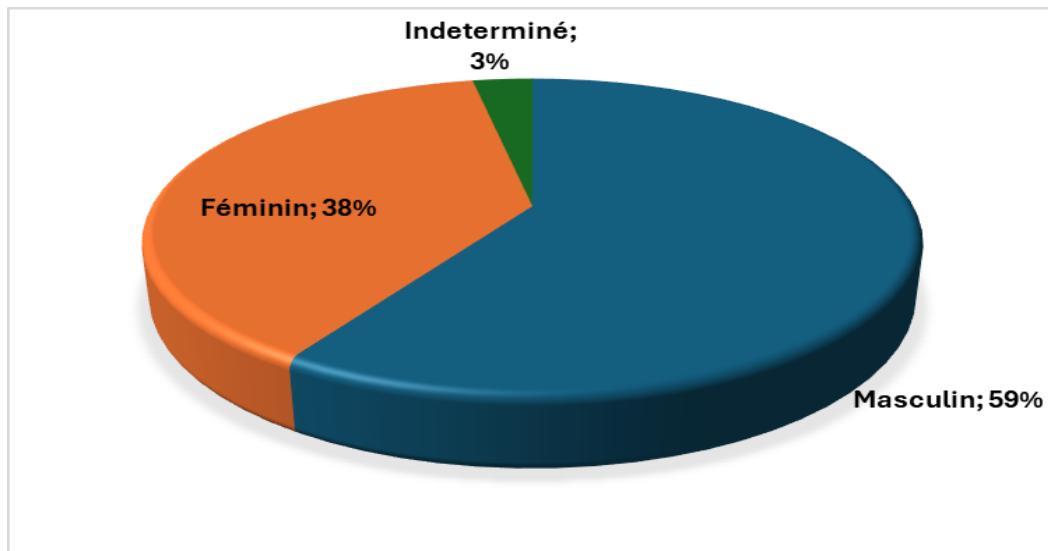


Figure 5:Répartition des patients selon le sexe d'élevage

#### 1.5. Le sexe génétique (caryotypique) :

76 patients ont bénéficié d'un caryotype soit 88 %, Il était de type 46XX DSD dans 55 % des cas, 46XY DSD dans 41%, et de type 45X/46XY chez seulement 4% . (figure 6)

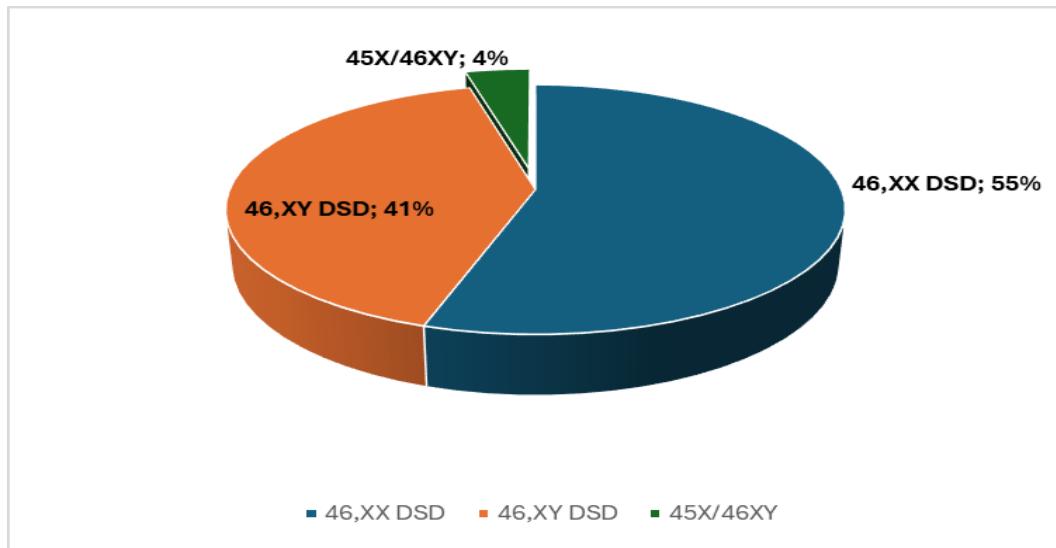
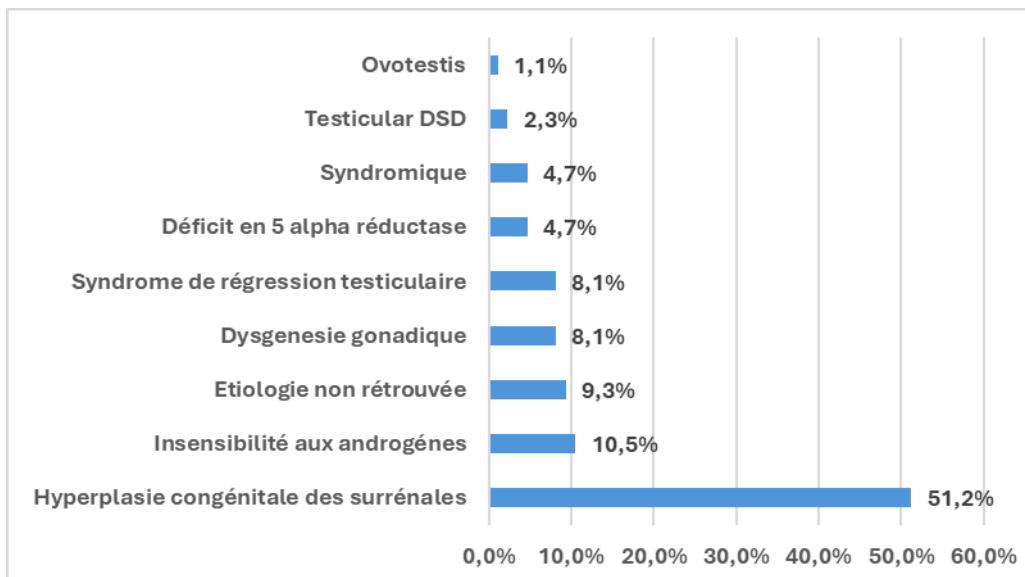


Figure 6:Répartition des patients selon le sexe génétique(caryotypique)

### **1.6. L'étiologie de l'anomalie génitale :**

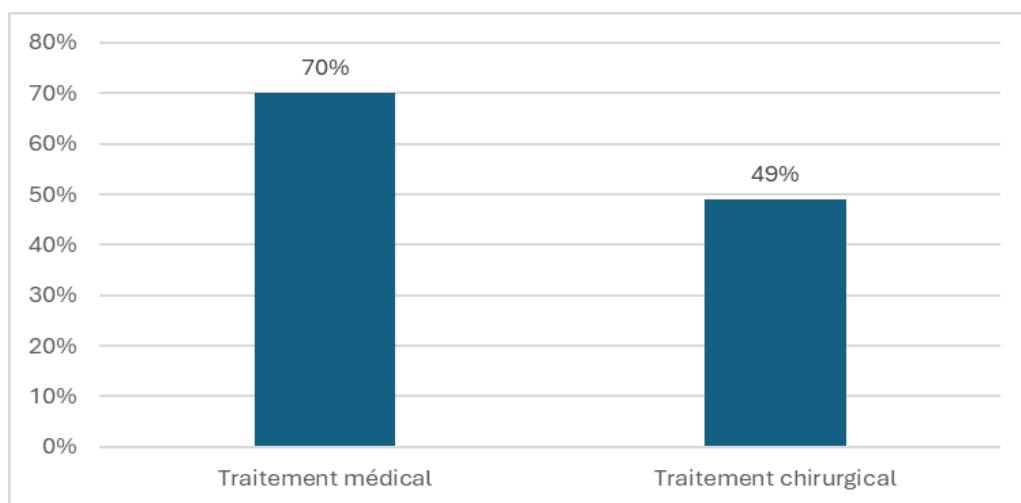
Dans 51,2 % de cas, la cause de l'anomalie était due à une hyperplasie congénitale des surrénales. (figure 7)



**Figure 7: Répartition des patients selon l'étiologie de l'anomalie génitale**

### **1.7. Le traitement :**

Dans notre série, le traitement hormonal a été instauré chez 60 patients soit 70 % des cas (figure 8) , alors que 42 patients, soit 49% ont bénéficié d'un traitement chirurgical.

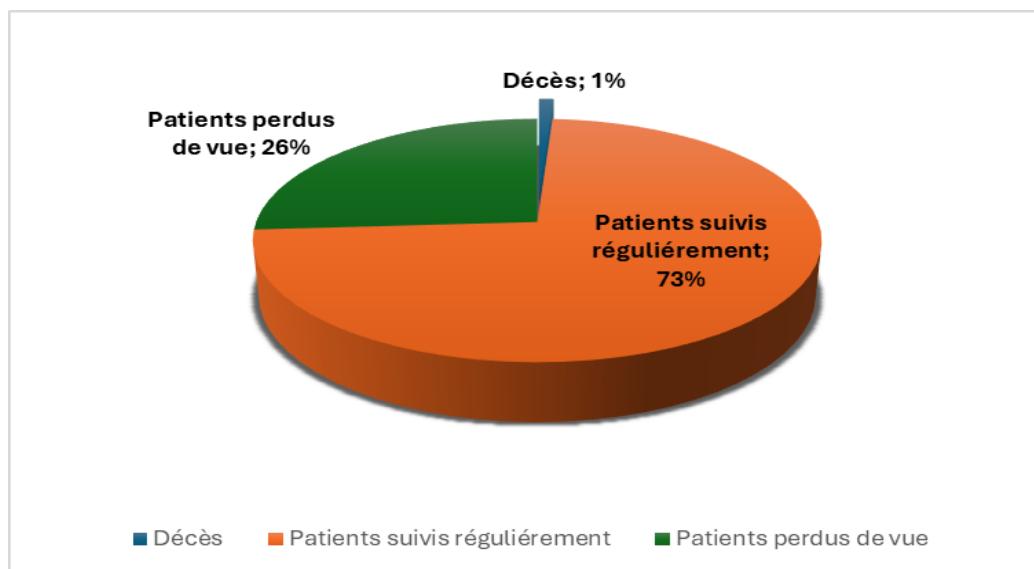


**Figure 8: Répartition des patients selon la prise en charge médicale et chirurgicale**

### **1.8. L'évolution :**

Un patient était décédé à la maison soit 1%.

Le suivi était régulier pour 73% de nos patients, avec évolution globalement bonne (figure 9), alors que 26% de nos patients ont été perdus de vue.



**Figure 9: Répartition des patients selon l'évolution**

## **2. Résultats spécifiques :**

### **2.1. Anomalies de la différenciation sexuelle 46 XX :**

#### **a. La fréquence du groupe 46 XX DSD :**

Elle concernaient 42 cas, soit 55 % des patients de notre série d'étude ayant bénéficié d'un caryotype.

#### **b. L'âge du diagnostic dans les 46 XX DSD :**

L'âge moyen de diagnostic était de 13 mois, avec des extrêmes d'âge allant de 1 jours à 7 ans.

Dans notre série, 31% ont été diagnostiqués à l'âge néonatal.

#### **c. Le sexe d'état civil dans les 46 XX DSD :**

Sur un total de 42 patients, 17 étaient déclarés masculins, soit 41% . 23 féminins, soit 54 % de ce groupe, alors que le sexe était indéterminé chez 2 patients, soit 5 % .

**d. La consanguinité dans les 46 XX DSD :**

Dans 69 % des cas, le mariage consanguin était présent chez nos patients du groupe 46XX DSD.

**e. Le motif de consultation dans les 46 XX DSD :**

L'ambiguité sexuelle isolée était le motif de consultation le plus fréquent dans 62% des cas, Alors qu'elle a été associée à un syndrome de perte de sel chez 31% de ces patients. Le syndrome de perte de sel isolé sur diarrhée-vomissements dans 5% des cas et une clitoromégalie dans 2% . (tableau 3).

**Tableau III:fréquence selon le motif de consultation dans le groupe 46 XX**

Le motif de consultation	Nombre de cas	Pourcentage
Syndrome de perte de sel et ambiguité sexuelle	13	31%
Ambiguité sexuelle isolée	26	62%
Syndrome perte de sel isolé	2	5%
Clitoromégalie	1	2

## f. L'examen clinique dans les 46 XX DSD

**Tableau IV: Répartition des patients selon l'examen clinique dans le groupe 46 XX**

Examen clinique	Nombre de cas	Pourcentage
<b>DHA</b>		
oui	15	36%
<b>Mélanodermie(n=42)</b>		
oui	4	9,5%
<b>Dysmorphie ou syndrome poly malformatif(n=42)</b>		
oui	2	4,7%
<b>Hypertrophie clitoridienne (n=42)</b>		
Oui	36	86%
<b>Bourrelets (n=42)</b>		
Type grandes lèvres	5	12%
Type scrotum(totalement/partiellement fusionnés) :	( 26/11)	( 62%/26%)
<b>Nombre d'orifices uro-génitaux (n=42)</b>		
Unique	36	86%
Double	5	12%
Modifié par la chirurgie	1	2%
<b>Gonades palpables (n=42)</b>		
Oui	2	5%
<b>Stade de Prader (n=42) :</b>		
1	2	5%
2	3	7%
3	14	33%
4	16	38%
5	7	17%

## g. L'examen para clinique dans le groupe 46 XX DSD :

Tableau V :Répartition des patients selon l'examen para clinique dans le groupe 46 XX

Bilan paraclinique	Nombre de cas	Pourcentage
<b>Caryotype (n=42)</b>		
46 XX DSD	40	95 %
46 XX TESTICULAR DSD	2	5 %
<b>Gène SRY (n=2)</b>		
Positif	2	100 %
<b>17 OHP(n=42)</b>		
Normale	5	12%
Élevée	37	88%
<b>Testostéronémie (n=42)</b>		
Normale	5	12%
Élevée	37	88%
<b>Activité rénine plasmatique(n=37) :</b>		
Normale	3	8%
Élevée	32	87%
Basse	2	5%
<b>Ionogramme sanguin (n=17)</b>		
Normale	4	24%
Perturbé	13	76%
<b>Delta-4 androstenedione (n=15) :</b>		
Normale	4	27%
Élevée	11	73%
<b>Échographie abdomino-pelvienne (n=34)</b>		
OGI féminins	31	91%
OGI masculins	3	9%

Un scanner abdomino-pelvien a été réalisé chez un seul enfant suite à une échographie non concluante

Il confirmait l'absence de testicules avec utérus et tractus vaginal bien développé en place, 2 ovaires de taille normale avec plusieurs kystes( enfant diagnostiqué HCS).

L'exploration coelioscopique associée à une cystoscopie a été faite également chez un seul enfant pour le quel une discordance Clinico-radiologique a été remarqué, elle a objectivé

des tissus gonadiques suspects avec un cordon droit qui s'engage dans l'orifice inguinale avec vestige mullerien sous forme d'une petite longette. La cystoscopie a montré un seul orifice urinaire, pas de vagin . La biopsie a confirmé un ovotestis.

**h. Le sexe définitif par rapport au sexe d'élevage dans les 46 XX DSD :**

**Tableau VI :Répartition des patients selon le sexe d'assignation par rapport au sexe d'élevage dans le groupe 46XX**

Sexe	Initial d'élevage	Assignation
Masculin	17 cas	2 cas
Féminin	23 cas	24cas
Indéterminé	2 cas	

**i. Le diagnostic retenu dans les 46 XX DSD :**

Dans les 42 cas étudiés dans ce groupe, les étiologies sont réparties comme suit ;

- ❖ l'hyperplasie congénitale de la surrénale représentait 37 cas soit 88% des étiologies, dans 35 cas elle était due à un déficit en 21-Hydroxylase, alors que dans 2 cas le déficit concernait le 11  $\beta$  Hydroxylase ( forme classique dans 35 cas sur 37 soit 95%, tandis que la forme non classique a été retrouvé dans 2 cas parmi les 37 patients soit 5%).
- ❖ 2 cas de testicular DSD, soit 5%.
- ❖ 2 cas dans un cadre syndromique, soit 5% .
- ❖ 1 cas d'ovotestis, soit 2%.

**j. Le traitement hormonal dans les 46 XX DSD :**

Le traitement à base de glucocorticoïde (HYDROCORTISONE) a été entrepris chez tous les patients diagnostiqués HCS de cette série, associé à un minéralocorticoïde (FLUDROCORTISONE) dans 86 % des cas. La supplémentation en NaCl était prescrite chez 67 % de ces patients.

**k. Le traitement chirurgical dans les 46 XX DSD :**

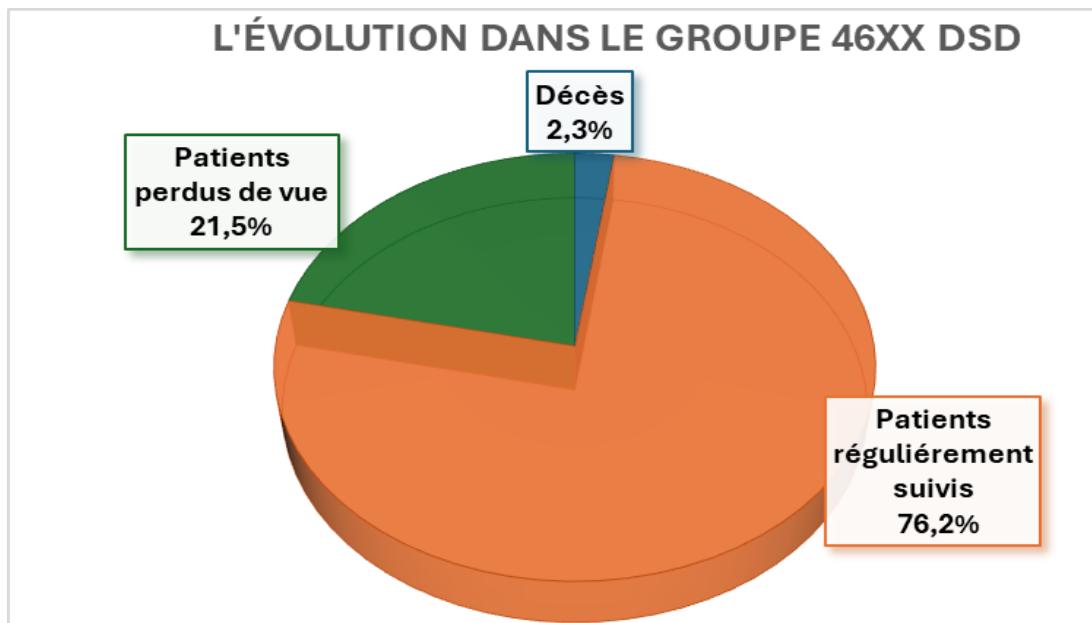
Une génitoplastie féminisante a été réalisée chez 20 patients, représentant 48 % des cas. Parmi ceux-ci, 8 ont été déclarés garçons à l'état civil. 3 de nos patients n'avaient pas d'indication chirurgicale, y compris un cas de clitoromégalie isolée, tandis que les autres restent en attente d'intervention.

La moyenne d'âge de chirurgie est de 3 ans avec des extrêmes allant de 6 mois à 13 ans .

### I. L'évolution dans les 46 XX DSD :

Suivi :

sur 42 cas, un patient était décédé à la maison, le suivi était régulier pour 32, alors que 9 patients ont été perdus de vue. (figure 10)



**Figure 10:** Répartition des patients selon l'évolution dans le groupe 46XX

Les anomalies de croissance : Le retard staturopondéral était constaté chez 16 patients de ce groupe.

Les accidents de décompensation : Chez les patients atteints d'HCS trois cas ont présenté une décompensation secondaire. la décompensation était secondaire à l'arrêt du traitement ou non adaptation du traitement à la situation de stress.

### 2.2. Anomalies de la différenciation sexuelle 46 XY

#### a. La fréquence du groupe 46 XY :

Il s'agit de 31 cas, soit 41 % des patients de notre série d'étude ayant bénéficié d'un caryotype.

**b. L'âge au diagnostic dans le groupe 46 XY :**

L'âge du diagnostic est très variable, allant de J5 de vie à 15 ans, avec une Moyenne de 3 ans.

**c. Le sexe d'état civil dans le groupe 46 XY :**

Parmi ces 31 cas dans notre série classés 46 XY DSD, on observe que 24 enfants, soit 77 % ont été déclaré masculins à la naissance, alors que 7 cas, soit 23 % ont été déclarés féminins.

**d. La consanguinité dans le groupe 46 XY :**

Chez les patients de ce groupe, une consanguinité parentale a été retrouvée dans 26% des cas.

**e. Le motif de consultation dans le groupe 46 XY :**

Le motif de consultation chez 64,5 % des cas classés 46,XY DSD était une anomalie testiculaire (cryptorchidie ou ectopie testiculaire..). Des organes génitaux externes ambigus étaient présents dans 29,1 % des cas, tandis que l'hypogénitalisme et l'hernie inguinale bilatérale étaient observés dans 3,2 % des cas pour chacun.(tableau 7)

**Tableau VII: Répartition selon le motif de consultation pour le groupe 46 XY**

Le motif de consultation	Nombre de cas n=31	Pourcentage
Une anomalie testiculaire (Cryptorchidie ou ectopie testiculaire)	20	64,5%
Des Organes génitaux externes ambigus	9	29,1%
Hernie inguinale bilatérale	1	3,2%
Hypogénitalisme	1	3,2%

## f. L'examen clinique dans le groupe 46 XY :

Tableau VIII: Répartition des patients selon l'examen clinique pour le groupe 46 XY

L'examen clinique	Nombre de cas	Pourcentage
<b>Dysmorphie ou syndrome poly malformatif(n=31)</b>		
oui	2	6%
<b>Bourgeon génital :(n=31)</b>		
Micropénis	17	55%
Normal	14	45%
<b>Courbure du bourgeon :(n=31)</b>		
Oui	29	93%
<b>Les bourrelets :(n=31)</b>		
- <b>Type grandes lèvres</b>	1	3%
- <b>Type scrotum</b>	18/11	58/36%
( <b>totalement/partiellement fusionnés</b> ) :		
- <b>Asymétriques</b> :	1	3%
<b>Nombre d'orifices uro-génitaux :(n=31)</b>		
Unique	27	87%
Double	4	13%
<b>Position de l'orifice:(n=31)</b>		
Normal	12	39%
<b>hypospadias</b>	19	61%
<b>Gonades palpables :(n=31)</b>		
Oui	21	68%
<b>EMS score :(n=31) :</b>		
2	1	3%
3	4	13%
4	2	6%
5	5	16%
5,5	2	6%
6	4	13%
7	2	6%
8	3	10%
9	4	13%
10	1	3%
11	1	3%
10,5	1	3%
8,5	1	3%

## g. Le bilan paraclinique dans le groupe 46 XY :

**Tableau IX : Répartition des patients selon l'examen para clinique pour le groupe 46XY**

Le bilan	Nombre de cas	Pourcentage
<b>Caryotype (n=31)</b>		
46 XY	31	100%
17 OHP(n=5)		
Normale	5	100%
<b>Ionogramme sanguin (n=3)</b>		
Normale	3	100%
<b>Testostéronémie (n=31)</b>		
Normale ou élevée	20	65%
Basse	11	35%
<b>DHT : (n=23)</b>		
Normale	12	52,2%
élevé	7	30,4%
Bas	4	17,4%
<b>rapport T/DHT : (n=7)</b>		
Normal	3	43%
élevé	4	57%
<b>AMH : (n=26)</b>		
Normale	21	80%
Basse	5	20%
<b>Echographie</b>		
<b>abdominopelvienne(n=24) :</b>		
OGI masculins	18	75%
OGI mixtes	6	25%

**Les autres examens réalisés chez nos patients :**

5 patients ont bénéficié d'une exploration chirurgicale qui a révélé des gonades masculines chez eux .

L'examen anatomo-pathologique a été réalisé chez 2 enfants suite à une discordance clinico-radiologique avec une forte suspicion de dysgénésie gonadique: il montrait dans les 2 cas des testicules de petite taille dysgénésiques, confirmant ainsi la suspicion initiale.

**h. Le sexe définitif par rapport au sexe d'élevage dans le groupe 46 XY :**

**Tableau X: Répartition des patients selon le sexe d'assignation par rapport au sexe d'élevage dans le groupe 46 XY**

Sexe	Initial	Assignation
Masculin	24 cas	11 cas
Féminin	7 cas	1 cas

**i. Le diagnostic retenu dans le groupe 46 XY :**

**Tableau XI: Répartition des patients selon l'étiologie pour le groupe 46 XY**

Etiologie	Nombre de cas (n=31)	Pourcentage
Insensibilité aux androgènes	7	22,6%
Dysgénésie gonadique	6	19,3%
Déficit en 5 alpha réductase	4	13%
Syndrome de régression testiculaire	5	16,1%
Syndromique	2	6,4%
Etiologie non déterminée	7	22,6%

**j. Le traitement hormonal dans le groupe 46XY :**

Le traitement par androgenotherapie a été instauré dans 40 % des cas des patients 46,XY DSD.

**k. Le traitement chirurgical dans le groupe 46 XY :**

La chirurgie a été réalisée chez 21 patients de ce groupe (soit 67,7%), dont 38% ont bénéficié d'un abaissement testiculaire et cure d'hypospadias alors que Genitoplastie masculinisante a été réalisée chez 10% (tableau 12)

**Tableau XII : Répartition des patients selon le geste chirurgical dans le groupe 46XY**

Geste chirurgical	Nombre de cas (n=21)	Pourcentage
Abaissement testiculaire	8	38%
Cure d'hypospadias	8	38%
Genitoplastie masculinisante	2	9,5%
Genitoplastie féminisante (cure d'une hernie inguinale bilatérale)	1	5%
Résection de gonade	2	9,5%

L'âge moyen de la chirurgie était 3ans avec des extrêmes d'âge allant de 2jours à 12 ans.

**I. L'évolution dans le groupe 46 XY :**

9 patients, soit 29 % de ce groupe ont été perdu de vue, alors qu'un suivi régulier a été réalisé chez 22 patients sur 31 cas classés 46 XY DSD ( soit 71 % ) avec bonne évolution sauf :

1 enfant déprimé

1 enfant souffrait d'une énurésie primaire .

**2.3. DSD en rapport avec les anomalies gonosomiques :**

Dans notre série, seulement 3 cas ont été diagnostiqués et classés «DSD en rapport avec anomalie gonosomique», soit 4 %.

**Tableau XIII: Caractéristiques des patients atteints de la dysgénésie gonadique mixte**

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
<b>L'âge du diagnostic</b>	2 ans	1 an + 3 mois	1 an + 10 mois
<b>Sexe d'état civil</b>	M	M	M
<b>Le motif de consultation</b>	Ambiguité sexuelle	Cryptorchidie bilatérale avec hypospadias postérieur	Cryptorchidie bilatérale avec hypospadias postérieur
<b>L'examen clinique (OGE) :</b>			
<b>Bourgeon génital :</b>	Normal	Micropénis	Micropénis
<b>Aspect des bourrelets :</b>	scrotum partiellement fusionné	scrotum totalement fusionné	scrotum partiellement fusionné
<b>Nombre d'orifices uro-génitaux :</b>	1	1	1
<b>Position de l'orifice :</b>	Postérieur	Postérieur	Postérieur
<b>Gonade palpable :</b>	inguinale	inguinale	Non palpable
<b>L'examen paraclinique</b>	<b>Caryotype :</b> 45X/46XY	<b>Caryotype :</b> 45X/46XY <b>Echographie abdominopelvique :</b> absence de	<b>Caryotype :</b> 45X/46XY <b>Echographie abdominopelvique :</b> OGI mixtes

		visualisation d'utérus <b>AMH</b> basse <b>Testostérone</b> normale <b>S-DHEA</b> bas <b>17 OHP</b> normal	<b>Exploration chirurgicale</b> : canal déférant à droite et trompe à gauche <b>DHT</b> normal
<b>Le diagnostic retenu</b>	dysgénésie gonadique mixte	dysgénésie gonadique mixte	dysgénésie gonadique mixte
<b>Le traitement médical</b>	–	–	DHT local
<b>Le traitement chirurgical</b>	non opéré	gonadéctomie	génitoplastie masculinisante , dissection et extraction d'ovaire et trompe gauche
<b>L'évolution</b>	suivi avec bonne évolution	perdu de vue	perdu de vue

**2.4. L'ovotestis :**

**Tableau XIV: Caractéristiques du patient souffrant de l'ovotestis**

L'âge du diagnostic	3 ans + 7 mois
Le sexe d'état civil	M
Le motif d'hospitalisation	Ambiguïté sexuelle
L'examen clinique(OGE) :	
Bourgeon génital :	Clitoromégalie
Aspect des bourselets :	Scrotum partiellement fusionné
Nombre d'orifices uro-génitaux :	1
Position de l'orifice :	Vulviforme
Gonades palpables :	Non
Stade de Prader :	3
L'examen paraclinique	<p>Caryotype : 46XX DSD</p> <p>Biologie :</p> <p>17alpha OHP normal</p> <p>Activité reinine plasmine augmentée</p> <p>Echographie abdominopelvienne: OGI féminins</p> <p>L'exploration coelioscopique : a objectivé des tissus gonadiques suspects avec un cordon droit qui s'engage dans l'orifice inguinale avec vestige mullerien sous forme d'une petite longette</p> <p>La cystoscopie a montré un seul orifice urinaire, pas de vagin .</p> <p>La biopsie a confirmé un ovotestis.</p>
Le diagnostic retenu	Ovotestis
Le traitement médical	FLUDROCORTISONE
Le traitement chirurgical	-
L'évolution	Suivi avec bonne évolution

## II. Résultats analytiques :

### 1. Corrélation entre le sexe d'état civil et le sexe génétique :

Dans notre série le sexe d'élevage est positivement corrélé au sexe génétique (P-value significatif à 0,012 (phi à 0,388) ) avec une concordance modérée.

**Tableau XV :La relation entre le sexe d'état civil et le sexe génétique**

		sexe génétique		TOTAL	P-value
		46XY DSD ,45X/46XY			
Sexe d'élevage	F	7	22(75%)	29	
	M	27(61%)	17	44	=0,012
TOTAL		34	39	73	

### 2. Corrélation entre la consanguinité et l'hyperplasie congénitale des surrénales :

La consanguinité est positivement corrélée à l'hyperplasie congénitale des surrénales (P-value significatif à 0,024 (phi à 0,489)).

**Tableau XVI :La relation entre la consanguinité et l'hyperplasie congénitale des surrénales**

		Hyperplasie congénitale des surrénales			P-value
		OUI	NON	TOTAL	
Consanguinité	OUI	28 (75%)	10	38	
	NON	9 (25%)	39	48	=0,024
TOTAL		37	49	86	

### **3. Corrélation entre la palpation ou non des gonades et le caryotype :**

La palpation d'une gonade à l'examen clinique est positivement corrélée au caryotype XY avec un  $p < 0,001$  (phi à 0,584).

**Tableau XVII: La relation entre la palpation d'une gonade et le caryotype**

	46XY DSD ,45X/46XY	CARYOTYPE			P-value
		46XXDSD	TOTAL		
Palpation d'une gonade	OUI	22 (88%)	3 (12%)	25	<0,001
	NON	11	37	48	
	TOTAL	37	40	73	

### **4. Corrélation entre la palpation ou non des gonades et l'échographie abdomino- pelvienne:**

La palpation d'une gonade à l'examen clinique est positivement corrélée à échographie abdomino- pelvienne avec un  $p < 0,001$  (phi à 0,696)

**Tableau XVIII:La relation entre la palpation ou non des gonades et les résultats de l'échographie abdominopelvienne**

		Echographie abdomino- pelvienne		TOTAL	P-value
		présence des testicules	pas de testicule		
Palpation d'une gonade	OUI	17 (95 %)	1 ( 5 %)	18	<0,001
	NON	8	37	45	
	TOTAL	25	38	63	

## 5. Corrélation entre l' échographie abdomino- pelvienne et le caryotype :

Les résultats de Echographie abdomino- pelvienne sont corrélés aux ceux du caryotype avec un P-value < 0,001(phi à 0,697).

**Tableau XIX :La relation entre les résultats de l' échographie abdomino- pelvienne et ceux du caryotype**

		Caryotype		TOTAL	P-value
		46XY DSD – 45X/46XY			
Echographie abdomino pelvienne	OGI masculins	20(80%)	5	25	< 0,001
	OGI féminins	1	29(97%)	30	
	OGI mixte	4	0	4	
TOTAL		25	34	59	



## *DISCUSSION*

## I. Historique :

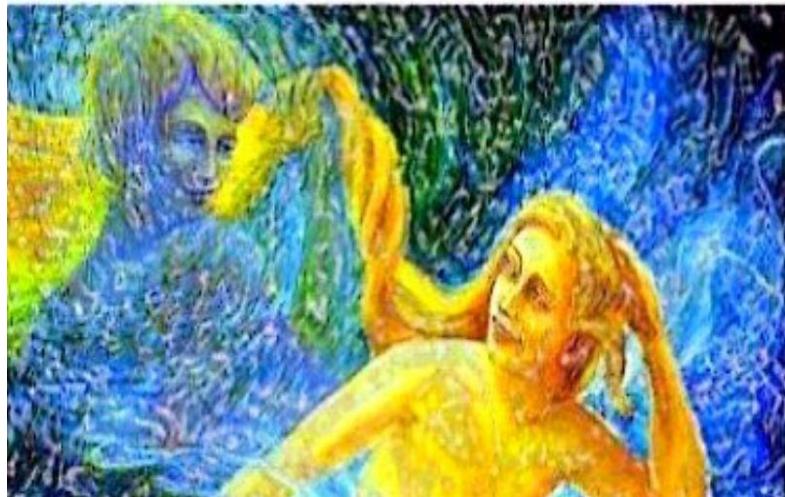


Figure 11:Hermaphroditos (7)

Il faut se plonger bien des années en arrière, dans le mythe grec d'Hermaphrodite, le fils d'Hermès et d'Aphrodite.

Selon la version d'Ovide, il semble qu'à l'origine, Hermaphrodite ait été un garçon « normal » mais qui se distinguait par sa très grande beauté. Une nymphe des eaux, la nymphe Salmacis, tomba éperdument amoureuse du jeune homme. Profitant d'un moment d'inattention du jeune homme, elle se jeta à son cou , priant les dieux de ne jamais permettre qu'il s'éloigne d'elle. Les dieux entendirent sa prière réunissant à jamais les corps du jeune garçon et de la nymphe . Hermaphrodite devint alors un être qui possède les attributs sexuels masculins et féminins. Le terme d'hermaphrodite qui désigne dans notre société une personne qui ne peut être définie comme homme ou femme est donc tiré de ce mythe.

A l'heure actuelle, avec l'évolution de la société et les recherches qui ont été effectuées, les personnes dont on ne peut pas définir le sexe ne sont plus communément appelées hermaphrodites. On parle plutôt d'intersexualité ou de variations du développement sexuel ou anomalies de différenciation sexuelle .

Changer de terminologie n'a pas modifié la curiosité que la société a par rapport à ces personnes. (8)

Au fil des siècles, savants et médecins se sont intéressés à ces anomalies sans pouvoir les expliquer. Ce n'est qu'au début du siècle précédent qu'a commencé la phase scientifique grâce aux travaux de Meckel (1815), J.Muller (1830), Geffroy Saint Milaire(1833) et Klebs(1870) .

- ❖ DIEFFENBACH(1912): Un généticien américain a remarqué le caractère héréditaire des Troubles.
- ❖ BARR(1949): définit la chromatine sexuelle.
- ❖ JOST(1950): a fait d'importants travaux sur le mécanisme de déterminisme des sexes gonophoriques internes et externes.
- ❖ MORRIS(1953) : a été le premier à utiliser le terme de féminisation testiculaire. Il rapporte une description détaillée de ce syndrome à propos de 81 cas.
- ❖ TIJO et LEVAN(1956) : la méthode de détermination du caryotype.
- ❖ MAUVAIS et JARVAIS (1966) : ont réalisé d'importants travaux sur la pathogénie du testicule féminisant. Depuis 1970, la biologie de la reproduction a fait des progrès en avant par la découverte de l'antigène H-Y et l'isolement de l'hormone antimüllérienne permettant d'éclaircir le mécanisme des anomalies de la différenciation sexuelle ainsi que l'étude du caryotype des cellules fœtales.
- ❖ WRIGHT et DIXON (1988) : découvrent la protéine codant pour le déterminisme du sexe.
- ❖ SINCLAR et Collaborateurs(1990) : une région nommée SRY a été identifiée comme appartenant au TDF.
- ❖ Les travaux de TSAN YU et collaborateurs(1995) montrent l'importance de la laparoscopie dans le diagnostic et le traitement de ces anomalies de développement sexuel .

## II. Rappels :

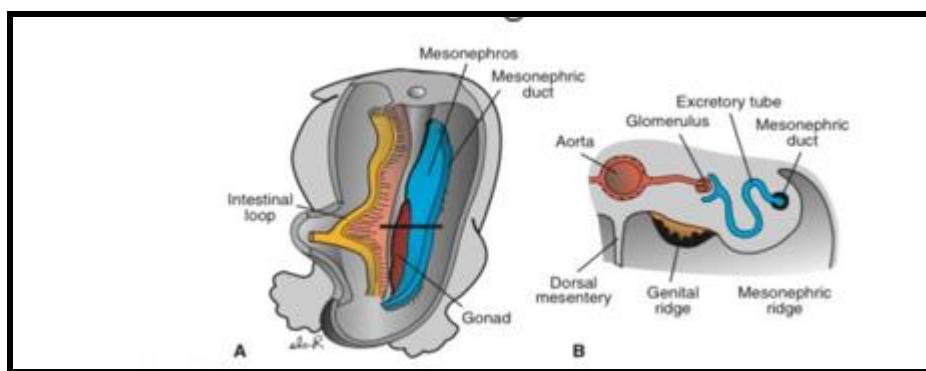
### 1. L'embryologie de développement sexuel :

Jusqu'à l'âge de six semaines, l'embryon humain possède deux gonades indifférenciées bipotentielle; au départ, les embryons mâles et femelles possèdent deux paires de canaux génitaux : les canaux mésonéphrotiques (canaux de Wolff) et les canaux para mésonéphrotiques (canaux de Müller). Le canal para mésonéphrotique apparaît comme une invagination longitudinale de l'épithélium sur la surface antérolatérale de la crête urogénitale. En haut, le canal s'ouvre dans la cavité abdominale par une structure en forme d'entonnoir. En bas, il se développe d'abord latéralement par rapport au canal mésonéphrotique, puis le croise ventralement pour croître caudomédialement.

Au niveau de la ligne médiane, il entre en contact étroit avec le canal para mésonéphrotique de l'autre côté, les deux canaux sont initialement séparés par un septum, mais finissent par fusionner pour former le canal utérin.

L'extrémité caudale des canaux combinés projette dans la paroi postérieure du sinus urogénital, où elle provoque un léger renflement, le tubercule para mésonéphrotique ou tubercule de Müller.

Les canaux mésonéphrotiques s'ouvrent dans le sinus urogénital de chaque côté du tubercule de Müller (9).



**Figure 12: L'embryologie du tractus urogénital(9)**

La détermination du sexe est orientée par les chromosomes sexuels. Le gène de la région déterminant le sexe sur le chromosome Y (SRY), situé sur le bras court du chromosome Y, est le commutateur qui initie le programme de développement masculin.

Les crêtes urogénitales se développent entre 4 et 6 semaines de gestation en tant qu'extensions de l'épithélium cœlomique. Par la suite, les crêtes urogénitales se transforment en reins, en corticosurrénales, en gonades et en tractus reproducteurs. SRY agit comme un facteur de transcription pour déclencher la trajectoire de développement qui dirige la différenciation de la gonade bipotentielle en testicule pendant la 6e semaine de gestation humaine. SRY induit l'expression de SOX9, qui active et maintient la voie de différenciation gonadique masculine.

Avec la différenciation des cellules de sertoli, le testicule en développement devient organisé en deux compartiments. Un compartiment est constitué des cordons testiculaires . L'autre compartiment est l'interstitium testiculaire, qui contient les cellules de Leydig et la vascularisation testiculaire.

Initialement, les canaux de Wolff et de Müller se développent. Les canaux de Wolff proviennent des canaux excréteurs du mésonéphros. La testostérone, sécrétée par les cellules de Leydig fœtales, stabilise les canaux de Wolff, entraînant le développement de l'épididyme, du canal déférent, du canal éjaculateur et des vésicules séminales. Une autre hormone sécrétée par le testicule, le facteur insulinomimétique 3 (INSL3), facilite la descente testiculaire à travers l'abdomen. La testostérone favorise également la descente testiculaire dans le scrotum, qui est généralement achevée à 32 semaines de gestation. Les cellules de sertoli sécrètent l'hormone antimüllérienne (AMH), qui induit la régression des canaux de Müller.

La différenciation ovarienne se produit légèrement plus tard que la différenciation testiculaire. En l'absence de SRY chez le fœtus féminin, des facteurs de transcription spécifiques aux ovaires, à savoir le facteur de transcription (FOXL2), la famille WNT , membre 4 (WNT4) et la voie activée de la  $\beta$ -caténine, initient et maintiennent la différenciation ovarienne. En l'absence de testostérone et de dihydrotestostérone (DHT), les structures génitales externes se développent en clitoris, vagin et lèvres. L'urètre et le vagin s'ouvrent sur le périnée.

Dans les tissus cibles périphériques, la testostérone est convertie en DHT. La DHT favorise la fusion des plis urétraux pour former le corpus spongieux et l'urètre pénien. Elle encourage également le développement du tubercule génital en corps caverneux du pénis et la fusion des plis labio-scrotaux pour former le scrotum.(10)

## **2. La différenciation sexuelle normale:**

**Le développement sexuel** est un processus complexe qui repose sur une série d'événements bien coordonnés aux niveaux chromosomique, gonadique et tissulaire. La détermination du sexe est le processus par lequel une gonade bipotentielle se développe soit en ovaires, soit en testicules. La différenciation sexuelle se produit sous l'influence des hormones gonadiques, entraînant la formation de structures mâles ou femelles. Cette différenciation nécessite la production d'hormones par la gonade, la conversion hormonale au niveau tissulaire, l'activation des récepteurs et des effets intracellulaires. Un bref aperçu des processus impliqués dans le développement sexuel normal suit(1) :

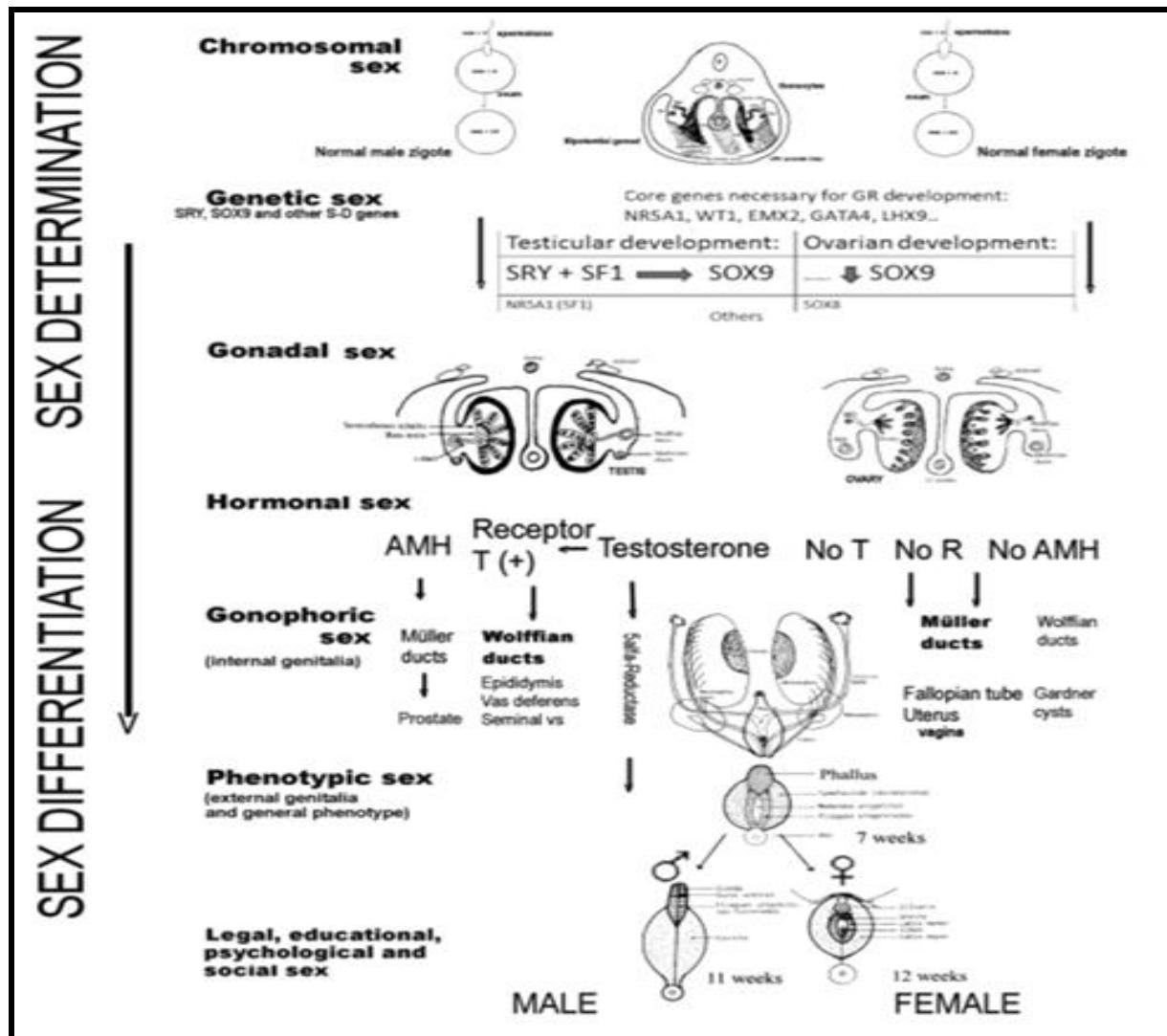


Figure 13: Schéma simplifié du développement sexuel (77)

## 2.1. Sexe chromosomique

Le sexe chromosomique suit des principes génétiques mendéliens simples, chaque descendance recevant un chromosome sexuel de chaque parent. L'ovocyte contient un chromosome X et le spermatocyte un chromosome X ou Y. Un zygote XY se développera typiquement en un fœtus de phénotype mâle. Un zygote XX se développera typiquement en un fœtus de phénotype femelle. La région déterminante du sexe du chromosome Y (SRY) est le facteur hérité qui déclenche le développement testiculaire.

## **2.2. Sexe gonadique :**

La différenciation gonadique est l'événement clé dans le dimorphisme sexuel. La présence des hormones testiculaires, l'hormone antimüllérienne (AMH) et la testostérone, dirige la formation des structures internes et externes mâles. En leur absence, les structures féminines se développent. Ainsi, la différenciation gonadique est appelée détermination du sexe. Les ovaires et les testicules partagent une origine embryologique. Les gonades bipotentielle se forment à partir de la crête gonadique à 6 semaines de gestation. À ce moment, les cellules germinales migrent vers la crête gonadique depuis le sac vitellin. Des facteurs de transcription tels que le facteur stéroïdogène 1 (SF1), le facteur de transcription 1 de Wilms (WT1) et la région critique de la réversion du sexe sensible au dosage (DAX1) sont nécessaires à la formation des gonades bipotentielle. Le développement gonadique ultérieur dépend de la présence ou de l'absence du chromosome Y.

### **a. Au stade indifférencié :(12)**

Chez l'embryon, les gonades apparaissent à partir de la cinquième semaine de gestation comme une ébauche sexuellement indifférenciée identique dans les deux sexes, appelée crête génitale, (1) au sein de laquelle deux canaux seront à l'origine des voies génitales mâles et femelles : canal de Müller pour le sexe féminin et canal de Wolf pour le sexe masculin. Cette gonade primitive est bipotente jusqu'à la fin de la sixième semaine (6) .Elle est formée de deux populations cellulaires d'origines embryologiques totalement différentes:

Les cellules germinales primordiales, précurseurs des gamètes (spermatozoïdes et ovocytes).

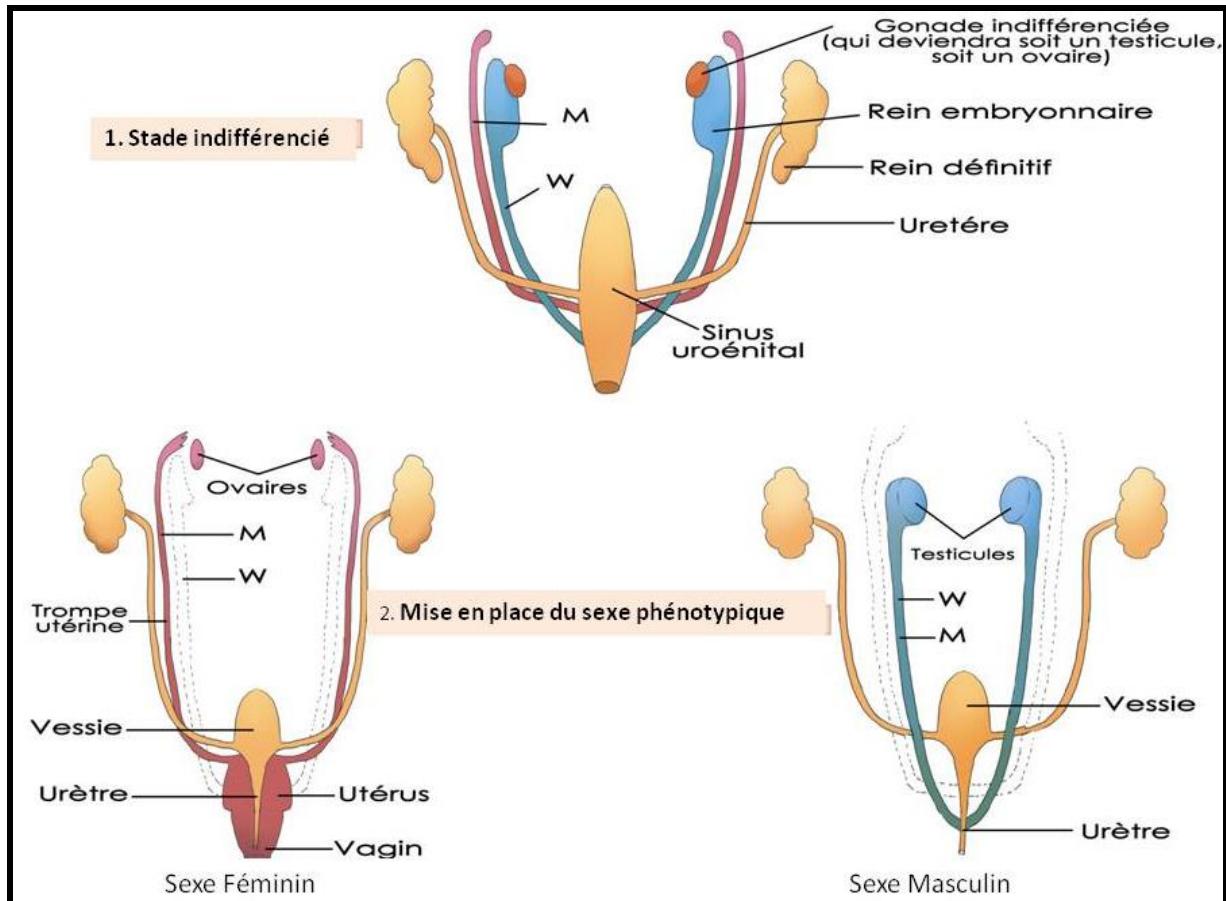
Les cellules somatiques ou nourricières entourant les cellules germinales correspondent pour le testicule, aux cellules de Sertoli et de Leydig, et pour l'ovaire aux cellules folliculaires et thécales.

**b. La différenciation en testicule**

L'enseignement classique déclare que la gonade bipotentielle se développera en testicule en présence du gène SRY. Cependant, la biologie moléculaire avancée a révélé une histoire plus complexe, où une cascade de facteurs de transcription interagit de manière temporelle et dépendante de la dose pour mener au développement des testicules. Bien que le gène SRY soit le commutateur moléculaire qui initie la cascade de formation des testicules, sa présence seule n'est pas suffisante. Atteindre un niveau seuil de SOX9 semble être l'étape essentielle pour la formation des testicules. La protéine SRY agit comme un facteur de transcription, se liant à l'ADN pour induire la production de SOX9. Si le seuil de SOX9 n'est pas atteint à temps, la différenciation ovarienne se produira.

**c. La différenciation en ovaire**

Le développement ovarien était autrefois considéré comme un processus passif, se produisant en l'absence de SRY. Des avancées suggèrent l'existence de gènes impliqués dans le développement ovarien. Contrairement aux testicules, le développement et la fonction ovarienne dépendent de la présence de cellules germinales. La formation des ovaires nécessite l'expression de DAX-1, un récepteur nucléaire et WNT4, produit par les cellules granulosa précoces, régule DAX-1. D'autres gènes, tels que la follistatine et FOXL2, sont également impliqués dans le développement ovarien. La duplication de DAX-1 ou WNT-4 entraîne une dysgénésie gonadique 46XY.



**Figure 14: La différenciation des gonades**

### **2.3. Sexe gonophorique :**

#### **a. Structures internes**

Chaque fœtus commence avec les canaux de Wolff et de Müller. La présence d'AMH dirige le développement des organes sexuels. En l'absence d'AMH, les structures de Wolff régressent et les canaux de Müller forment les trompes de Fallope, l'utérus et le vagin supérieur. À 12 semaines de gestation, l'utérus et le col commencent à se différencier chez le fœtus femelle. En présence d'AMH, les structures de Müller régressent et celles de Wolff se développent. Les cellules de Sertoli commencent à produire de l'AMH vers 8 semaines de gestation. La testostérone stabilise les canaux de Wolff et permet le développement de la prostate, des vésicules séminales et de l'épididyme.

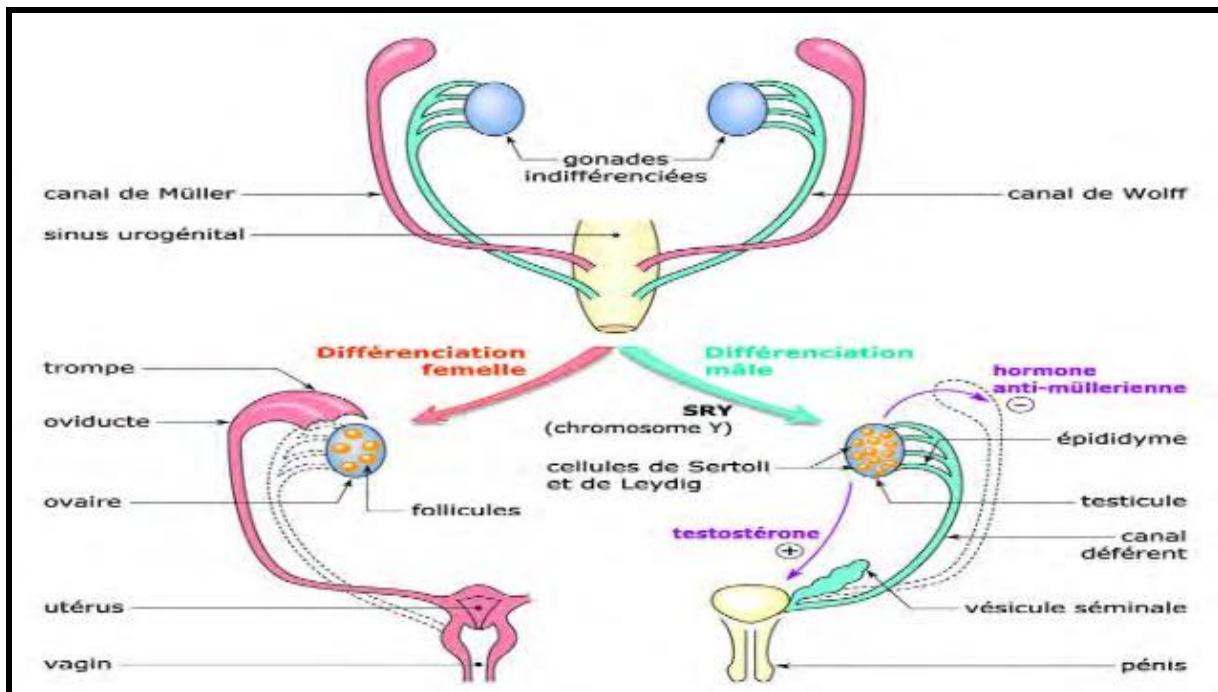
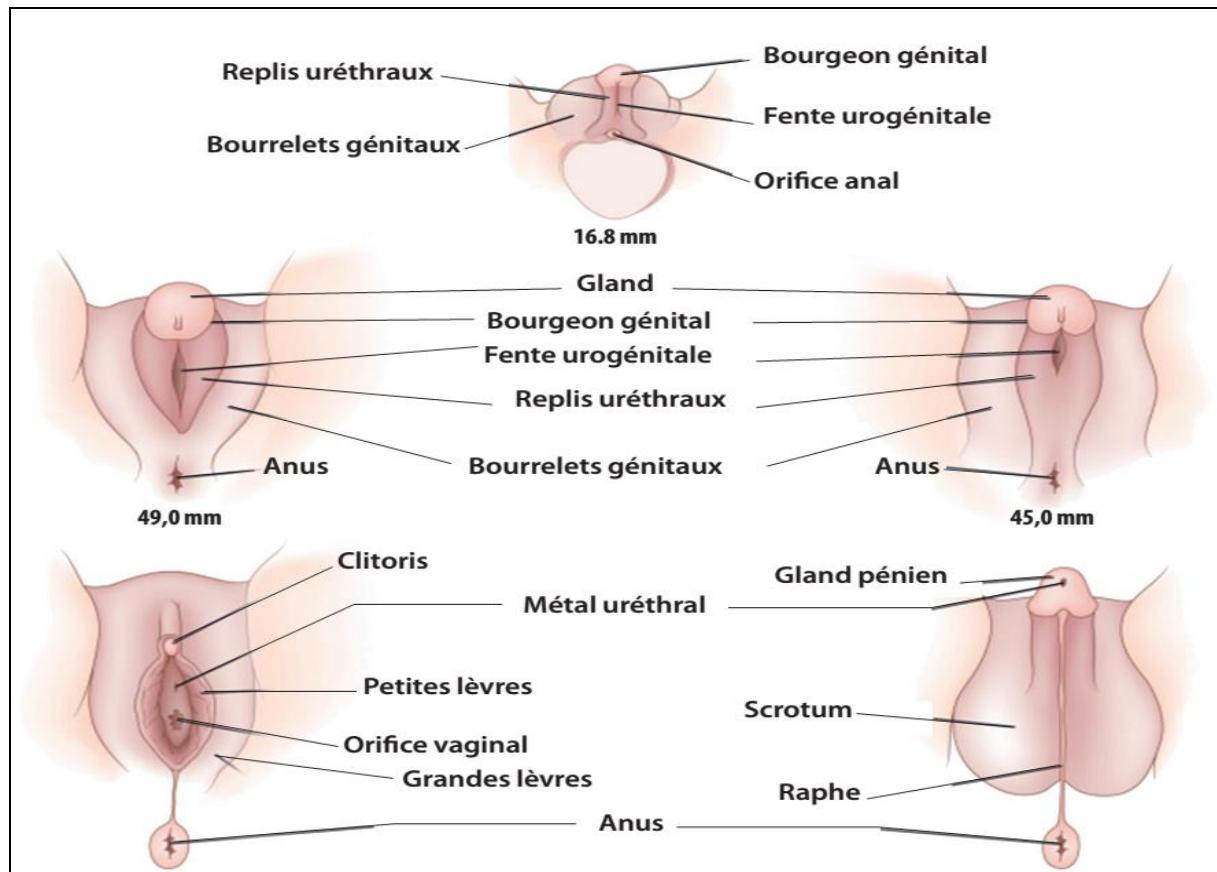


Figure 15:Le développement des OGI(12)

### b. Structures externes

Les organes génitaux externes masculins et féminins dérivent des mêmes structures: le tubercule génital, les plis urétraux et le renflement labio-scrotal. La virilisation du fœtus mâle dépend de la synthèse de testostérone et de sa conversion en dihydrotestostérone (DHT). L'enzyme 5-alpha réductase produit de la DHT dans les tissus génitaux. Sous l'influence de la DHT, les plis urétraux fusionnent pour former l'urètre pénien et le corps spongieux, tandis que le tubercule génital forme le corps caverneux, et les plis labio-scrotaux fusionnent pour former le scrotum. La formation des organes génitaux est complète à 12 semaines de gestation.

En l'absence de DHT, les plis labio-scrotaux forment les grandes et petites lèvres et le vagin inférieur. Le tubercule génital reste relativement petit et forme le clitoris. C'est l'absence d'androgènes, et non la présence d'œstrogènes, qui entraîne l'apparence génitale externe féminine (1).



**Figure 16: Le développement des OGE**

En résumé, le développement sexuel est un processus qui repose sur une série d'événements bien coordonnés aux niveaux chromosomique, gonadique et tissulaire :

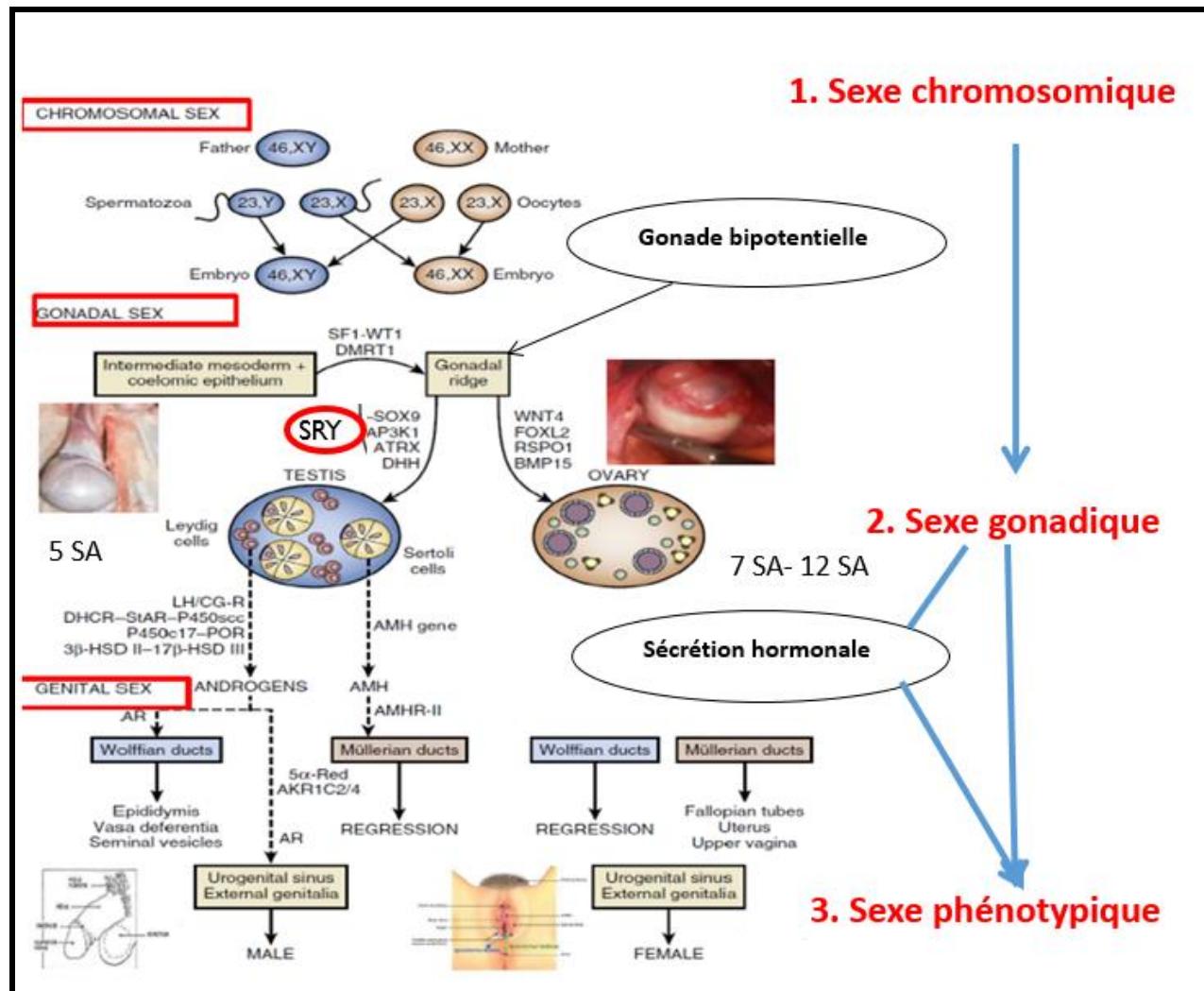


Figure 17: La physiologie de développement sexuel

#### 2.4. La différenciation sexuelle ( facteurs génétiques ):

Le développement sexuel dépend de l'action spécifique des réseaux de gènes qui différencient les gonades bipotentielles du fœtus en testicules ou en ovaires, suivi par la différenciation des organes génitaux en fonction de la présence ou de l'absence d'hormones. Les anomalies de différenciation sexuel (ADS) surviennent à la suite d'altérations congénitales à n'importe quel stade de ces processus. Des avancées ont permis de mieux identifier les causes génétiques, en particulier pour les ADS 46 XY, bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour les ADS 46 XX et le développement ovarien.(13)

Les récents progrès des technologies génétiques et de la bio-informatique ont considérablement amélioré la capacité d'identifier de nouveaux gènes et voies génomiques liés au développement sexuel. Ces progrès ont également amélioré les algorithmes du diagnostic qui intègrent les données cliniques, hormonales et génétiques des personnes atteintes de ADS. (14)

**a. Le gène SRY : (chromosome Y)**

Se situe dans un fragment de 35 Kb d'ADN localisé dans la partie terminale du bras court du chromosome Y, considérée comme la région minimale permettant une réversion du sexe. Actuellement, le rôle du SRY est mis en évidence. Il est établit que le SRY est bien le signal primaire du déterminisme du sexe. (15)

La gonade indifférenciée est composée de différents types cellulaires, notamment des précurseurs de cellules de soutien, des précurseurs de cellules stéroïdogènes et des cellules germinales primordiales. Le gène SRY est exprimé exclusivement dans les précurseurs de cellules de soutien mâles et les incite à se différencier en cellules de Sertoli dans le testicule, alors qu'ils deviendraient autrement des cellules granulosa dans l'ovaire. Plusieurs gènes cibles de SRY ont été identifiés dans la lignée des cellules de Sertoli. Sox9 est particulièrement important parmi ces gènes, car les mutations de perte de fonction et de gain de fonction de Sox9 imitent celles de SRY ; la première entraîne une inversion du sexe mâle XY vers femelle et la seconde entraîne une inversion du sexe femelle XX vers mâle. Chez les souris, l'expression de Sox9 commence dans les gonades indifférenciées des mâles et des femelles, et est régulée à la hausse chez les mâles immédiatement après le début de l'expression de SRY, tandis qu'elle est régulée à la baisse chez les femelles.(16)

**b. Le gène WT1 : (chromosome 11)**

C'est un gène situé sur la région 11p13; isolé pour la première fois lors de l'étude de délétions chromosomiques chez les enfants atteints du syndrome de WAGR (tumeur de Wilms, aniridie, anomalies génito-urinaires et retard mental); c'est un trouble génétique rare résultant de la délétion de cette région 11p13, qui contient les gènes WT1 et PAX6. Cette délétion entraîne une combinaison de manifestations cliniques, notamment des tumeurs rénales, des malformations oculaires, des anomalies des voies urinaires et des déficits cognitifs.(17)

---

**c. Le gène SOX9 : (chromosome 17)**

Exprimé dans les crêtes génitales des deux sexes et dans les cellules de Sertoli chez la souris, joue un rôle dans l'activation du gène de l'AMH (Hormone Anti Müllerienne)

Le facteur de transcription SOX9 est un membre de la superfamille des gènes liés à SRY, appelés gènes SOX. Chez les mammifères, Sox9 joue des rôles importants dans de nombreux processus de développement, notamment la morphogenèse crânio-faciale, squelettique et cardiaque, ainsi que dans le développement rétinien et cérébral et la différenciation des gonades. Les mutations humaines dans SOX9 ou dans le promoteur de SOX9 entraînent la dysplasie campomélique, un trouble génétique sévère qui perturbe le développement squelettique, crânio-facial, cardiaque, neural et reproductif; (18) l'implication de ce gène dans le développement testiculaire et osseux a été instauré à partir de sujets atteints de cette affection.

**d. Le gène SF1 : (chromosome 9)**

Les rôles fondamentaux de SF-1 dans le système endocrinien sont mis en évidence par des études sur des modèles murins et des analyses de cas humains présentant des mutations dans SF-1.

Chez les humains, les études ont montré que les mutations dans SF-1 entraînent une variété de phénotypes liés au développement sexuel et à la reproduction, ainsi qu'une insuffisance surrénalienne dans certains cas.(19)

**e. Le gène DAX1 : (chromosome X)**

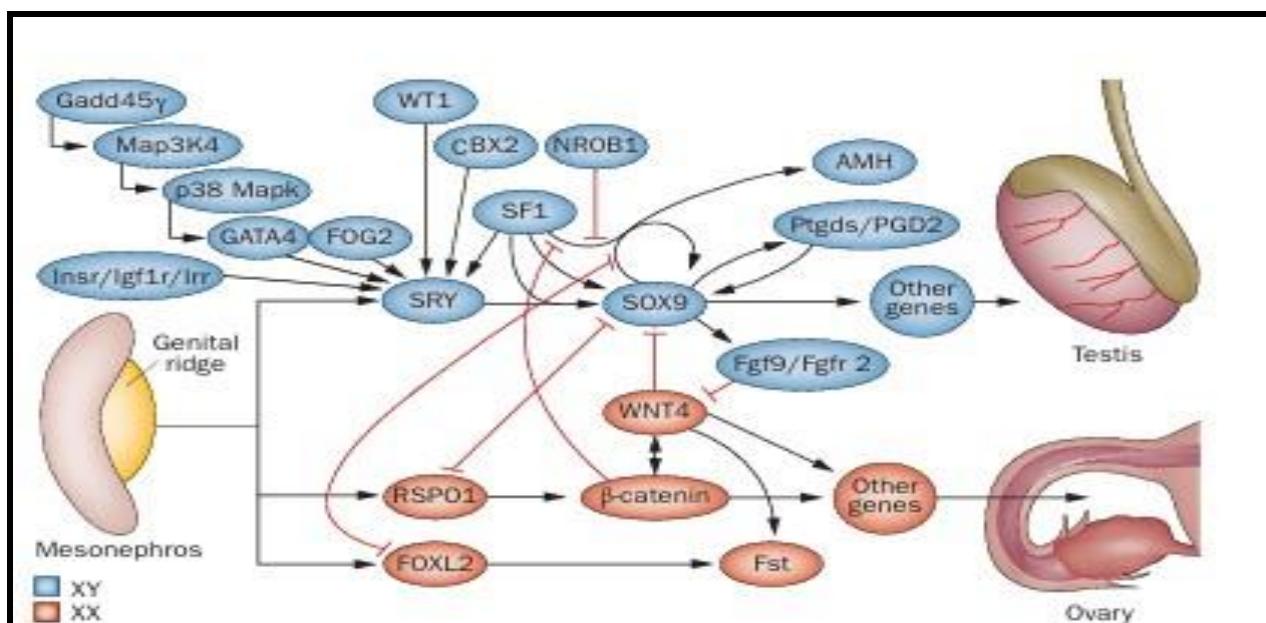
Traditionnellement, **DAX1** était considéré comme un gène « anti-testis », car les duplications de **DAX1** chez des individus XY entraînent une inversion de sexe masculin à féminin : la réversion de sexe sensible à la dose (DSS). Dans la DSS, la présence de deux gènes **DAX1** actifs sur un chromosome X peut inhiber la formation des testicules. En revanche, les mutations et délétions de **DAX1** provoquent une hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) (20).

**f. Le gène de l'AMH (chromosome 19) :**

Exprimé dans les cellules de Sertoli chez la souris, est responsable de la régression des canaux de Müller. Son expression dépend de l'action conjuguée de plusieurs gènes (SF1, SOX9 et DAX1).

**g. Les gènes de la détermination ovarienne :**

Le développement ovarien était autrefois considéré comme un processus passif, se produisant en l'absence de SRY. Des avancées suggèrent l'existence de gènes impliqués dans le développement ovarien. La formation des ovaires nécessite l'expression de DAX-1, un récepteur nucléaire, et WNT4, produit par les cellules granulosa précoces, régule DAX-1. D'autres gènes, tels que la follistatine et FOXL2, sont également impliqués dans le développement ovarien. La duplication de DAX-1 ou WNT-4 entraîne une dysgénésie gonadique 46XY.



**Figure 18: Facteurs génétiques contrôlant la différenciation sexuelle(21)**

## **2.5. La différenciation sexuelle: (facteurs hormonaux) :**

### **a. Chez l'homme :**

On sait depuis 1950 (travaux de A. Jost) que la **différenciation sexuelle secondaire** (sexe phénotypique) par opposition à la **différenciation sexuelle primaire** (sexe gonadique) dépend essentiellement de facteurs hormonaux. A. Jost a démontré que la castration d'un embryon de sexe chromosomique masculin (XY) induit le développement du phénotype féminin.(22)

#### **Testostérone et DHT :**(12)

La testostérone est synthétisée par les cellules interstitielles de Leydig du testicule fœtal, soit à partir de la progestérone circulante formée dans le placenta, soit à partir du cholestérol grâce à une cascade moléculaire impliquant plusieurs enzymes. Elle est secrétée dès la 7ème semaine de gestation et atteint progressivement entre la 15ème et la 16ème semaine de vie intra utérine 3 à 4 ng/ml avant de diminuer sans jamais être inférieur aux valeurs de la femme. Le pic de cette production est dépendant de l'hormone chorionique gonadotrope (HCG).

Après le 3ème mois, le testicule fœtal est sous contrôle hypothalamo-hypophysaire.

En outre, la testostérone permet le développement des canaux de Wolff et des organes génitaux externes mâles.

La synthèse de la testostérone commence par la conversion du cholestérol en prégnénolone. Ce dernier sera, grâce au cytochrome p450 transformé en 17-OH prégnénolone puis en delta 4 androstenedione pour afin donner la testostérone. L'enzyme 5 alpha réductase transformera ce dernier en son métabolite actif la dihydrotestostérone (DHT).

#### **L'hormone antimüllérienne (AMH) :**

Son gène est situé sur le chromosome 19. Elle est synthétisée dans les cellules de Sertoli sous le contrôle de plusieurs facteurs. Elle agit par l'intermédiaire de deux récepteurs membranaires. Elle provoque une régression rapide des canaux de Müller.

### Le récepteur aux androgènes :

L'action de la testostérone et de la DHT s'exerce au niveau de ce récepteur. Le mécanisme d'action des androgènes sur les cellules cibles fœtales est actuellement bien établi. La testostérone a pour tissu cible les canaux de Wolff, la dihydrotestostérone agit au niveau du sinus urogénital et des OGE. Les androgènes interviennent aussi dans la régulation des gonadotrophines par le système hypothalamo-hypophysaire et dans la stimulation de la spermatogenèse et le développement des caractères sexuels secondaires à la puberté(23). Ses mutations sont responsable du syndrome d'insensibilité aux androgènes(24).

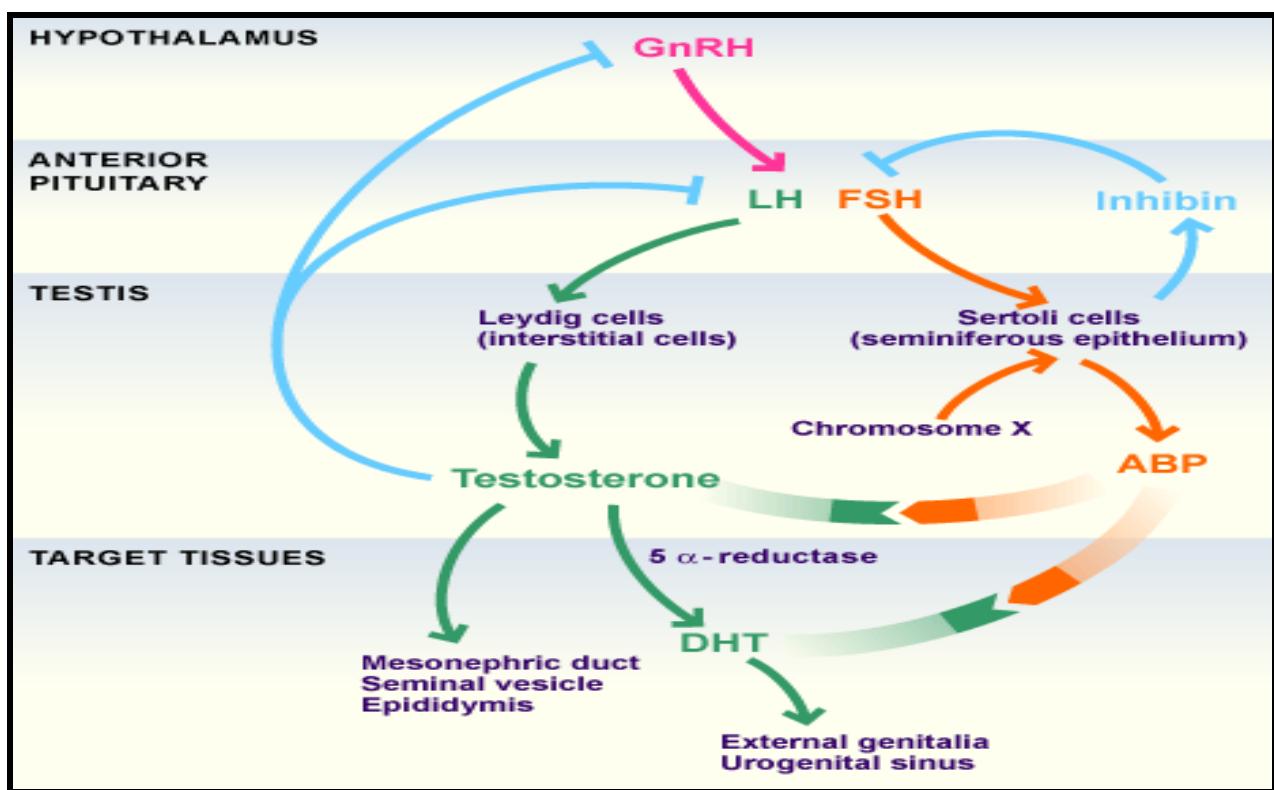
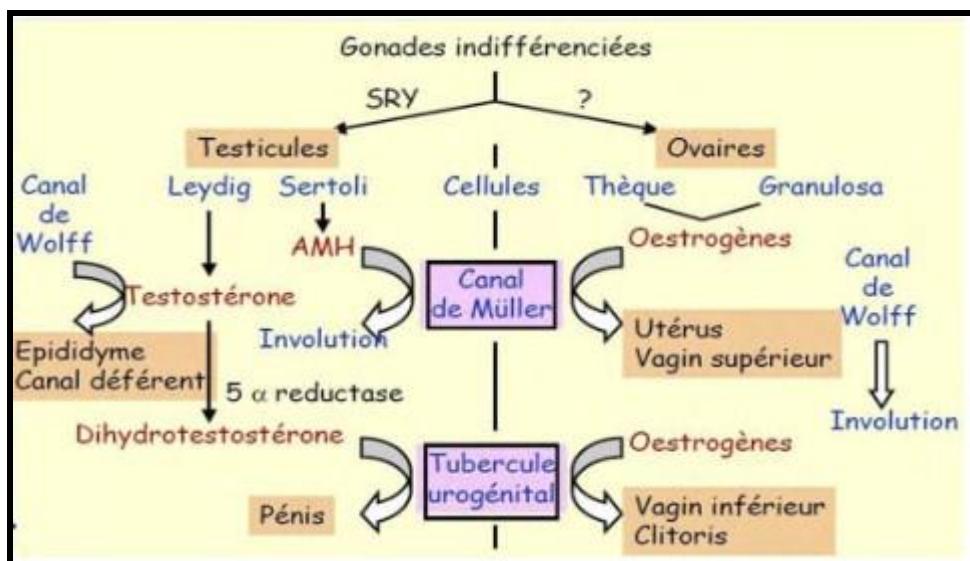


Figure 19: Facteurs hormonaux contrôlant la différenciation sexuelle masculine (22)

**b. Chez la femme :**

Les œstrogènes sont également impliqués dans la différenciation sexuelle et sous leur influence, les canaux para mésonéphrotiques sont stimulés pour former les trompes utérines, l'utérus, le col et le vagin supérieur. De plus, les œstrogènes agissent sur les organes génitaux externes à l'état indifférencié pour former les grandes et petites lèvres, le clitoris et le vagin inférieur.(25)



**Figure 20: Facteurs hormonaux contrôlant la différenciation sexuelle**

**c. Classification des anomalies du développement sexuel:**

La déclaration du consensus de Chicago 2005 aborde d'abord la question de la nomenclature et propose l'utilisation du terme "anomalies du développement sexuel" (ADS) ou en anglais disorders of sex development (DSD), qui reste controversé par certains groupes de défense des patients, car le terme "anomalie" implique qu'une intervention est nécessaire. une étude multicentrique d'évaluation clinique a été menée dans le cadre du groupe de recherche européen DSD-life pour évaluer les résultats rapportés par les patients présentant des conditions classifiées comme anomalies du développement Sexuel (ADS). Au total, 1040 personnes ont été recrutées dans plusieurs pays, dont la Pologne, la Suède, l'Allemagne, la France, le Royaume-Uni et les Pays-Bas. Tous les participants ont été invités à évaluer les termes utilisés pour décrire

leur condition. Globalement, une large majorité des participants (69 %) ont estimé que le terme "anomalies du Développement Sexuel" s'appliquait à leur condition ou y sont restés neutres. La plupart des participants préféraient des termes spécifiques correspondant à leur condition somatique. Ces résultats ne soutiennent pas l'idée selon laquelle le terme " anomalies du Développement Sexuel " serait généralement perçu comme insensible aux préoccupations des personnes concernées, et ne justifient donc pas nécessairement son abandon. Cependant, il est recommandé aux cliniciens de prendre en compte les préférences individuelles des patients en matière de terminologie lors des consultations cliniques (26) .Cette nomenclature tient compte des aspects génétiques moléculaires du développement sexuel, augmentant ainsi la précision des diagnostics, ce qui permettra une meilleure collecte de données et des recherches sur les résultats.(27)

**Tableau XX : La nouvelle nomenclature des ADS selon le consensus de Chicago 2005**

Previous	Proposed
Intersex	Disorders of sex development (DSD)
Male pseudohermaphrodite Undervirilisation of an XY male Undermasculinisation of an XY male	46,XY DSD
Female pseudohermaphrodite Overvirilisation of an XX female Masculinisation of an XX female	46,XX DSD
True hermaphrodite	Ovotesticular DSD
XX male or XX sex reversal	46,XX testicular DSD
XY sex reversal	46,XY complete gonadal dysgenesis

Les ADS sont classifiés en plusieurs catégories (tableau 21) . La catégorie des 46,XX DSD inclut des femmes virilisées, telles que les filles atteintes d'HCS virilisante et celles avec un développement ovarien aberrant. La catégorie des 46,XY DSD comprend des individus avec une différenciation testiculaire anormale, des défauts dans la biosynthèse de la testostérone et un

défaut d'action de la testostérone. Les sexes chromosomiques incluent le syndrome de Turner, le syndrome de Klinefelter, et la dysgénésie gonadique mixtes 45,X/46,XY.

En général, les patients atteints de syndrome de Turner et de Klinefelter ne présentent pas d'ambiguïté génitale. D'autres DSD comprennent la réversion sexuelle XX, la réversion sexuelle XY et le trouble ovo testiculaire :

○ **46,XX DSD**

a) **Troubles du développement gonadique (ovarien)**

- i. ovotesticular DSD
- ii. ADS testiculaire (ex. : région déterminante du sexe Y, duplication de SOX9)
- iii. Dysgénésie gonadique

b) **Excès d'androgènes**

- i. Fœtal (ex. : hyperplasie congénitale des surrénales – déficit en 21-hydroxylase, déficit en 11-hydroxylase)
- ii. Fœtoplacentaire (déficit en aromatase, cytochrome P450 oxydoréductase)
- iii. Maternelle (lutéome, exogène, etc.)

c) **Atrésie vaginale (agénésie müllérienne)**

d) **Exstrophie cloacale**

○ **46,XY DSD**

a) **Troubles du développement gonadique (testiculaire)**

- i. Dysgénésie gonadique complète (syndrome de Swyer)
- ii. Dysgénésie gonadique partielle
- iii. Régression gonadique
- iv. ADS ovotesticulaire

b) **Troubles de la synthèse des androgènes**

- i. Défaut de biosynthèse des androgènes (ex. : déficit en 17-hydroxystéroïde déshydrogénase, déficit en 5-alpha réductase.....)

- c) Défaut d'action des androgènes (ex. : insensibilité complète aux androgènes, insensibilité partielle aux androgènes)
- d) Défauts du récepteur de l'hormone lutéinisante (ex. : hypoplasie des cellules de Leydig, aplasie)
- e) Troubles de l'hormone antimüllérienne et de son récepteur (syndrome des canaux de Müller persistants)
- f) Extrofie cloacale

- **Les ADS liés aux chromosomes sexuels**
  - a) Syndrome de Turner
  - b) Syndrome de Klinefelter
  - c) 45,X/46,XY (dysgénésie gonadique mixte, ADS ovo testiculaire)
  - d) 46,XX/46,XY (chimérique, ADS ovo testiculaire)

Cette classification reprend les différentes formes des ADS en se basant sur des critères chromosomiques et moléculaires, afin de mieux identifier les différents troubles.(27)

**Tableau XXI: La classification de Chicago**

Sex chromosome DSD	46,XY DSD	46,XX DSD
A: 45,X (Turner Syndrome and variants)	A: Disorders of gonadal (testicular) development 1. Complete gonadal dysgenesis (Swyer syndrome) 2. Partial gonadal dysgenesis 3. Gonadal regression 4. Ovotesticular DSD	A: Disorders of gonadal (ovarian) development 1. Ovotesticular DSD 2. Testicular DSD (e.g. SRY+, dup SOX9) 3. Gonadal dysgenesis
B: 47,XXY (Klinefelter Syndrome and variants)	B: Disorders in androgen synthesis or action 1. Androgen biosynthesis defect (e.g. 17-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency, 5 $\alpha$ reductase deficiency, StAR mutations) 2. Defect in androgen action (e.g. CAIS, PAIS) 3. LH receptor defects (e.g. Leydig cell hypoplasia, aplasia) 4. Disorders of AMH and AMH receptor (Persistent Mullerian Duct Syndrome)	B: Androgen excess 1. Fetal (e.g. 21 hydroxylase deficiency, 11 hydroxylase deficiency) 2. Fetalplacental (aromatase deficiency, POR) 3. Maternal (luteoma, exogenous, etc.)
C: 45,X/46,XY (mixed gonadal dysgenesis, ovotesticular DSD)	C: Other (e.g. severe hypospadias, cloacal extrophy)	C: Other (e.g. cloacal extrophy, vaginal atresia, MURCS, other syndromes)
D: 46,XX/46,XY (chimeric, ovotesticular DSD)		

### **III. Epidémiologie**

#### **1. Caractéristiques épidémiologiques :**

Au cours de l'étude, environ 86 enfants (soit 22 cas par an) ont consulté pour des anomalies de la différenciation sexuelle, ce qui représente une fréquence hospitalière de 84 pour mille et une fréquence annuelle de 22 cas. Bien que cette fréquence soit relativement faible, elle reste cependant nettement supérieure à celle rapportée dans la littérature marocaine et africaine. Ainsi, une étude menée par SMITI dans le service de pédiatrie médicale (P2A) à l'Hôpital d'Enfant de Rabat entre 2005 et 2015 a trouvé une fréquence annuelle moyenne de seulement 8 cas (15). En Afrique du Sud, une étude de GANIE en 2017 a rapporté une fréquence qui est aussi faible, avec 21 cas par an (28). Au Sénégal, Mbaye, entre 2015 et 2019, a observé une fréquence moyenne de 13 cas par an dans le service de pédiatrie médicale du CHU de Dakar (12). En

revanche, une étude plus large menée par SEBASTIAN EKENZE dans 9 pays africains, portant sur 1980 patients sur 20 ans, a révélé une fréquence de 99 cas par an (29). En Asie, une étude réalisée en 2024 à l'hôpital de Dhaka au Bangladesh a trouvé une moyenne de 12 cas par an (30). En Europe, où l'expérience concernant les anomalies de différenciation sexuelle est plus avancée, une étude menée par GLOBA sur 682 patients inscrits dans le registre ukrainien des ADS a rapporté une fréquence annuelle de 99 cas (31).

Nos résultats montrent une fréquence augmentée des ADS, ce qui pourrait s'expliquer par le fait que l'étude a été menée dans un service de référence en endocrinologie pédiatrique, où ces pathologies sont désormais mieux diagnostiquées et reconnues par les praticiens. Toutefois, cette fréquence ne reflète pas encore la véritable prévalence de la pathologie, car un nombre considérable de patients restent non diagnostiqués. De plus, l'absence de structures de prise en charge multidisciplinaire et le manque de praticiens expérimentés expliquent que certains patients soient orientés directement vers la chirurgie pédiatrique, l'urologie ou même les consultations générales.

**Tableau XXII: La fréquence des ADS en comparaison avec la littérature**

<b>Série</b>	<b>Fréquence annuelle</b>
GANIE et al (28)	2017
MBAYE (12)	2019
FERNANDES et al (5)	2022
EKENZE et al (29)	2022
GLOBA et al (31)	2022
BISWAS et al (30)	2024
<b>NOTRE SÉRIE</b>	<b>2024</b>

Dans notre série, les anomalies 46,XX DSD représentent 42 cas, soit 55 %, une proportion bien plus élevée que celle observée dans la série de GANIE (28), où elle n'atteignait que 33 %. Quant aux anomalies 46,XY DSD, elles concernent 31 cas, soit 41 % dans notre étude, un pourcentage inférieur à celui observé dans les séries de GANIE (57,5 %) et de FERNANDES (57,78 %) (5), mais proche de celui trouvé dans la série de GLOBA (30,2 %) (31). Enfin, les anomalies gonosomiques représentent 3 cas dans notre série, soit un nombre identique à celui observé

dans la série de MBAYE (10), bien que leur proportion soit plus faible dans notre étude, en raison de la taille plus importante de notre échantillon.

**Tableau XXIII: La fréquence des ADS en comparaison avec la littérature selon les groupes**

Série	46XX DSD	46XY DSD	ANOMALIES GONOSOMIAUE
GANIE et al (28) 2017	33%	57.5%	9.5%
GLOBA et al (31) 2022	30,2 %	17,5 %	52,3 %
FERNANDES et al (5) 2022	11,1 %	57,78 %	31,1 %
<b>NOTRE SERIE</b> 2024	<b>55 %</b>	<b>41 %</b>	<b>4%</b>

## **2. Caractéristiques sociodémographiques :**

### **2.1. L'âge du diagnostic:**

Nos patients sont généralement diagnostiqués tardivement, avec un âge moyen de 27 mois. Les DSD, anomalies congénitales ayant des impacts médicaux et psychosociaux, devraient idéalement être identifiés dès la période néonatale pour préserver le pronostic vital et fonctionnel et éviter les conséquences psychologiques d'un éventuel changement du sexe. En Afrique, le diagnostic tend à être tardif, avec des âges moyens de diagnostic variant de 10 mois (28) à 14,1 ans. En Turquie, Erdogan a observé un âge moyen de diagnostic de 6,5 ans (32).

Les différences d'âge peuvent s'expliquer en partie par le cadre des études. Ainsi, celles menées dans d'autres services autres que la pédiatrie montrent des âges plus avancés. Par exemple, au Maroc, une étude menée par EL Ounani (Service de radiologie) (33) et une autre par Jaouad (Service de génétique) (34) ont révélé respectivement un âge moyen de diagnostic de 5 ans et de 14,1 ans.

Dans notre étude, seuls 20 % des patients ont été diagnostiqués durant la période néonatale, souvent dans des cas d'HCS admis en urgence pour perte de sel sur diarrhée-vomissements ou orientés suite à un examen néonatal. En l'absence de dépistage néonatal, le diagnostic est souvent posé lors de complications métaboliques aiguës, un stade où le pronostic vital est en danger, comme le montrent les décès néonatals dans la fratrie des enfants concernés. Cela souligne l'importance d'un diagnostic précoce, idéalement par dépistage

anténatal. Dans notre série, un dépistage effectué chez un enfant dont le frère est suivi pour HCS a révélé un syndrome de perte de sel chez ce patient, qui a pu être mis sous traitement.

Une étude africaine de 2022 sur les ADS menée par Sebastian Ekenze a comparé les cas pris en charge de 2011 à 2020 avec ceux de la période 2001–2010, révélant une tendance à une présentation plus précoce (29)

Dans notre contexte, la cohabitation d'un service de néonatalogie, d'endocrinologie pédiatrique et d'un service de chirurgie pédiatrique expérimenté permet une exploration rapide et favorise ainsi l'évocation rapide du diagnostic.

**Tableau XXIV : L'âge moyen du diagnostic en comparaison avec la littérature**

Série	Age moyen du diagnostic
ERDOGAN et al (32) 2012	6,5 ans
JAOUAD (34) 2015	14 ans
GANIE et al (28) 2017	10 mois
<b>NOTRE SERIE</b> 2024	<b>27 mois</b>

**Tableau XXV : L'âge moyen du diagnostic en comparaison avec la littérature selon les groupes**

Auteur	46XX DSD	46XY DSD	Anomalies gonosomique
MBAYE (12) 2019	19 mois	39 mois	Après 2ans
AGUIAR-MARTINEZ et al (35) 1990	-	Avant 1 an chez 100% de patients	-
<b>NOTRE SERIE</b> 2024	<b>13 mois</b>	<b>36 mois</b>	<b>Après 1 ans</b>

Dans notre série, le diagnostic est posé plus précocement dans les différents groupes par rapport à d'autres études, en particulier pour le groupe 46XX DSD. Cela peut s'expliquer par le fait qu'il représente 55 % des cas, avec une majorité diagnostiquée HCS. Ces patients se présentent généralement en urgence en raison d'une perte de sel sur diarrhée-vomissements.

## 2.2. Le sexe d'état civil :

Dans notre série, le sexe masculin était majoritaire, représentant 59 % des cas, en accord avec les proportions trouvées par MBAYE(12). Cette tendance pourrait s'expliquer par le fait qu'en l'absence de diagnostic néonatal, le sexe est déclaré en fonction de l'aspect des organes génitaux externes. En cas d'ambiguïté, cet aspect oriente souvent vers une apparence masculine. Cependant, EKENZE a observé une proportion légèrement plus élevée de déclarations féminines, avec 52,5 % de patients déclarés comme féminins (29).

Nous avons retrouvé une corrélation entre sexe d'état civil et sexe génétique avec un P-value significatif ( $P=0,012$ ) et avec une concordance modérée. Ainsi, il existe des cas où le changement du sexe s'impose, ce qui peut entraîner des conséquences lourdes pour l'enfant ainsi que pour sa famille. Cela souligne l'importance de différer la déclaration du sexe de l'enfant dès qu'un doute existe.

**Tableau XXVI: Le sexe d'élevage en comparaison avec la littérature**

Auteur	Sexe d'élevage		
	MASCULIN	FEMININ	INDETERMINE
MBAYE (12) 2019	56,4%	33,8%	9,8%
EKENZE et al (29) 2022	45,1 %	52,5%	-
NOTRE SERIE 2024	59%	38%	3%

Pour le groupe 46XX DSD, le sexe d'élevage était féminin dans seulement 54 % des cas, une proportion inférieure à celle rapportée dans les autres séries. Cela peut s'expliquer par le fait que la majorité des cas diagnostiqués sont des HCS, où la virilisation des organes génitaux externes est généralement la règle.

**Tableau XXVII: Le sexe d'élevage en comparaison avec la littérature selon les groupes**

Série	46XX DSD		46XY DSD		Anomalies gonosomiques	
	M	F	M	F	M	F
SMITI (15) 2016	34%	66%	80%	20%	-	-
MBAYE (12) 2019	-	81%	90%	10%	-	-
<b>NOTRE SERIE 2024</b>	<b>41%</b>	<b>54%</b>	<b>77%</b>	<b>23%</b>	<b>100%</b>	<b>0</b>

**2.3. L'origine géographique :**

Dans notre série, 61 % des patients provenaient de la région de Marrakech-Safi. Cela s'explique par la localisation de l'étude à Marrakech et les difficultés d'accessibilité qui ont dissuadé de nombreux malades de se déplacer. Toutefois, il est important de noter que 39 % de nos patients venaient d'autres régions (Drâa-Tafilalet, Béni Mellal-Khénifra, Souss-Massa, et la région du Sud ..). Ce phénomène s'explique également par le fait que les structures de référence pour toute cette zone sont concentrées dans la région de Marrakech, représentant une proportion significative et soulignant le problème de la centralisation des centres de prise en charge des anomalies de la différenciation sexuelle. Cette situation contribue aux retards diagnostiques et limite l'accessibilité aux soins adaptés.

**2.4. La consanguinité :**

La consanguinité parentale était présente dans 44 % des cas, avec une majorité de liens de premier degré, ce qui suggère une possible association entre la consanguinité et la survenue de ces pathologies. Des résultats similaires ont été rapportés par ERDOGAN en Turquie (32) , ZIDOUNE (36) et FEDALA en Algérie (37), avec des taux de consanguinité respectifs de 43 % , 36% et 40 %. Il a été démontré qu'il existe un lien significatif entre la consanguinité parentale et l'hyperplasie congénitale des surrénales (37). Ces proportions, non négligeables, soulignent l'importance de la consanguinité dans le conseil génétique.

Dans notre étude, la consanguinité était plus fréquente chez les patients atteints d'HCS, avec un P-value significatif ( $P = 0,024$ ), confirmant la corrélation entre la consanguinité et l'hyperplasie congénitale des surrénales.

**Tableau XXVIII: La consanguinité en comparaison avec la littérature**

Série	Pourcentage de consanguinité
FEDALA et al (37) 2013	40%
ERDOGAN et al (32) 2022	43%
ZIDOUNE et al (36) 2022	36 %
<b>NOTRE SERIE 2024</b>	<b>44%</b>

**Tableau XXIX : La consanguinité en comparaison avec la littérature selon les groupes**

Série	Consanguinité		
	46XX DSD	46XY DSD	ANOMALIES GONOSOMIQUE
SMITI (15) 2016	75%	27%	-
<b>NOTRE SERIE 2024</b>	<b>69%</b>	<b>26%</b>	<b>33%</b>

Nos patients présentent un taux élevé de consanguinité, similaire aux autres séries, en particulier pour le groupe 46XX DSD. Cela soutient la théorie reliant la consanguinité à l' HCS, d'autant plus que 88 % de nos patients 46XX DSD sont atteints d'HCS.

## **IV. Etude clinique et paraclinique**

### **1. Circonstances de découverte :**

#### **1.1. En anténatal :**

La détection prénatale des ADS se fait généralement par échographie dès le 3ème mois ou par analyse caryotypique invasive dès la 10ème semaine via amniocentèse et prélèvement de villosités choriales.

Récemment, des ADS suspectées ont également été découvertes grâce à des résultats obtenus par l'utilisation d'ADN libre circulant (cfDNA).

Le dépistage prénatal non invasif avec cfDNA est un développement récent qui détecte l'ADN fœtal dans le sérum maternel. son utilisation a été élargie pour inclure le dépistage des aneuploïdies des chromosomes sexuels par la détection de matériel du chromosome Y. Bien que cette technologie puisse également être utilisée pour détecter le sexe fœtal de manière non invasive , l'American College of Medical Geneticists' recommande que le sexe fœtal indiqué par

les tests cfDNA peut être incongru avec l'apparence génitale observée lors de l'échographie prénatale, un phénomène appelé « discordance génotype-phénotype ». Les causes possibles de cette discordance incluent: une erreur dans les résultats cfDNA concernant le sexe fœtal (par exemple, détection de matériel du chromosome Y dans le sang maternel en raison du décès d'un jumeau masculin), ou une ADS (par exemple, un caryotype 46, XY chez un patient avec des OGE typiquement féminine et un diagnostic de syndrome d'insensibilité totale aux androgènes).(38)

**1.2. A la naissance :**

- ❖ Toute déshydratation sévère non expliquée.
- ❖ Ambiguïté sexuelle :organes génitaux externes indéterminés cliniquement.
- ❖ Hypospadias avec et /ou micropénis et /ou anomalie scrotale et /ou cryptorchidie.
- ❖ Une anomalie testiculaire (Cryptorchidie bilatérale avec testicules non palpés ou ectopie testiculaire.
- ❖ Hypertrophie clitoridienne chez un enfant de phénotype féminin.
- ❖ Un orifice vaginal non visible ou fusion postérieure des bourrelets génitaux (grandes lèvres).
- ❖ une hernie uni ou bilatérale chez une fille faisant suspecter la présence de testicules dans les grandes lèvres ou au niveau inguinal.

**1.3. A la puberté/âge adulte :**

- ❖ Infantilisme.
- ❖ Aménorrhée primaire.
- ❖ Infantilisme et hypertrophie clitoridienne.
- ❖ Puberté retardée et incomplète.
- ❖ Apparition d'une gynécomastie.
- ❖ Puberté dissociée du développement pubertaire des caractères sexuels secondaires (dépendant de la testostérone) à l'exception de la pilosité faciale qui dépend de la DHT .(39)

## **2. Examen clinique:**

### **2.1. Chez le nouveau-né et dans l'enfance :**

L'évaluation clinique d'un nouveau-né ou enfant présentant un développement génital atypique ou ambigu, commence par une anamnèse complète et un examen physique exhaustif.

Pour tous les patients, en particulier les nourrissons, une anamnèse pré-natale détaillée doit être recueillie. L'anamnèse médicale pour les enfants plus âgés comprend des questions concernant l'évolution du développement génital et pubertaire. La mère a-t-elle été exposée à d'éventuels facteurs tératogènes connus ? D'autres membres de la famille présentent-ils un développement génital atypique ? La notion de décès inexpliqués dans la famille ?

La recherche de la consanguinité est nécessaire. Un historique familial détaillé concernant la fertilité des grands-parents, des tantes et des oncles peut également être utile.

L'évaluation clinique d'un enfant présentant un développement génital atypique ou ambigu commence par un examen minutieux et organisé. Les signes vitaux doivent être évalués. Le visage, les membres et les doigts doivent être examinés pour détecter d'éventuelles anomalies dysmorphiques.

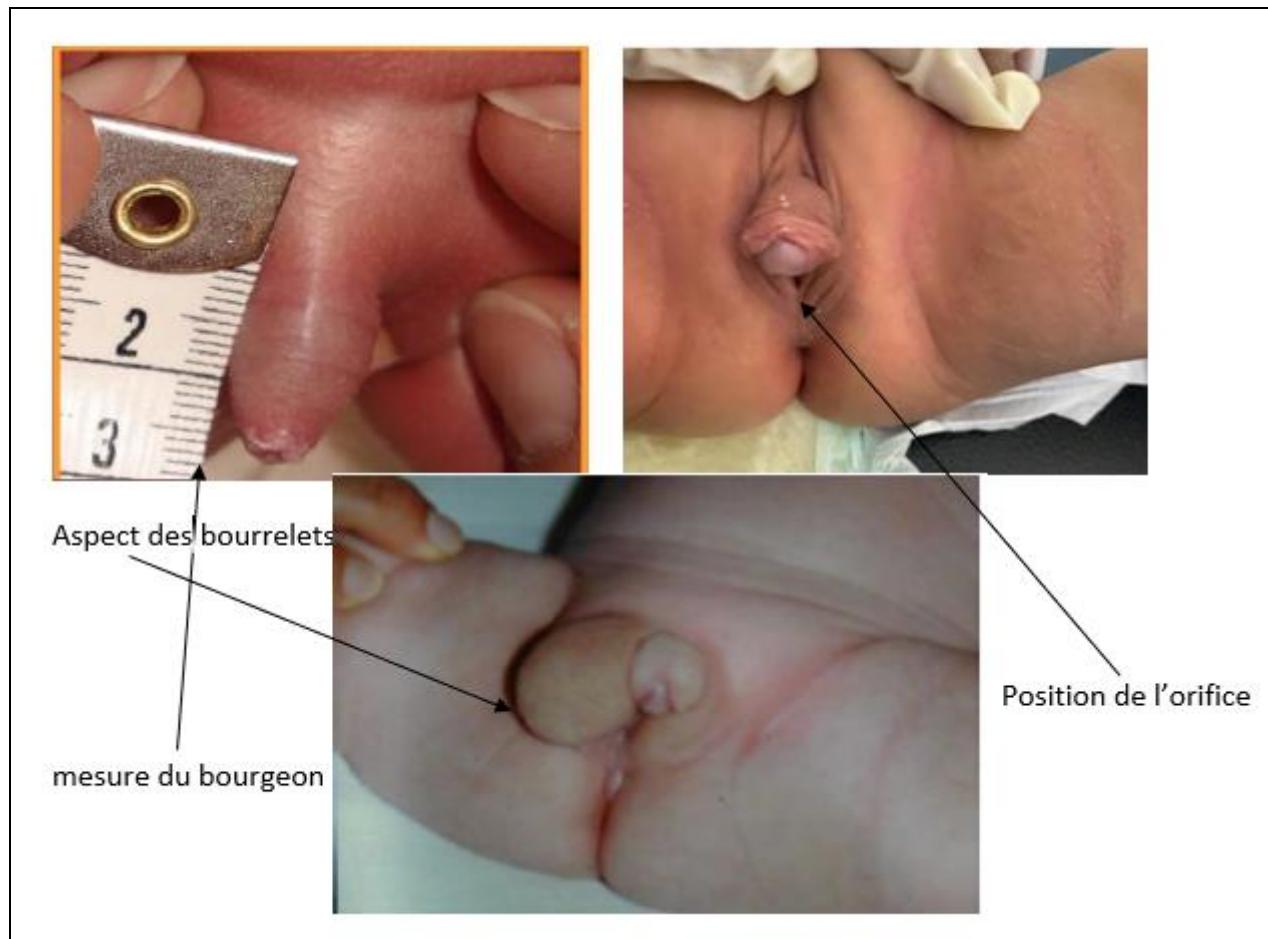
L'examen clinique initial repose aussi sur l'examen des organes génitaux externes:

- ❖ Du bourgeon génital (pénis chez le garçon, clitoris chez la fille) ;
- ❖ Des bourrelets génitaux (bourses et scrotum chez le garçon, grandes lèvres chez la fille) ;
- ❖ Du sinus uro-génital (fermé chez le garçon, ouvert chez la fille).

L'examen de ces trois composants, permet d'évoquer des organes génitaux indifférenciés.

Cet examen comporte également une observation pour déterminer si les structures génitales externes sont symétriques ou asymétriques. Il est important d'évaluer la pigmentation des lèvres et du scrotum. Un examen palpatoire soigneux est nécessaire pour établir la présence des gonades dans les plis labio-scrotaux ou la région inguinale.

La longueur, le diamètre et la courbure du bourgeon génital doivent être évalués, ainsi que la position de l'urètre, qui peut se trouver à son emplacement habituel sur le gland, le long du corps du pénis ou sur le périnée. Il est crucial de déterminer le nombre d'orifices urogénitaux. (39)



La notion de << distance anogénitale >> est considérée comme un indicateur lié aux perturbations endocriniennes, l'un des mécanismes pathogènes possibles des troubles de la reproduction masculine. Des études récentes ont mis en relation la distance anogénitale chez les garçons avec des anomalies testiculaires. L'hypospadias et la cryptorchidie peuvent être des manifestations du syndrome de dysgénésie testiculaire à la naissance. Ainsi, l'association entre hypospadias, cryptorchidie et la distance anogénitale courte a été prouvée. En effet, les garçons atteints d'hypospadias ou de cryptorchidie présentent une distance anogénitale plus courte .(40)

la stadiation de Prader chez les 46 XX et l'évaluation de la masculinisation par le score EMS chez les 46XY s'imposent aussi.

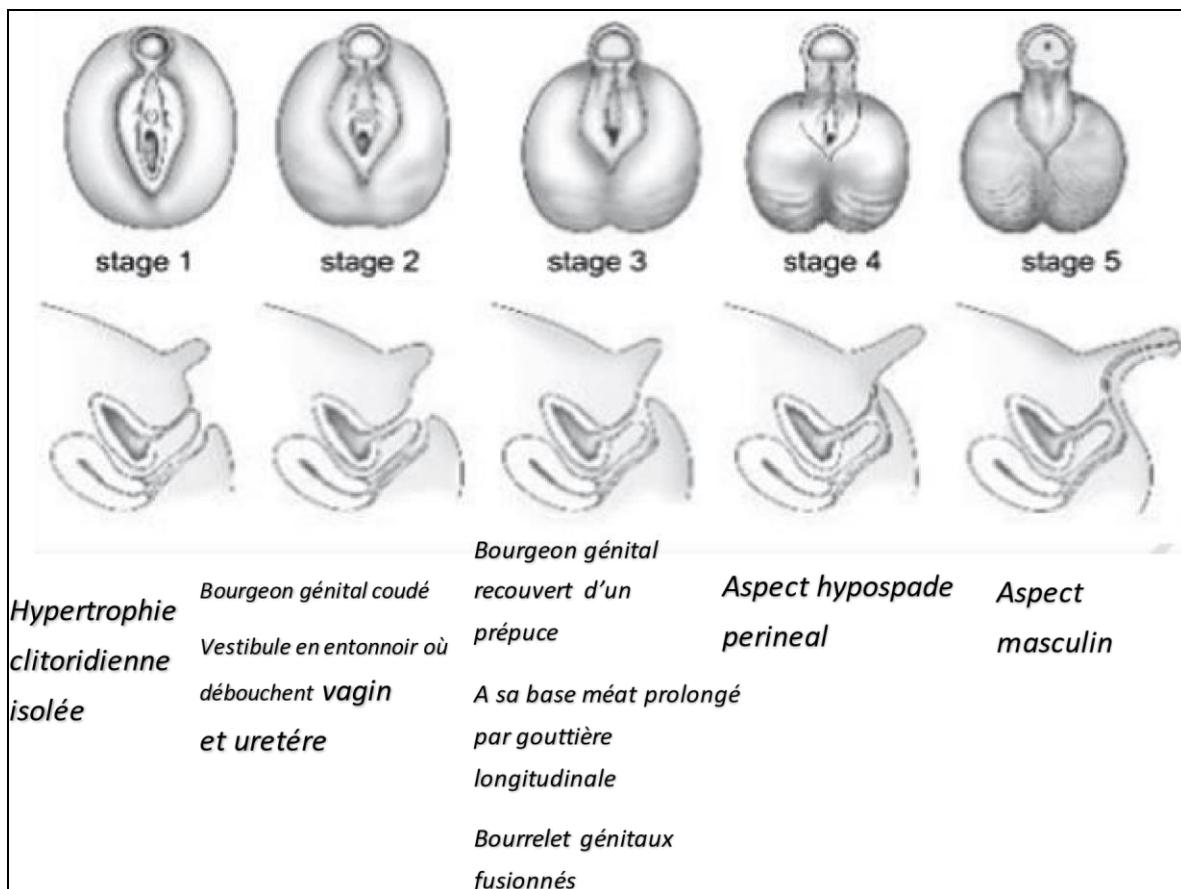


Figure 21: Score de Prader

	Y	N	Norm				
3							
2			Distal				
1			Mid	L/S	L/S	1.5	
0			Prox	Ing	Ing	1	
	N	Y		Abd	Abd	0.5	
	Scrotal Fusion	Micro Penis	Urethral Meatus	Abs	Abs	0	
				Right Gonad	Left Gonad		

Figure 22: EMS score (41)

## **2.2. Évaluation d'un adolescent :**

Au cours de l'adolescence, la présentation clinique des ADS se caractérise par :

### Chez les sujets de phénotype féminin :

- ❖ Infantilisme et aménorrhée primaire = syndrome de Turner, dysgénésies gonadiques pures, dysgénésies ovariennes, déficit en testostérone...
- ❖ Infantilisme et clitoromégalie = dysgénésies gonadiques pures...
- ❖ Pseudo puberté hétérosexuelle = patients 46,XX DSD.
- ❖ Puberté retardée et incomplète = certaines dysgénésies ovariennes.
- ❖ Apparition d'une gynécomastie = patients 46,XY DSD avec anomalies de la biosynthèse ou de l'action des androgènes.

### Chez les sujets de phénotype masculin :

- ❖ Infantilisme = certaines dysgénésies testiculaires , syndrome de Klinefelter.
- ❖ Puberté retardée et incomplète = certaines dysgénésies testiculaires, syndrome de Klinefelter, patients 46,XY DSD avec des organes génitaux internes de type féminin .
- ❖ Apparition d'une gynécomastie = syndrome de klinefelter.
- ❖ Puberté dissociée : développement pubertaire des caractères sexuels secondaires (dépendant de la testostérone) à l'exception de la pilosité faciale (dépendant de la DHT) = déficit en 5α-réductase.(15)

Un examen physique complet, comprenant les mesures de la pression artérielle et une évaluation des caractéristiques dysmorphiques s'impose toujours.

Les caractéristiques sexuelles secondaires, y compris la présence ou l'absence de développement mammaire, l'ampleur des poils sexuels, la symétrie des structures génitales externes et la taille/développement du clitoris/pénis, La palpation des plis labio-scrotaux et des régions inguinales doivent être évaluées.(39)

- Sur le plan clinique, la DHA était présente chez 36 % des individus classés 46XX DSD dans notre série, contre 50 % dans celle de SMITI (15). Cela peut être expliqué par les taux élevés d'HCS. Ce qui souligne l'importance d'explorer toute DHA inexpliquée chez le nouveau-né. La dysmorphie a été retrouvée chez 4,6 % de nos patients, ce qui ne concorde pas avec les résultats de GANIE (14 %) (28). Les stades 3 et 4 de Prader étaient majoritaires chez ce groupe 46XX, en accord avec les résultats de MBAYE (12) et de GANIE (28).
- Par ailleurs, une hypertrophie clitoridienne était présente chez 86 % des patients atteints d'ADS 46XX, indépendamment du degré de virilisation selon Prader, tandis que MBAYE avait observé une proportion de 100 % d'hypertrophie clitoridienne dans sa série (12). Une hypertrophie clitoridienne peut masquer une ambiguïté sexuelle, il est donc essentiel de la considérer lors de l'examen systématique des nouveau-nés.
- Chez les individus de caryotype XY de notre série, l'hypospadias était l'anomalie la plus fréquente (61 %), suivi du micropénis (55 %), résultats similaires à ceux de MBAYE (12). Un unique orifice était présent dans 87 % des cas, et les bourrelets étaient de type masculin dans 92 % des cas, une proportion supérieure à celle trouvée par ABBADI (67 %) (42). Dans notre étude, la présence d'une gonade cliniquement palpable était fortement corrélée à un caryotype XY ( $p$ -value < 0,001), ce qui concorde avec l'observation de MBAYE (12), pour qui une gonade palpable est presque toujours un testicule, orientant ainsi le diagnostic vers un individu 46XY hypo-masculinisé.
- Le score de masculinisation externe a été utilisé pour évaluer le degré de masculinisation des organes génitaux externes chez les patients de phénotype masculin. Révélant une valeur inférieure à 12 chez tous nos patients, avec une moyenne de 7 (identique à celle trouvée par GANIE (28), témoignant d'une hypomasculinisation. Ce score, tout comme la classification de Prader pour les ADS 46XX, est recommandé pour les ADS 46XY, et tout score inférieur à 12 nécessite une exploration approfondie.

**Tableau XXX :Résultats de l'examen clinique en comparaison avec la littérature**

Examen clinique	Série				
	GANIE et al (28) 2017	ABBAD(42) 2000	MBAYE(12) 2019	SMITI(15) 2016	Notre série 2024
DHA chez les 46XX DSD	-	-	-	50%	36%
Dysmorphie	14%	-	-	-	11%
Clitoromégalie chez les 46XX DSD	-	-	100%	-	86%
Stade de Prader dominant	3 et 4	-	3 et 4	-	3 et 4
Bourrelets de type masculin	-	67%	-	-	92%
EMS score	<12	-	-	-	<12

### **3. Examens paracliniques:**

Le bilan de première ligne comprend la mesure de la 17-hydroxyprogesterone, des électrolytes sanguins, la détermination de l'AMH, ainsi qu'une étude cytogénétique (caryotype) et une échographie abdominale à la recherche de structures müllériennes. Des tests supplémentaires dépendront des résultats des tests initiaux pour orienter la suspicion diagnostique, y compris les gonadotrophines. (6)

#### **3.1. Bilan biologique :**

##### **a. Ionogramme sanguin et urinaire:**

Il permet de s'orienter vers une HCS type déficit en 21 hydroxylase avec un syndrome de perte de sel : on note une hyponatrémie avec hypernatrurièse et une hyperkaliémie généralement associée,(37) qui peut être masquée par les vomissements.

L'hypoglycémie et les désordres hydroélectrolytiques secondaires à la déshydratation comme l'hyperazotémie et l'acidose métabolique peuvent être présents.

A noter que dans la forme de HCS avec perte de sel, les électrolytes sériques ne deviennent généralement anormaux qu'à partir du quatrième jour de vie.(43)

Dans notre étude, une hyponatrémie a été retrouvée chez 13 sur 86 patients présentant un syndrome de perte de sel, associée à une hyperkaliémie dans 8 cas. En comparaison, El Hizazi a rapporté une hyponatrémie associée à une hyperkaliémie chez 14 patients sur 19 de son étude sur les HCS. (44) Dans la série d'ERDOGAN (32), l'ionogramme était perturbé chez 10 patients, tandis que SMITI (15) a observé seulement 5 cas d'hyponatrémie et 3 cas d'hyperkaliémie, ce qui peut s'expliquer par le nombre inférieur de cas d'HCS dans sa série. Ces résultats soulignent l'importance de l'ionogramme pour confirmer le diagnostic d'HCS et pour assurer une prise en charge adéquate des patients.

##### **b. Explorations hormonales :**

Elles doivent être guidées par la présentation clinique et en fonction de l'étiologie suspectée.

Dans les anomalies 46,XX DSD, le diagnostic doit être obtenu très rapidement à cause du risque associé de l'insuffisance surrénalienne due à ces enzymopathies .

Le diagnostic des anomalies 46,XY DSD est plus délicat mais ne requiert pas le même niveau d'urgence.

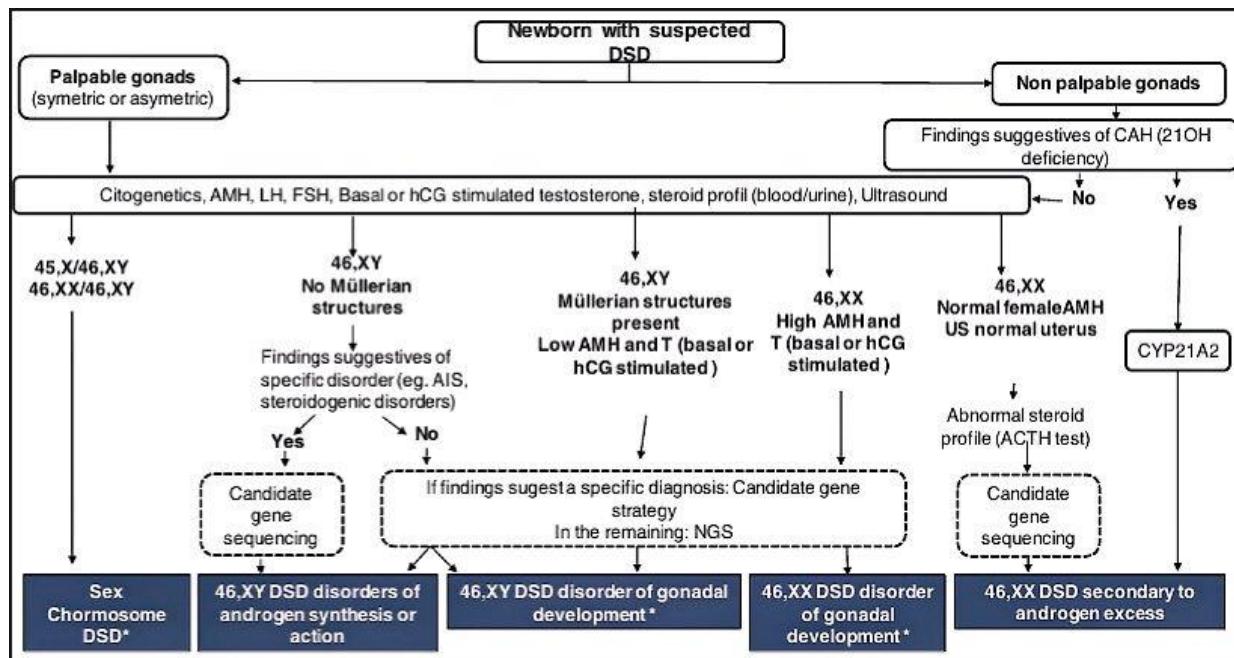
La demande d'examens biologiques ne peut être standardisée en raison de la grande diversité des troubles.(15) Ainsi le bilan hormonal peut comporter entre autre :

En absence de gonades palpables :

- ❖ La 17 hydroxy progesterone
- ❖ Le cortisol
- ❖ L'ACTH
- ❖ Le dosage de l'activité de la rénine plasmatique
- ❖ Le pregnatriol(dans les urines)

A la présence des gonades palpables :

- ❖ Le taux de testostérone et ses dérivés
- ❖ AMH
- ❖ Test à HCG
- ❖ La FSH et la LH.
- ❖ 17 Hydroxystéroïde(dans les urines)
- ❖ 17 Cétostéroïde(dans les urines)



**Figure 23:** Un algorithme diagnostique pour un nouveau-né suspecté de présenter une ADS

Dans notre série, la 17OHP a été dosée chez tous les patients classés 46XX DSD, et elle s'est révélée élevée chez 88 % d'entre eux. La testostérone a été dosée chez tous les patients 46XY DSD, elle était basse chez 35 % de nos patients, tandis que l'AMH était basse chez 20 % (dosée initialement chez 81 %). Ces valeurs peuvent être expliquées par la présence non négligeable de la dysgénésie gonadique et du syndrome de régression testiculaire dans notre série. Ces résultats soulignent l'importance du dosage de la 17OH-progestérone pour confirmer le diagnostic d'HCS, ainsi que le rôle du dosage de la testostérone et de l'AMH dans l'orientation diagnostique des anomalies 46XY DSD

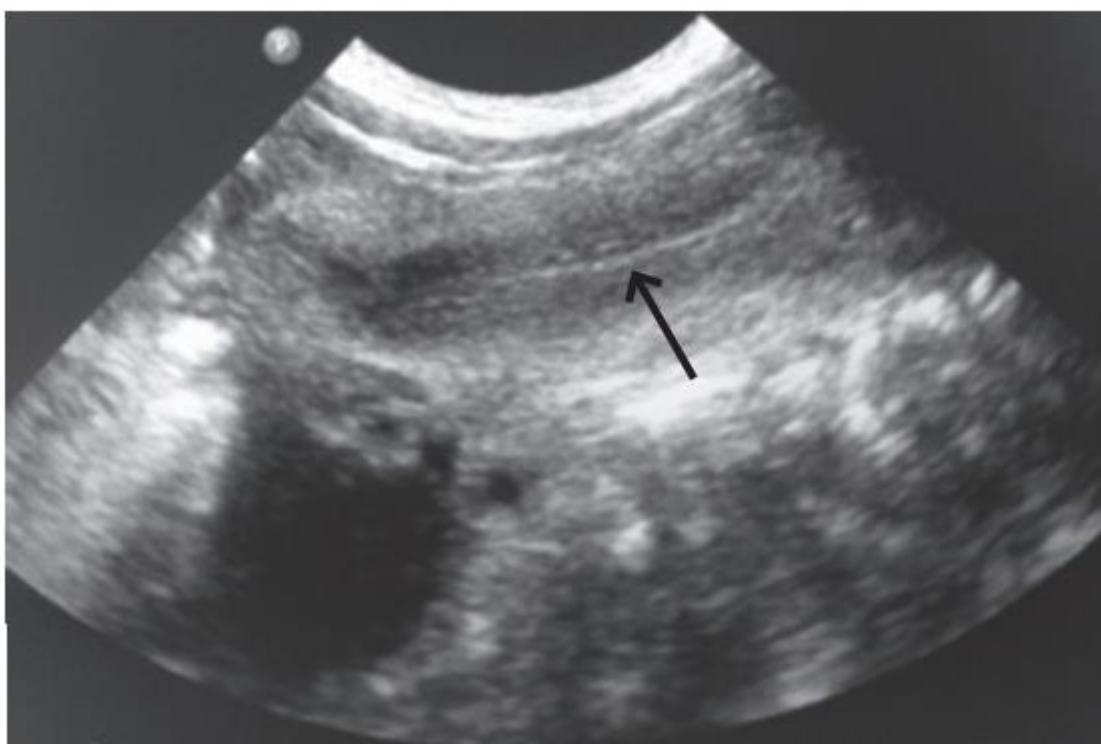
### 3.2. Explorations morphologiques :

L'échographie pelvienne est un examen simple et anodin, mais opérateur dépendant.

Les études échographiques peuvent détecter la présence d'un utérus, déterminer sa structure et les dérivés mullerienne. Les ovaires sont souvent trop petits pour être visualisés avec précision à l'échographie. L'absence de visualisation de ces derniers ne signifie pas leur absence.

Tandis qu'elle joue un rôle essentiel dans le dépistage des anomalies rénales et surrénauliennes.(10)

Elle permet aussi de repérer des gonades non détectés à l'examen clinique.



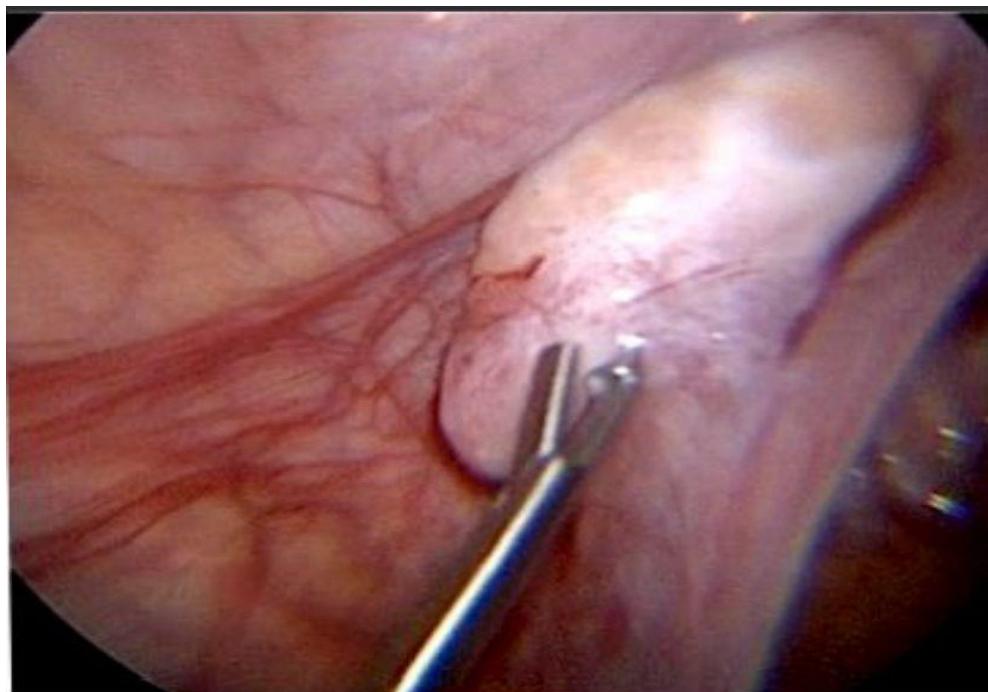
**Figure 24:** Échographie pelvienne montrant une différenciation normale des organes génitaux internes avec visualisation d'un utérus (45)

Autres éléments du bilan morphologique :

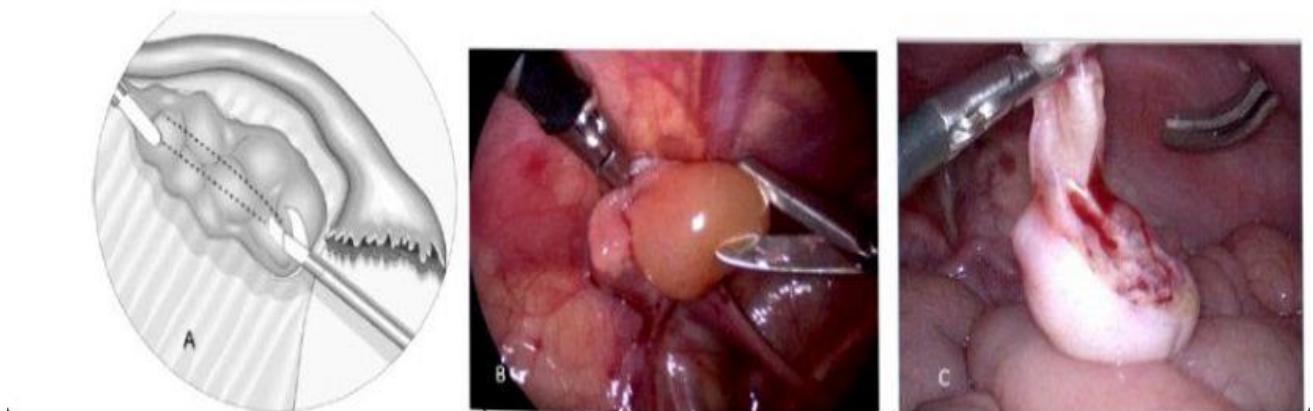
**L'imagerie par résonnance magnétique** peut fournir des informations plus complètes sur les structures anatomiques du fait de son caractère multi-planaire et de sa meilleure caractérisation tissulaire . En cas de gonades non palpées, sa sensibilité est identique à l'échographie pour les localisations pelviennes mais plus précise pour les localisations abdominales . Toutefois, l'intérêt pratique est limité car la laparoscopie qui offre l'avantage d'associer la mise en évidence du testicule au geste chirurgical d'exérèse ou d'abaissement testiculaire. De même, les bandelettes ovariennes (streak gonads) sont difficiles à détecter par toutes les techniques d'imagerie, incluant l'IRM et sont facilement identifiées par coelioscopie. En pondération T2, elles peuvent contenir des stries en hyposignal. En cas de foyers en hypersignal, une transformation maligne peut être évoquée.(46)

**Une exploration chirurgicale (coelio-chirurgie)** peut être nécessaire dans les premiers jours de vie afin de mieux définir l'anatomie interne, d'apprécier la nature et le volume des gonades et de les biopsier, afin de préciser leur type anatomopathologique . La laparoscopie est la procédure de choix pour effectuer une biopsie gonadique ou une résection d'une gonade intra-abdominale.

**Biopsie** : la plupart des biopsies sont réalisées chez les nouveau-nés ou les nourrissons. Un port de 3 ou 4 mm est introduit pour la lentille, associé à deux autres ports de 3 mm, des incisions de stab ou une aiguille de 1,8 mm avec des capacités de prise (aiguille Berchi, Fig 25). Un détail technique important est de réaliser la biopsie selon l'axe longitudinal de la gonade pour garantir un échantillon représentatif (Fig 26 A-C). Dans le cas de gonades macroscopiquement hétérogènes, des échantillons provenant de différentes zones doivent être envisagés. Lorsque cela est indiqué, les gonades doivent être retirées avec le péritoine environnant, en tenant compte du risque de gonadoblastome in situ.(47)



**Figure 25:**Vue laparoscopique d'une aiguille de 1,8 mm avec des capacités de prise (aiguille Berchi) utilisée comme instrument de la main gauche. Une alternative technique pour réduire le nombre de ports lors d'une biopsie gonadique. (47)



**Figure 26:**Détails techniques pour effectuer la biopsie le long de l'axe longitudinal de la gonade afin d'assurer un échantillon représentatif. (A) Illustration. (B) Vue laparoscopique d'instruments de 3 mm dans une gonade hétérogène. On remarque la manœuvre pour exposer l'extrémité polaire pour la biopsie. (C) Vue laparoscopique d'une biopsie dans une autre gonade. Il est important de noter qu'il faut préserver suffisamment de tissu gonadique. (47)

Dans notre étude, 76 % des patients ont bénéficié d'une échographie abdomino-pelvienne, contre 82 % dans la série de MBAYE(12). Bien que cet examen soit accessible dans nos contextes d'exercice, ces résultats restent parfois inconcluants. Néanmoins, il est important de souligner que les résultats du caryotype et de l'échographie étaient toujours concordants dans notre série ( $p$ -value <0,001). Cela confirme que l'échographie abdomino-pelvienne reste un outil diagnostique de valeur dans l'exploration des ADS.

En l'absence de caryotype, certains signes échographiques peuvent fortement orienter le diagnostic vers un sexe masculin, notamment la présence d'une gonade palpable, un orifice unique et un sexe échographique de type masculin. Bien que ces critères ne soient pas déterminants à eux seuls, ils constituent des éléments précieux pour orienter le diagnostic.

Par ailleurs, six patients de notre série ont bénéficié d'une cœlioscopie, chiffre similaire à celui observé dans la série de SMITI (15). Dans trois de ces cas, une biopsie a été réalisée. La cœlioscopie s'est révélée d'un grand intérêt, permettant non seulement de confirmer le diagnostic mais aussi de pratiquer des biopsies pour une analyse plus précise des gonades. Cependant, cet examen reste rarement effectué dans notre pratique courante en raison de son coût et de la logistique qu'il implique. En comparaison, bien que l'échographie soit un outil utile, elle n'est pas toujours concluante, en particulier dans les formes atypiques des ADS.

### **3.3. Explorations cytogénétiques :**

#### **Le gène SRY:**

Il permet une orientation rapide du sexe avant la disponibilité du caryotype.

#### **Le caryotype :**

Le caryotype permet de préciser la formule et la morphologie des chromosomes. Il est réalisé sur une culture de lymphocytes sanguins de fibroblastes ou de tissu gonadique et également sur les villosités choriales et dans le liquide amniotique

### **chromatine sexuelle :**

Est un composant du noyau des cellules, présent chez les femelles de mammifères. Elle est utile et rapide mais reste insuffisante pour poser le diagnostic d'une anomalie de la différenciation sexuelle.

Le caryotype sanguin a été réalisé dans 88 % des cas, ce qui est globalement conforme aux recommandations actuelles, qui classent les anomalies de la différenciation sexuelle en fonction de cet examen. Le reste des cas concernait principalement des situations d'HGS diagnostiquées suite à un bilan biologique d'urgence. La plupart de ces patients ont été perdus de vue sans que les résultats du caryotype ne soient rendus. À titre de comparaison, 92 % des patients dans la série de MBAYE (12) et 93,4 % dans celle de MOHAMED AHMED ABDULLAH (48) ont bénéficié de cet examen. Cependant, son accessibilité reste limitée dans notre contexte en raison de son coût et de la disponibilité encore insuffisante des structures capables de le réaliser. Il est donc crucial d'améliorer sa disponibilité dans les structures de santé et de mettre en place des politiques visant à le rendre plus accessible financièrement.

Le gène SRY, comme l'a montré MBACKE, pourrait constituer une alternative, car sa présence est corrélée à l'existence d'un chromosome Y (49). L'intérêt du caryotype pour l'orientation étiologique et pour définir la conduite à tenir reste évident. Cependant, face aux limitations d'accès aux explorations génétiques, la question se pose : en l'absence de possibilités d'exploration génétique, la présence ou l'absence d'une gonade cliniquement palpable ne pourrait-elle pas suffire à orienter le diagnostic étiologique ? Nous avons trouvé un P-value inférieur à 0,001, indiquant une forte corrélation entre la palpation des gonades et les résultats du caryotype. Ainsi, on peut répondre affirmativement à cette question, bien que quelques réserves demeurent.

**Tableau XXXI:La réalisation des examen paracliniques**

Examen paraclinique	Série		
	MBAYE(12) 2019	ABDULLAH et all (48) 2012	NOTRE SERIE 2024
Patients ayant bénéficié d'un caryotype	92 %	93,4 %	<b>88%</b>
Patients ayant bénéficié d'une échographie abdominopelvienne	82%	-	<b>76%</b>

## V. ETIOLOGIES :

### 1. Les anomalies 46,XX DSD :

**Hyperandrogénie :** l'excès des androgènes est responsable d'une virilisation des OGE, avec des anomalies de morphogénèse et de différenciation des gonades.

#### 1.1. L'hyperandrogénie d'origine fœtale (Hyperplasie congénitale des surrénales) :

Il s'agit d'un bloc enzymatique sur la voix de la biosynthèse du cortisol. Il en existe plusieurs types selon l'enzyme déficient. L'absence d'une de ces enzymes aboutit à l'insuffisance à la fois en glucocorticoïdes, en aldostérone et à une hyperproduction des androgènes, responsable d'une virilisation d'intensité variable du fœtus de sexe féminin. Le bloc enzymatique peut se situer à différents niveaux déterminant plusieurs formes de la maladie :

##### a. **Déficit en 21 hydroxylase :**

La déficience en enzyme 21-hydroxylase (codée par le gène CYP21A2) entraîne une altération de la biosynthèse stéroïdienne (glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes), provoquant une insuffisance surrénalienne. Sous stimulation intense par l'ACTH, les précurseurs stéroïdiens sont redirigés vers la zone réticulée, entraînant une virilisation des organes génitaux externes féminins pendant la vie fœtale dans la forme classique.

Les structures internes restent féminines en l'absence de tissu testiculaire pour produire l'AMH. La variabilité phénotypique dépend de la fonction résiduelle de l'enzyme, avec des crises de perte de sel en cas de déficience sévère .(1)

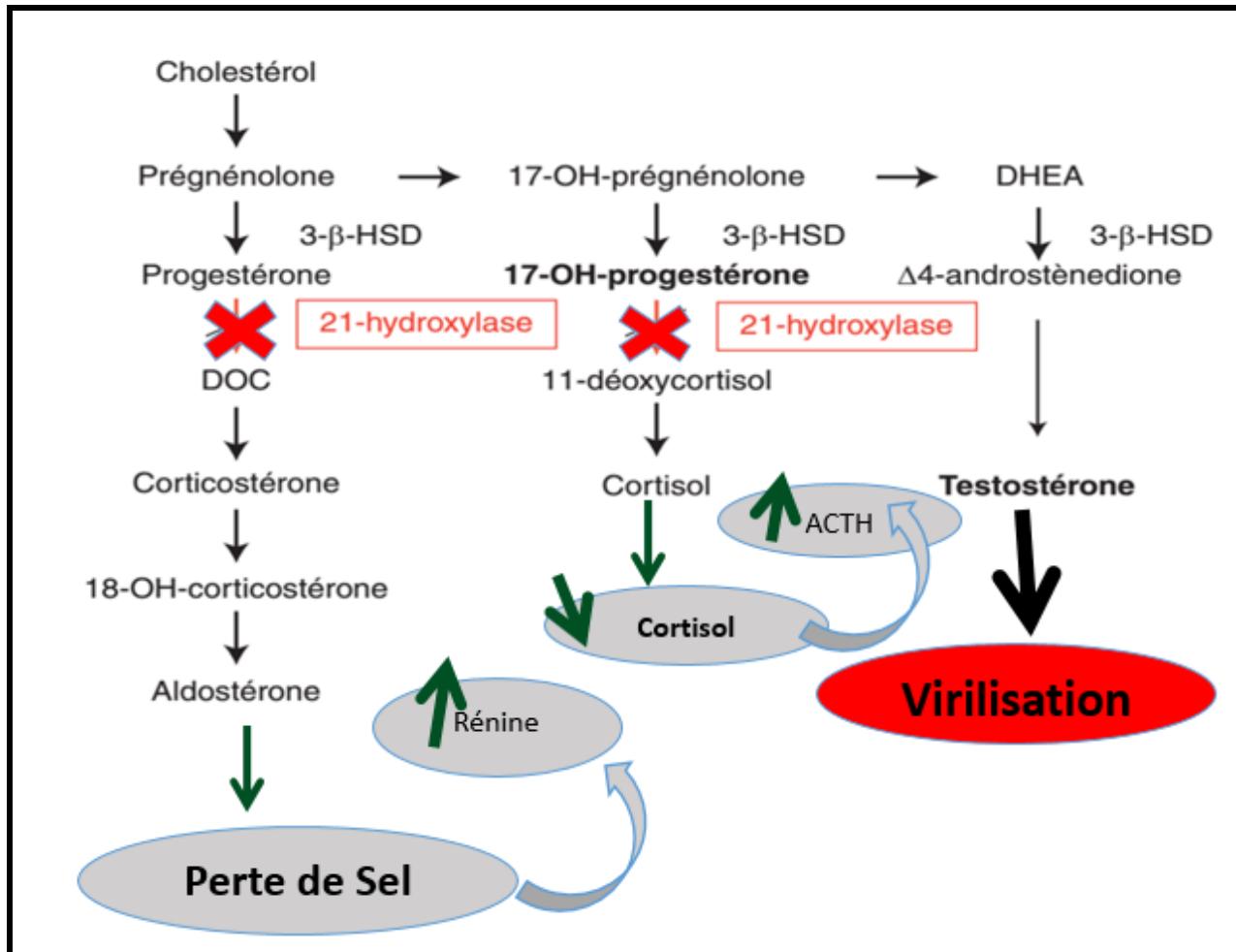


Figure 27: Physiologie de Déficit en 21 hydroxylase (50)

Le diagnostic génétique de cette affection est rendu difficile par la grande hétérogénéité génétique de la région 6p21.3 qui contient le gène CYP21A2. Actuellement plus de 200 mutations du gène CYP21A2 ont déjà été rapportées, mais une dizaine de mutations est responsable de plus de 90 % des cas d'HCS. Les techniques de séquençage de nouvelle génération ont permis de faciliter le diagnostic génétique.

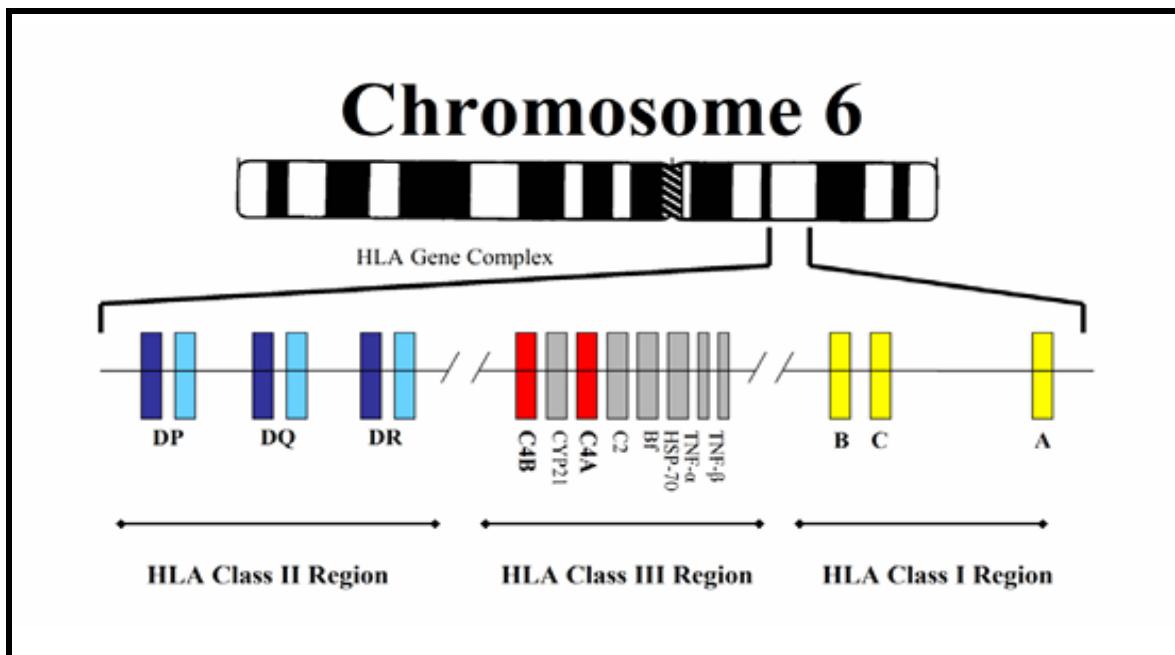
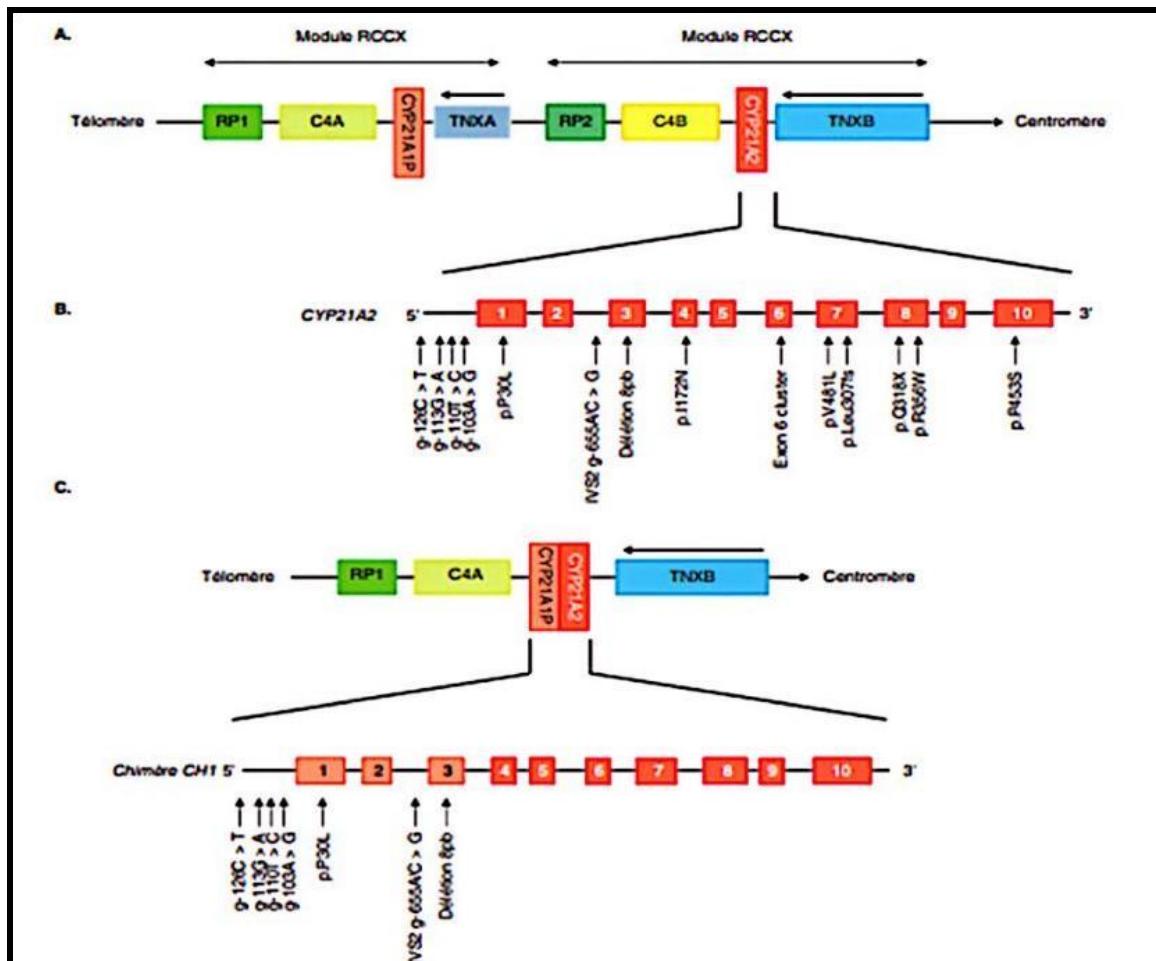


Figure 28:Carte génétique du bras court du chromosome 6



**Figure 29: Mécanismes génétiques de l'HCS par déficit en 21-OH (45)**

A : Région 6p21.3 avec organisation bimodulaire. Le premier module RCCX (RP1, C4A, CYP21A1P, TNXA) et le second module (RP2, C4B, CYP21A2, TNXB) sont organisés en tandem, en lien avec une duplication ancestrale du locus.

B : Gène CYP21A2, constitue de 10 exons et 9 introns. Les 14 mutations les plus fréquentes, dont le mécanisme est une micro conversion avec le pseudo gène CYP21A1P, sont représentées

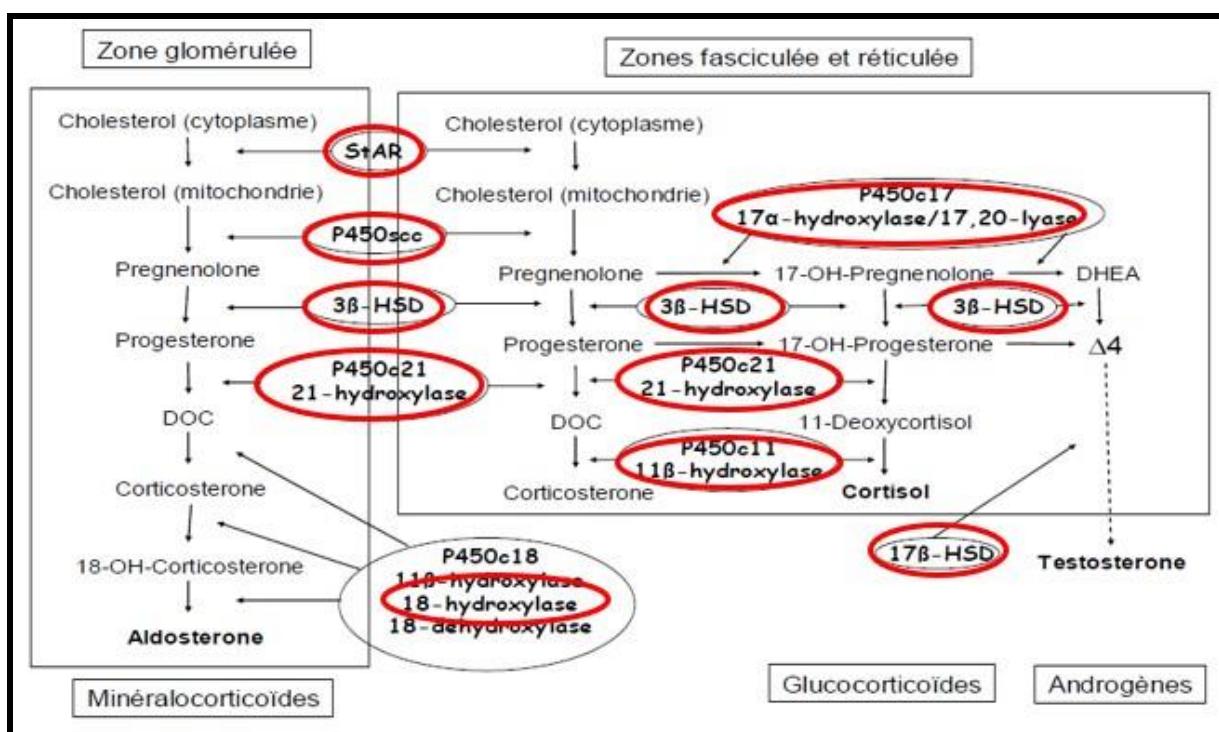
C : Grande délétion dans la région 6p21.3 secondaire à une recombinaison inégale entraînant la formation d'un gène chimérique CYP21A1P/CYP21A2.

**b. Déficit en  $11\beta$  hydroxylase :**

La déficience en  $11\beta$  hydroxylase, se manifeste de manière similaire avec des organes génitaux externes virilisés, des structures müllériennes normales et des ovaires, mais sans perte de sel, entraînant une hypertension due à une activité minéralocorticoïde excessive.(1)

**c. Déficit en  $3\beta$  hydroxystéroïde déshydrogénases :**

Le déficit en  $3\beta$ éta Hydroxystéroïde Déshydrogénase ( $3\beta$  HSD) est une forme rare d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS). Cette entité est caractérisée par la présence; à des degrés variables; d'un syndrome de perte de sel, d'une virilisation incomplète des garçons, et d'une virilisation à minima ou des organes génitaux externes normaux chez les filles .(51)



**Figure 30:** La synthèse des stéroïdes au sein du cortex surrénalien (d'après Forest 2005)

Déficit	21-hydroxylase	11-hydroxylase	17-hydroxylase	3-β-HSD	StAR	POR
Gène	CYP21	CYP11B1	CYP17	HSD3B2	StAR	P450 oxydoréductase
Incidence	1/15 000	1/200 000	Rare	Rare	Rare	Rare
OGE	Ambigus chez la fille	Ambigus chez la fille	Ambigus chez le garçon Pas de puberté chez la fille	Ambigus chez le garçon et la fille	Ambigus chez le garçon Pas de puberté chez la fille	Ambigus chez le garçon et la fille
Insuffisance surrénale aiguë	Oui	Rare	Non	Oui	Oui	Non
PA	↓	↑	↑	↓	↓	N
Hormones :						
- GC	↓	↓	Corticostérone N	↓	↓	↓
- MC	↓	↑	↑	↓	↓	N
- androgènes	↑	↑	↓	↓ chez le garçon ↑ chez la fille	↓	↓ chez le garçon ↑ chez la fille
Stéroïdes augmentés	17-OHP	DOC, 11-désoxcortisol	DOC, corticostérone	DHEA, 17Δ5-hydroxy- prénolone	Aucun	17-OHP Progesterone Prénolone

**Figure 31:**Clinique et biologie des principaux déficits enzymatiques responsables d'une HCS (50)

### 1.2. L'excès d'androgènes d'origine fœto-placentaire :

Le déficit en aromatase est responsable d'une hyperandrogénie d'origine fœtoplacentaire. En effet, cette enzyme permet la transformation des androgènes en estrogènes. Il s'agit d'une pathologie autosomique récessive. La grossesse est marquée par des signes de virilisation maternelle apparus après le 2ème trimestre associés à des taux élevés d'androgènes. Ces anomalies disparaissent chez la mère très rapidement après l'accouchement. Chez l'enfant, on note la persistance de taux élevés d'androgènes avec des taux bas d'estrogènes. En période néonatale, il faut penser à ce diagnostic en cas de XX DDS avec 17-OHP normale, composé S normal, absence de perte de sel et virilisation maternelle. La puberté est marquée par l'absence de signes de féminisation spontanés et l'apparition progressive de signes de virilisation. (3)

### **1.3. L'excès d'androgènes d'origine maternelle :**

L'hyperandrogénie peut être d'origine maternelle. Toute cause d'hyperandrogénie maternelle, qu'elle soit endogène (lutéome gravidique, tumeur ovarienne ou surrénalienne sécrétante, HCS non traitée, syndrome de Cushing...) ou exogène (androgènes de synthèse, certains progestatifs...), peut entraîner une virilisation du fœtus féminin. Celle-ci est cependant souvent modérée en raison de l'activité aromatase placentaire qui convertit les androgènes maternels en estrogènes.(3)

### **1.4. Les anomalies du développement müllérien :**

Les anomalies utérines sont multiples : utérus bicorné, hémiagnésie utérine, hypoplasie ou agénésie. Des anomalies rénales, cardiaques et rachidiennes peuvent être associées, réalisant le syndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) ou le «müllerian, renal, cervical spine syndrome » (MURCS) . Parfois, l'absence de structures müllériennes s'associe à des signes d'hyperandrogénie. Une mutation du gène Wnt4 a été décrite dans cette association. (3)

### **1.5. Les désordres du développement ovarien :**

#### **a. Dysgénésie gonadique 46 XX DSD :**

La dysgénésie ovarienne est habituellement associée à une aneuploïdie des chromosomes sexuels comme dans le syndrome de Turner ou ses variants. A noter qu'il n'y a pas d'anomalies des OGE dans ces conditions (3); le phénotype est féminin sans ambiguïté.

C'est une insuffisance ovarienne précoce caractérisée par une aménorrhée primaire ou une déplétion prématûre des follicules ovariens avant l'âge de 40ans, entraînant une ménopause précoce. Ce trouble est le résultat de l'échec du développement des gonades suite à certaines mutations ou à une résistance à la stimulation des gonadotrophines. Le diagnostic est souvent posé à l'âge adulte devant un retard ou une absence pubertaire. La consanguinité a été incriminée comme étant un facteur favorisant, ce qui suggère une transmission autosomique récessive .(12)

## 46, XX DSD

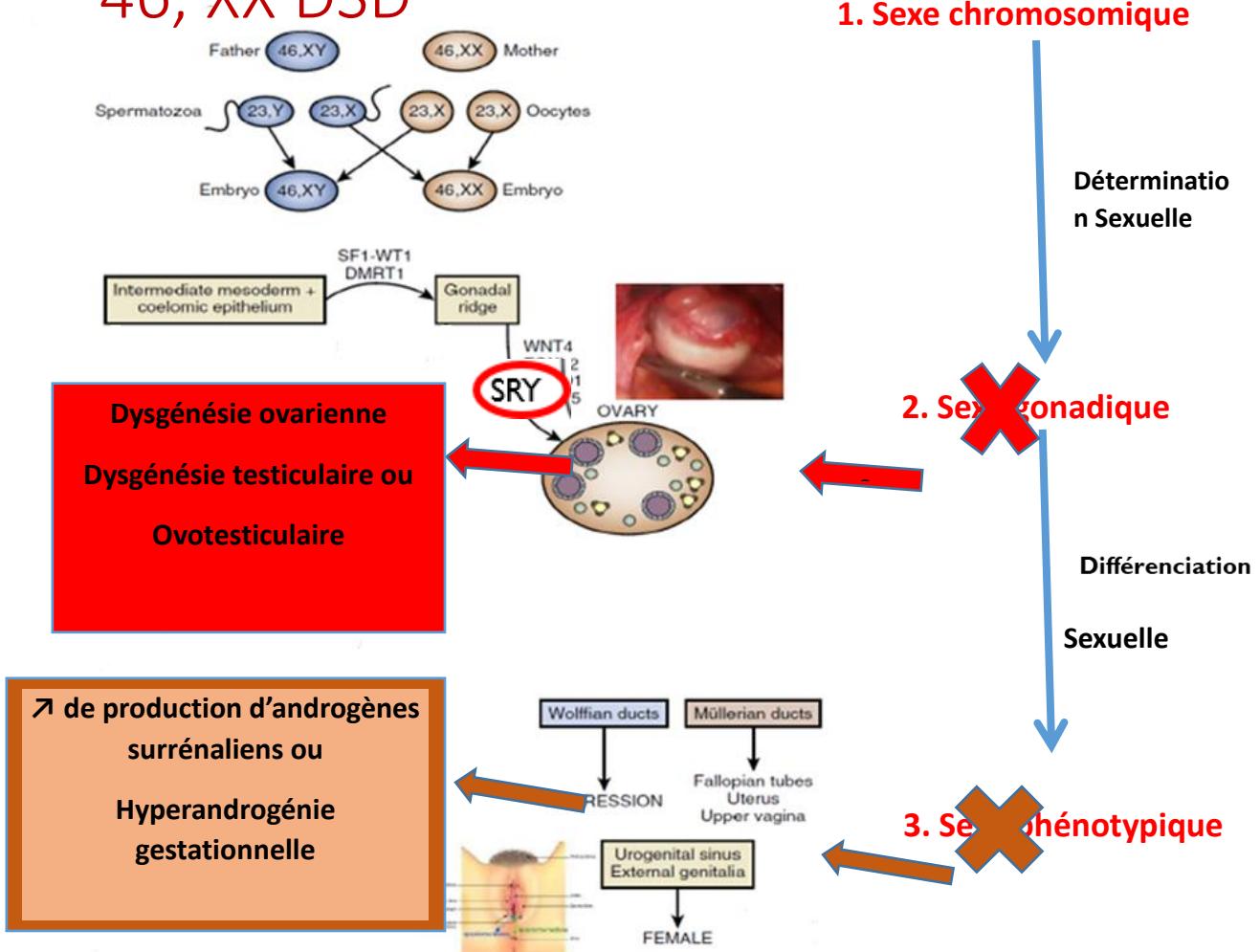


Figure 32: Schéma résumant les principales ADS 46XX

### b. Anomalies de la différenciation sexuelle de type testicular DSD :

les sujets XX testicular DSD anciennement appelées "mâles XX", ont souvent un phénotype génital mâle parfait ou des anomalies modérées des OGE comme un hypospadias distal ou moyen avec divers degrés de féminisation :gynécomastie, faible développement de la pilosité. À l'âge adulte, la synthèse de testostérone, la différenciation sexuelle et la puberté sont normales, mais la spermatogenèse est habituellement altérée. (3) Selon certaines études, 90% de ces individus possèderaient des fragments comportant le gène SRY sur leur chromosome X. Ce qui serait le résultat d'échanges entre les bras courts des chromosomes X et Y au cours de la méiose. (12)

**c. Anomalies de la différenciation sexuelle ovotestis :**

En cas d'ovotestis, les OGE et les OGI sont «ambigus» dans la majorité des cas. On note souvent l'existence d'un sinus urogénital et la présence d'un utérus, d'un hémioutérus ou d'un utérus rudimentaire du côté de l'ovaire ou de l'ovotestis. Un certain développement mammaire est possible à la puberté, voire l'apparition de menstruations. Lorsque le sexe féminin est le choix, une virilisation pubertaire est à craindre si le tissu testiculaire a été laissé en place. La surveillance du taux d'AMH et de la réponse à la testostérone après stimulation à l'hCG permet d'évaluer la fonction du tissu testiculaire.

Pour l'ovaire, la surveillance se fait sur les taux d'estradiol stimulés par la FSH et d'autres marqueurs spécifiques comme l'inhibine A.(3)

**2. Les anomalies 46,XY DSD :**

Les 46XY DDS relèvent de trois grands groupes étiologiques principalement : les désordres du développement testiculaire, les déficits de la synthèse des androgènes et les anomalies de l'action des androgènes.

Plus rarement, il peut s'agir de la persistance des dérivés müllériens ou encore d'anomalies de maintenance du testicule.

Sur un plan pratique, le taux d'AMH et de testostérone après test hCG permet de classer facilement les 46XY DDS :

- ❖ AMH et testostérone sous HCG basses : désordre du développement testiculaire ou anomalie de maintenance du testicule .
- ❖ AMH normale et testostérone sous HCG basse : déficit de la synthèse de la testostérone.
- ❖ AMH et testostérone sous HCG normales : anomalie de la réceptivité aux androgènes ou déficit de la synthèse de la DHT ou syndrome de persistance des dérivés müllériens.
- ❖ AMH basse et testostérone sous HCG normale : syndrome de persistance des dérivés müllériens.

## **2.1. les désordres du développement testiculaire :**

### **a. Les dysgénésies gonadiques 46 XY : (1)**

#### **i. Les dysgénésies gonadiques complètes (syndrome de SWAYER) :**

La dysgénésie gonadique complète désigne des gonades bilatéralement inactives, entraînant des organes génitaux internes et externes féminins et un échec dans le développement des caractéristiques sexuelles secondaires.(3) Cette entité est souvent diagnostiquée à l'adolescence chez des sujets complètement féminisés, en raison du retard pubertaire et de l'absence de menstruations. Elle résulte soit d'une aberration chromosomique, soit d'une mutation des gènes contrôlant le développement gonadique. En effet 15% des patients souffrant de ce syndrome présentent de mutations et délétions du gène SRY, la grande majorité des individus n'ont pas d'antécédents familiaux de cette maladie. (52)

#### **ii. La dysgénésie gonadique partielle :**

La dysgénésie gonadique partielle se produit lorsque l'une ou les deux gonades conservent une capacité hormonale, mais pas en quantités normales. La virilisation et la régression müllérienne dépendent du degré de fonction testiculaire.

Des malformations viscérales notamment rénales sont souvent retrouvées. Un diagnostic génétique est dans la plupart des cas nécessaire, car il permet de préciser le pronostic et la surveillance :

- ❖ Risque d'insuffisance surrénalienne en cas de mutation du SF1.
- ❖ Risque tumoral en cas de mutation du gène WT1.
- ❖ Syndrome de WAGR associant tumeurs de Wilms, anomalies génitales, aniridie et retard mental.
- ❖ Syndrome de Denys-Drash associant une protéinurie évoluant vers l'insuffisance rénale par sclérose mésangiale, tumeur de Wilms uni ou bilatérale.
- ❖ Syndrome de Frasier associant une néphropathie glomérulaire progressive, des OGE féminins normaux, des gonades indifférenciées: Il faut impérativement enlever les gonades qui présentent dans ces cas un risque potentiel de malignité.

**iii. Anomalies du développement sexuel ovo-testiculaire DSD 46, XY:**

Elle est définie par la coexistence de tissu séminifère et d'ovocytes, soit dans la même gonade, soit avec deux gonades distinctes. Dans 1/10 des cas d'ADS ovo-testiculaire, on a un caryotype 46, XY. La gonade contenant du tissu testiculaire est flanquée de canal déférent et d'épididyme plus ou moins bien développés. La prostate est rudimentaire ou absente. De grandes variations sont observées selon la qualité fonctionnelle du testicule.

**b. Syndrome de régression testiculaire :**

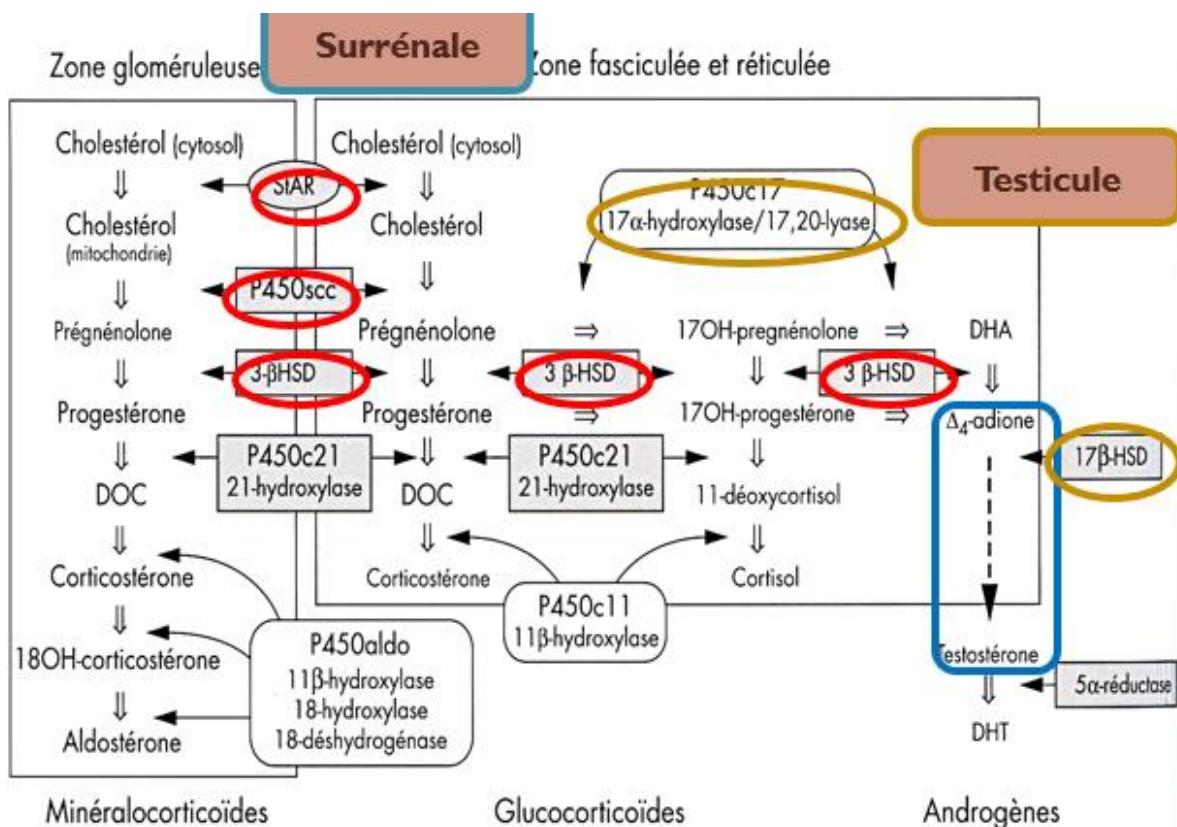
Il s'agit de l'absence de tissu testiculaire à la naissance chez des sujets XY (AMH et Testostérone indosables). Les phénotypes sont variables et dépendent du moment de la disparition du testicule pendant la grossesse : très précoce, l'absence de testicule donne un phénotype externe très ambigu. Plus tardive, on observe un phénotype masculin normal avec scrotum vide. La cause de la disparition testiculaire in utero reste hypothétique : mutation génique, facteur tératogène ou torsion bilatérale ? .

**2.2. Anomalies de la biosynthèse et de l'action des androgènes :**

**a. Anomalies de la biosynthèse des androgènes :**

Les déficits de la synthèse des androgènes (Testostérone et DHT) représentent moins de 5 % des cas de XY DDS. (53) Le taux d'AMH est normal, il n'y a donc pas de dérivés müllériens. De multiples déficits enzymatiques sur la voie de synthèse de la testostérone sont connus. Parmi eux, le déficit en 7-déhydrocholestérol réductase entraîne un défaut de synthèse du cholestérol, précurseur indispensable des hormones stéroïdiennes, et conduit au syndrome Smith-Lemli-Opitz(54). D'autres sont limités au testicule : déficit en 17 $\beta$ -HSD3, en 17-20 desmolase. La 5 $\alpha$ -réductase permet la transformation de la testostérone en DHT. Deux isoenzymes existent : le type 1 est exprimé dans la peau et le type 2 au niveau des OGE. Les patients présentant un déficit en 5 $\alpha$ -réductase de type 2 ont un déficit en DHT. Le phénotype externe est très variable, du micropénis isolé au phénotype féminin complet(55). Après stimulation par hCG, on note un rapport T/DHT élevé. À la puberté, les patients féminisés non diagnostiqués présentent une virilisation importante en raison de l'activité normale de la 5 $\alpha$ -réductase de type 1 fonctionnelle. Enfin, la mutation du gène du récepteur à la LH est responsable d'une hypoplasie des cellules de

Leydig avec une production insuffisante de testostérone pendant la vie fœtale. Le taux de LH est élevé . Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'une anomalie du gène du récepteur LH/hCG.(3)



**Figure 33: Physiologie de la biosynthèse des androgènes**

**b. Les perturbations de la sensibilité tissulaire aux androgènes :(1)**

Deux grands types d'insensibilité tissulaire aux androgènes ont été isolés:

i. Le syndrome d'insensibilité complète aux androgènes :

Dans le syndrome d'insensibilité complète aux androgènes, la virilisation des organes génitaux externes, la maturation des canaux de Wolff et la croissance des poils sexuels sont totalement absentes. Sans l'action de la DHT, les organes génitaux externes apparaissent féminins. Étant donné que la production d'AMH est intacte, l'utérus, les trompes de Fallope et le col de l'utérus ne se forment pas. Les structures de Wolff sont réduites. Les gonades peuvent être en position inguinale, conduisant à un diagnostic dans les périodes néonatales ou infantiles. Si le diagnostic est manqué à la naissance, le syndrome d'insensibilité complète aux androgènes se manifeste souvent à la puberté par une aménorrhée primaire. Le développement mammaire se produit à la puberté, en raison de l'aromatisation de la testostérone en œstrogène. Les poils sexuels sont rares, car cela dépend des récepteurs aux androgènes.

ii. Le syndrome d'insensibilité partielle aux androgènes :

Dans le syndrome d'insensibilité partielle aux androgènes, les organes génitaux externes présente des degrés variés d'ambiguité, en fonction du degré d'insensibilité aux androgènes. Les hommes 46,XY ne montrent pas de structures de Müller en raison de la réponse normale à l'AMH. L'hypospade périneoscrotale avec testicules inguinaux est une présentation possible. La gynécomastie peut survenir à la puberté et l'infertilité est courante. Des formes plus légères de ce syndrome peuvent se présenter comme une spermatogenèse altérée, avec ou sans altération de la virilisation à la puberté et/ou gynécomastie (syndrome d'insensibilité légère aux androgènes).

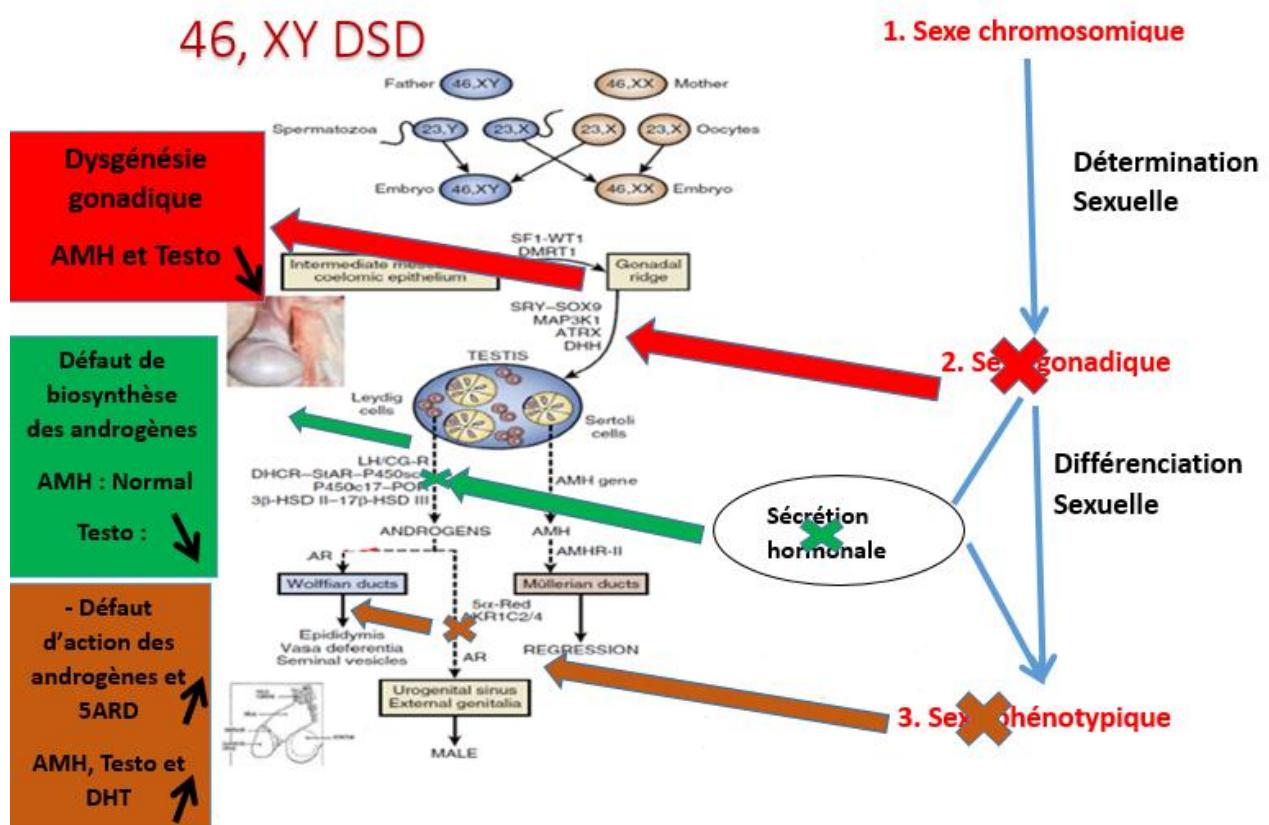


Figure 34: Schéma résumant les principales ADS 46XY

### **2.3. Persistance des dérivés müllériens :**

L'AMH, sécrétée par les cellules de Sertoli dès la 7ème semaine de grossesse, permet la régression des canaux de Müller chez le fœtus XY. Une mutation du gène de l'AMH ou de son récepteur conduit au syndrome de persistance des dérivés müllériens(56). Ces patients ont des OGE parfaitement masculins.(3)

## **3. Les anomalies gonosomiques :**

### **3.1. Le syndrome de Klinefelter :**

Il a été décrit pour la première fois en 1942 par Klinefelter. Les patients ne présentent pas de phénotype particulier jusqu'à l'adolescence. Ils ont une grande taille et peuvent présenter une gynécomastie, des petits testicules, une stérilité (qui peut être le principal motif de consultation). Les caractères sexuels secondaires sont peu développés avec parfois une virilisation incomplète. Néanmoins, la sexualité est normale . Ils n'accusent pas de retard mental, mais peuvent présenter un retard de langage à type de dyslexie.

Sur le plan biologique, le taux de testostérone à la limite inférieure de la zone normale. Le taux plasmatique de FSH est considérablement augmenté et signe l'insuffisance gonadique au niveau de la lignée germinale. L'examen du spermogramme montre une azoospermie ou une oligoasthénospermie sévère.

Le traitement repose sur l'androgénothérapie et doit être débuté le plus précocement possible au début de l'adolescence permettant un développement des caractères sexuels secondaires .(12)

### **3.2. Le syndrome de Turner :**

La description du syndrome de Turner, dû à une monosomie de l'X a été faite en 1938 .

L'absence partielle ou totale du deuxième chromosome X, fait que les cellules germinales disparaissent, les follicules s'atrophient, les gonades deviennent de simples bandelettes fibreuses sans ovocytes ni follicules, et endocrinologiquement inertes « gonade dysgénésique » .

La cœlioscopie permet de vérifier la présence d'un utérus et de trompes hypoplasiques en l'absence de stimulation androgénique.

Les principales caractéristiques du syndrome de Turner associent une petite taille, un ptérygion coli, un visage triangulaire, un hypertélorisme, un ptosis des paupières, des oreilles bas implantées, des cheveux bas implantés, des mamelons hypoplasiques et écartés, une insuffisance ovarienne et un raccourcissement du 4ème métacarpien, un cubitus valgus, une anomalie du plateau tibial, de nombreux naevus des malformations cardiaques ; Cette insuffisance ovarienne s'exprime plus ou moins tôt selon le stock résiduel de follicules ovariens. Elle se traduit dans 3/4 des cas par un impubérisme du fait de l'absence complète de la folliculogénèse ovarienne.

Pour l'insuffisance ovarienne, le traitement par estrogènes est indispensable, le but étant d'induire le développement des caractères sexuels secondaires, prévenir l'ostéoporose et les maladies cardiovasculaires .(12)

### **3.3. Les dysgénésies gonadiques mixtes :**

Surviennent lorsqu'une gonade est complètement dysgénésique et l'autre présente une dysgénésie partielle ou une fonction normale. Dans la DG mixte 46,XY, la régression des structures müllériennes est typiquement ipsilatérale à la gonade fonctionnelle .(3)

Les manifestations cliniques sont très variables, allant de la virilisation partielle des organes génitaux externes à la naissance, jusqu'aux différenciations phénotypiques complètement mâle ou femelle . Mais leur caractéristique commune est un développement des testicules, avec souvent, un testicule dysgénésique d'un côté et un bourrelet lisse et peu développé de l'autre et une gonade abdominale. Le bourgeon génital est de taille variable avec

un hypospadias postérieur(25). On peut aussi avoir une asymétrie des organes génitaux internes et externes. La testostérone est souvent basse mais stimulable par le HCG .

Il fait partie des situations les plus complexes à gérer dans les troubles du développement sexuel (TDS), en raison de l'incapacité d'établir, dès la période néonatale, quelle identité de genre sera la mieux adaptée à un enfant atteint de cette condition.(57)

Le risque de gonadoblastome est élevé chez les individus présentant un phénotype féminin. Ce qui conduit à recommander l'ablation de la gonade dystrophique .(12)

#### **3.4. Chimérisme ou 46 XX/ 46 XY :**

C'est une forme rare de troubles de la différenciation sexuelle humaine caractérisée par le développement à la fois des tissus ovariens et testiculaires.

Sur le plan étiologique, les anomalies de la différenciation sexuelle 46XX représentaient 55 % des cas, suivies des ADS 46XY, puis des anomalies chromosomiques. Ces résultats sont discordants par rapport à ceux trouvés dans la littérature : MBAYE a observé que 51 % des patients étaient affectés par des ADS 46XY (12), tandis que des proportions plus élevées ont été trouvées par GANIE (28) et FERNANDEZ (5), qui ont rapporté respectivement 57,5 % et 57,78 %.

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) représentait 51,2 % des ADS et 88 % des ADS 46XX. Elle demeure ainsi la première étiologie dans notre étude, ce qui a été confirmé par MBAYE (12) et ERDOGAN (32), qui ont également trouvé que l'HCS était l'étiologie dominante dans les ADS 46XX. Cette fréquence élevée des HCS nécessite une attention particulière, car ces troubles de l'hormonosynthèse surrénalienne peuvent compromettre rapidement le pronostic vital de l'enfant, surtout dans les premiers jours de vie. Au vu de l'âge moyen du diagnostic, qui dépasse 27 mois dans notre étude, il devient crucial de penser à cette pathologie devant tout nouveau-né présenté avec un tableau de déshydratation sévère et des organes génitaux externes ambigus. En l'absence de gonades cliniquement décelables, il est urgent d'orienter les hypothèses vers une ADS 46XX, et spécifiquement vers une HCS, afin d'éliminer cette urgence.

Dans notre étude, sur les 37 cas d'HCS, 35 étaient dus à un déficit en 21-hydroxylase et 2 à un déficit en 11-béta-hydroxylase. Ainsi, le blocage en 21-hydroxylase reste la cause dominante des HCS, un constat également observé dans les études de BOUXID (58), KAMOUN (59), et MBAYE (12), où ce blocage représentait respectivement 86 %, 88 %, et 95 % des cas d'HCS.

Concernant les ADS 46XY, l'insensibilité aux androgènes était présente dans à peu près 11 % de notre population, suivie de la dysgénésie gonadique dans 8,1 % des cas, du syndrome de régression testiculaire, puis du déficit en 5-alpha-réductase. Ces résultats sont cohérents avec ceux de GANIE (28), ERDOGAN (32), et GLOBA (31), qui ont également trouvé que l'insensibilité aux androgènes était la première étiologie des ADS 46XY. En revanche, FERNANDEZ (5) a mentionné la dysgénésie gonadique complète comme la première étiologie des ADS 46XY, suivie par le syndrome d'insensibilité aux androgènes.

Il est à noter que le diagnostic d'insensibilité aux androgènes a été retenu de manière présomptive devant un taux normal voire élevé de testostérone et de dihydrotestostérone chez un patient de caryotype 46XY présentant une hypomasculinisation.

Enfin, l'étiologie n'a pu être déterminée dans 9,3 % des cas. Cela s'explique par les difficultés d'accès à la majorité des explorations, notamment hormonales, qui restent encore coûteuses, en particulier lorsqu'il s'agit de bilans génétiques et d'explorations radiologiques. Il est donc nécessaire d'améliorer ces conditions afin de réduire cette proportion de diagnostics non établis.

**Tableau XXXII:Les étiologies des ADS en comparaison avec la littérature**

Série						
	MBAY E (12) 2019	ERDOGAN et al(32) 2011	GANIE et al (28) 2017	FERNANDE Z et al (5) 2022	GLOBA et al (31) 2022	
<b>Etiologie dominante chez les 46XX DSD</b>	HCS type déficit en 21 HO	HCS type déficit en 21 HO	-	Ovotestis	-	<b>HCS type déficit en 21 HO</b>
<b>Etiologie dominante chez les 46XYDSD</b>	-	Syndrome d'insensibilité aux androgènes	Syndrome d'insensibilité aux androgènes	La dysgénésie gonadique	Syndrome d'insensibilité aux androgènes	<b>Syndrome d'insensibilité aux androgènes</b>

## VI. Traitements :

### 1. Traitements hormonaux : (1)

#### 1.1. Traitements des blocs surrénaux :

Le besoin d'une thérapie médicale est variable, en fonction de la condition sous-jacente.

Dans la période postnatale immédiate, un bébé 46,XX avec DSD dû à une HCS nécessitera un traitement de substitution par glucocorticoïdes. L'hydrocortisone orale est l'agent préféré, généralement à des doses d'entretien de 10 à 15 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par jour, bien que des doses plus élevées puissent être nécessaires dans les premiers jours suivant le diagnostic. En plus de corriger la carence en cortisol, le traitement vise à supprimer l'excès de sécrétion d'androgènes surrénaux, ce qui entraîne une régression de la taille du clitoris. Un traitement de substitution par minéralocorticoïdes avec de la fludrocortisone orale (0,1 à 0,2 mg par jour) est essentiel en cas de HCS avec perte de sel; une supplémentation en sel de 1 à 2 g par jour est habituellement nécessaire durant la petite enfance. En période de stress physiologique (fièvre, vomissements, chirurgie ou traumatisme), la dose d'hydrocortisone devra être augmentée à 40-100 mg/m<sup>2</sup> par jour, l'hydrocortisone intramusculaire (25-100 mg) peut être nécessaire en cas

d'urgence, telle qu'un collapsus vasculaire ou un choc. L'efficacité du traitement de l'HCS est suivie en évaluant la croissance, la taille du clitoris et par des examens de laboratoire (17-hydroxyprogesterone, androstenedione, électrolytes sériques et activité rénine plasmatique). Il est important de veiller à éviter un surdosage en glucocorticoïdes, car cela pourrait freiner la croissance de l'enfant.

### **1.2. Traitement androgénique :**

Un traitement aux androgènes peut être nécessaire pendant l'enfance chez les individus 46,XY atteints de DSD, tels que le syndrome d'insensibilité partielle aux androgènes, les anomalies de la biosynthèse des androgènes ou le micropénis. Le régime le plus couramment utilisé est la testostérone intramusculaire à raison de 25 mg une fois par mois pendant 3 mois. La croissance pénienne en réponse à ce traitement est variable, selon l'étiologie sous-jacente. La réponse est meilleure dans le cas d'un micropénis isolé par rapport aux conditions où il y a une faible réactivité à l'action des androgènes, telles que l'insensibilité aux androgènes ou la déficience en 5α-réductase. Une autre série de testostérone (25-50 mg par mois pendant 3 mois) peut être envisagée en âge prépubère si la petite taille pénienne interfère avec la miction ou si l'enfant éprouve de l'anxiété sociale concernant la taille de son pénis. (1)

L'augmentation de la production hormonale durant la puberté peut entraîner des changements phénotypiques qui peuvent différer du rôle de genre dans lequel l'enfant ou l'adolescent a vécu jusqu'alors. Afin de retarder cette évolution et de gagner du temps pour la prise de décision, il est possible d'utiliser des analogues de la GnRH pour suspendre le développement (60). Le déclenchement de la puberté se fait quand l'âge osseux est supérieur à 13 ans par des injections mensuelles de testostérone retard. Mais l'orientation du sexe et de l'axe chirurgical dépend de la réponse aux androgènes alors que le déclenchement de la puberté féminine peut être rendu nécessaire après gonadectomie précoce. Il se fait quand l'âge osseux est supérieur à 11 ans, d'abord par de petites doses d'éthinyloestradiol : 10 mg par jour pendant 3 mois, puis par une association oestroprogesterative permettant des cycles artificiels et des menstruations s'il existe un utérus.

Dans notre série, 70 % des patients ont bénéficié d'un traitement médical, contre seulement 38,9 % dans l'étude d'Ekenze (29). L'hormonothérapie a été instaurée en fonction des étiologies. L'hydrocortisone et la fludrocortisone demeurent les molécules de choix dans la prise en charge des hyperplasies congénitales des surrénales (HCS), accompagnées de supplémentation en NaCl. Comme le stipule la littérature, tous nos patients présentant cette pathologie ont été mis sous hormonothérapie substitutive à vie. La fludrocortisone a été associée à l'hydrocortisone dans 86 % des cas.

Chez les patients 46XY, l'hormonothérapie substitutive consistait en testostérone retard (13 cas contre 14 dans la série de MBAYE (10). Les chiffres légèrement inférieurs dans notre étude peuvent être expliqués par une proportion plus faible de patients 46XY DSD par rapport aux autres séries.

## **2. Traitement chirurgical :**

Le moment, La nature, le moment et l'étendue de l'intervention chirurgicale dans le cadre des ADS font l'objet de nombreuses controverses. Les objectifs de la chirurgie sont les suivants : restaurer une anatomie génitale fonctionnelle afin de permettre des rapports sexuels pénétrants et la reproduction future ; réduire les complications au niveau du tractus génito-urinaire telles que les obstructions et l'incontinence ; diminuer le risque de malignité gonadique ; éviter la stigmatisation de l'enfant en raison d'une anatomie atypique. De nombreux groupes de défense des patients déconseillent aux parents de prendre des décisions concernant une intervention chirurgicale avant que l'enfant soit en âge de prendre des décisions éclairées, basées sur des informations médicales adéquates et des choix personnels. La littérature éthique récente plaide largement en faveur du report de la génitoplastie jusqu'à ce que l'enfant atteigne une maturité décisionnelle. En revanche, la Société européenne d'urologie pédiatrique et la Société d'urologie pédiatrique des États-Unis (ESPU/SPU) ont publié des arguments en faveur de la pratique précoce de la génitoplastie (61).

Les partisans d'une intervention chirurgicale précoce citent la facilité technique de l'opération et la prévention de la stigmatisation liée à une ambiguïté génitale pour l'enfant et sa

famille. D'autres, se basant sur le principe de divulgation complète comme un droit humain universel étroitement lié au consentement éclairé, préfèrent une chirurgie plus tardive, permettant au patient de prendre des décisions éclairées plutôt qu'à la famille.

La question de l'instauration d'un moratoire sur les chirurgies génitales électives réalisées pendant l'enfance pour les ADS fait alors l'objet d'une controverse. Des données empiriques sur les préférences des patients sont nécessaires pour éclairer la prise de décision. C'est pourquoi une enquête multicentrique par questionnaire transversal a été menée dans 14 cliniques spécialisées de six pays européens. L'échantillon comprenait 459 individus (âgés d'au moins 16 ans) atteints d'une anomalie du développement sexuel , dont 192 présentant une hyperplasie congénitale des surrénales ,et 267 un 46,XY DSD. Les principales mesures d'évaluation portaient sur le niveau d'accord avec des déclarations concernant les chirurgies génitales, telles que la réduction clitoridienne, la vaginoplastie et la correction d'hypospadias.

Au total, 66 % des personnes atteintes d'HCS considéraient que l'enfance ou la petite enfance étaient les périodes appropriées pour la chirurgie génitale. Les femmes atteintes de DSD XY étaient divisées sur cette question, préférant généralement la vaginoplastie à un âge plus avancé . Par ailleurs, 47 % des hommes préféraient une chirurgie précoce pour corriger l'hypospadias. Seuls 12 % des personnes atteintes d'HCS, estimaient qu'elles auraient mieux vécu sans chirurgie durant l'enfance ou l'adolescence. Les personnes ayant subi une chirurgie génitale précoce étaient plus enclines à approuver cette décision.

Les données recueillies ne permettent pas d'appuyer la mise en place d'un moratoire général sur les interventions chirurgicales des organes génitaux électives précoces. Les perspectives des participants variaient considérablement en fonction du type de diagnostic, du genre, de l'historique chirurgical et de leur expérience de soutien par des groupes spécialisés. Une prise de décision au cas par cas semble mieux adaptée pour appréhender la complexité éthique des enjeux en présence (62).

Lorsqu'une chirurgie est envisagée, les détails du processus chirurgical doivent être discutés avec l'enfant et ses parents, en incluant les risques, les bénéfices et les options chirurgicales disponibles.

Chez une fille virilisée atteinte d'HCS, la présence d'une clitoromégalie justifie une discussion concernant une correction chirurgicale pendant l'enfance. Les parents doivent être informés que la régression des tissus génitaux stimulés se produira aussi avec un traitement glucocorticoïde adéquat (1).

Depuis la réunion de consensus de Chicago, la chirurgie des ADS continue de soulever des questions et des dilemmes non résolus par rapport aux indications, au moment et aux procédures à adopter pour les différentes catégories des ADS. La chirurgie des DSD comprend généralement quatre composantes principales :

1. Chirurgie du tubercle génital : cela inclut des procédures comme la clitoroplastie (réduction de la taille du clitoris), la réparation de l'hypospadias ou la phalloplastie
2. Gestion des structures müllériennes (vagin, utérus) : Cela peut impliquer la création d'une connexion entre une cavité vaginale et le plancher pelvien, un remplacement vaginal, la dilatation d'une cupule vaginale ou l'ablation des vestiges müllériens.
3. Chirurgie des gonades : les options incluent l'orchidopexie (descente des testicules), la gonadectomie (ablation des gonades en raison du risque de tumeur ou de virilisation tardive), les biopsies à des fins pathologiques ou la préservation des gonades pour une reproduction future potentielle.
4. Chirurgie du périnée (périnéoplastie) : Remodelage du périnée pour l'adapter à l'anatomie genrée.

On peut aussi la diviser en 2 groupes :

La chirurgie de féminisation qui comporte :

1. La clitoroplastie
2. La vaginoplastie
3. La reconstruction vaginale

La chirurgie de masculinisation :

Réparation de l'hypospadias

Orchidopexie :

Enlèvement des structures müllerianes persistantes

Chacune de ces procédures doit être soigneusement discutée avec le patient et la famille, en tenant compte du trouble DSD spécifique et de ses implications. Un récent questionnaire distribué à 32 experts (principalement des chirurgiens) visait à établir des lignes directrices pour gérer ces situations délicates. Toutefois, un consensus fait encore défaut sur des questions clés telles que les indications, le moment, les procédures et l'évaluation des résultats chirurgicaux pour les ADS. Le niveau de preuve à l'appui des réponses reste faible, souvent basé sur l'expertise des équipes plutôt que sur de grandes études rigoureuses. La littérature existante est essentiellement composée de petites séries cliniques avec des pathologies hétérogènes, rendant les comparaisons difficiles.

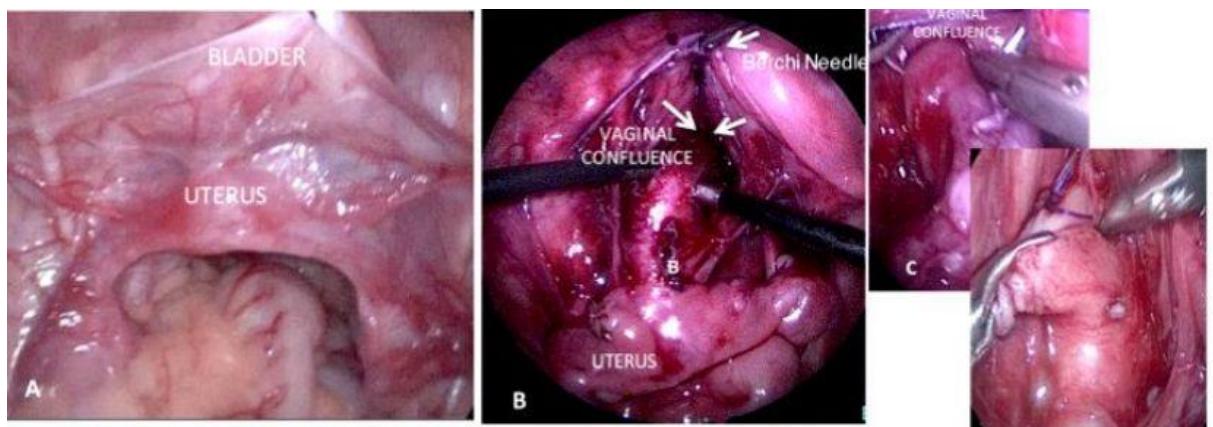
Malgré ces défis, les experts sont d'accord sur plusieurs points :

1. **Approche multidisciplinaire** : il y a un consensus fort sur la nécessité d'identifier des centres d'expertise qui utilisent une approche multidisciplinaire.
2. **Gestion des gonades dans le syndrome d'insensibilité complète aux androgènes** : une approche conservatrice de la gestion des gonades est généralement préférée chez les patients atteints d'insensibilité complète aux androgènes.
3. **Éviter la dilatation vaginale pendant l'enfance** : les experts conseillent d'éviter la dilatation vaginale pendant l'enfance et de préférer reporter ces interventions.
4. **Vestiges müllériens** : les vestiges müllériens asymptomatiques doivent être conservés durant l'enfance et ne doivent être retirés que si nécessaire à un stade ultérieur.
5. **Ablation des gonades confirmées comme gonades en bande par biopsie** : les gonades confirmées par biopsie comme étant des gonades en bande doivent être retirées.

**6. Gestion du cloaque exstrophique 46,XY :** Il est généralement convenu que les patients atteints d'exstrophie cloacale 46,XY doivent être maintenus dans le genre masculin.(39)



**Figure 35:Génitoplastie féminisante: Aspect pré et postopératoire des OGE d'une fille suivie pour HCS, image du service de chirurgie pédiatrique –CHU Mohamed VI**



**Figure 36:Traitement laparoscopique d'un sinus urogénital élevé. (47)**

(A) Vue de la vessie rétractée à l'aide d'un point percutané avant de commencer la dissection.

(B) Confluence vaginale déjà disséquée dans le sinus urogénital.

(C) Suture laparoscopique pour déconnecter le vagin à la jonction du sinus urogénital



**Figure 37:** Apparence périnéale pré- et post-opératoire d'un patient XY, ayant subi un remplacement vaginal sigmoïdien par chirurgie mini-invasive (MIS). Notez l'ouverture large de l'intestin pour éviter la sténose. : (47)

### **3. Choix du sexe et législation :**

#### **3.1. Choix du sexe :**

La prise en charge dépend bien sûr du phénotype clinique et de l'âge du diagnostic. Les résistances complètes aux androgènes doivent être assignés dans le sexe féminin. Le sexe masculin doit être choisi si réalisable en cas de déficit en 5 $\alpha$ -réductase et en 17 $\beta$ -HSD3 en raison de la virilisation pubertaire et d'une fertilité possible documentée pour le déficit en 5 $\alpha$ -réductase. Le choix est plus difficile est en cas de résistance partielle aux androgènes, de déficit de synthèse de la testostérone et en cas de dysgénésie gonadique incomplète. L'importance de l'imprégnation androgénique prénatale, la qualité de la fonction testiculaire et le développement du bourgeon génital aident à la décision. Pour l'ovotestis, on tient compte du potentiel de fertilité basé sur la qualité de la différenciation gonadique, ainsi que sur le développement génital et les possibilités de reconstruction chirurgicale dans le sexe «choisi». Les OGE doivent pouvoir être reconstruits sans « ambiguïté » et conformes au sexe assigné, permettant une

identité et une vie sexuelle normales. L'avis du chirurgien est donc souvent déterminant. Cette reconstruction des OGE doit être réalisée le plus tôt possible, dans les premiers mois de vie pour les filles, avant l'acquisition de la propreté pour les garçons. Dans tous les cas, les aspects anatomiques sont décisifs, ils sont en effet l'élément du choix du sexe. Ainsi, les éléments en faveur d'un choix féminin sont :

- ❖ La présence d'une cavité utérine ou d'une cavité vaginale permettant une plastie.
- ❖ L'hypoplasie majeure du bourgeon génital et l'absence de réponse de ce bourgeon à l'administration de testostérone.

Les éléments en faveur d'un choix masculin sont :

- ❖ La longueur du bourgeon génital supérieur à 20mm avec des corps caverneux corrects.
- ❖ La réponse nette du bourgeon génital à l'administration de testostérone.
- ❖ La cavité vaginale petite.
- ❖ La capacité à sécréter de la testostérone.

**Tableau XXXIII: L'orientation du sexe d'assignation**

DSD	Sexe proposé
46, XX (HCS due à un déficit en 21HO)	Femelle
46, XX Testicular DSD	Mâle
46, XX Ovotesticular DSD	Femelle ou Mâle
46, XY: insensibilité totale aux androgènes	Femelle
46, XY: dysgenesis gonadique Complete	Femelle
46, XY: déficit en 17-B-Hydroxysteroid dehydrogenase	Mâle
46, XY: déficit en 5-A-Reductase	Mâle

### **3.2. Législation:** (7)

Dans le «Dahir du 4 septembre 1915» constituant l'état civil au Maroc, il est important de noter au chapitre II des actes de naissances.

- **Article 23:** « l'acte de naissance énoncera le jour, l'heure et le lieu de naissance, le sexe de l'enfant et le prénom qui lui sera donné ».

- **Article 21** : «les déclarations de naissance se font dans le premier mois. Ce délai dépassé, la déclaration ne peut être établie qu'en vertu du jugement rendu par le tribunal de première instance »

**Le chapitre V:** concerne la rectification des actes de l'état civil est ordonnée par le président du tribunal de première instance. La lettre doit être appuyée par un certificat médical justifiant la nécessité du changement.

Dans notre série, 49 % des patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical, avec un âge moyen d'intervention de 3 ans, les extrêmes allant de J2 de vie à 13 ans. Cela contraste avec seulement 21 % des patients dans la série de MBAYE (12) ayant eu un traitement chirurgical. En effet, la génitoplastie reste une indication essentielle dans la prise en charge des anomalies de différenciation sexuelle . Il est donc crucial de favoriser une collaboration multidisciplinaire dans la gestion de ces pathologies. En plus de l'endocrinologue, du néonatalogue et du chirurgien, il est important d'impliquer le radiologue, le généticien et le psychologue pour une prise en charge complète et rapide, particulièrement si un changement de sexe est envisagé.

Il convient de noter que 8 de nos patients (soit 9,3 %) ont subi un changement de sexe, contre 19 % dans l'étude de Mohamed Ahmed Abdullah (48). Ce processus a été décidé après une consultation dans un staff multidisciplinaire, avec l'accord parental et un certificat médical délivré par le médecin, présenté au procureur du roi.

L'évolution des patients dans notre série a globalement été jugée satisfaisante. Cependant, un pourcentage non négligeable de patients a été perdu de vue. Ce taux était particulièrement corrélé aux patients ayant subi une intervention chirurgicale, qui croient souvent que la chirurgie représente le traitement ultime. En revanche, dans la série de MBAYE (12), ce taux de perdus de vue était plus corrélé aux patients pour lesquels un diagnostic n'a pu être établi.

**Tableau XXXIV :La prise en charge thérapeutique en comparaison avec la littérature**

La prise en charge	Série			
	MBAYE (12) 2019	EKENZE et al (29) 2022	ABDULLAH et al (48) 2012	Notre série 2024
Traitement médical	-	38,9 %	-	70%
Traitement chirurgical	21%	-	-	49%
Changement du sexe	-	-	19%	9,3 %

#### **4. Prise en charge psychologique:**

La présence à la naissance d'une anomalie congénitale affectant l'apparence génitale ou la future fonction reproductive d'un enfant peut créer une "**urgence psychosociale**" pour les parents et les prestataires de soins de santé. Une anatomie génitale atypique peut représenter, tant pour le clinicien que pour la famille, l'aspect le plus difficile à gérer, même dans le cadre de conditions complexes voire potentiellement mortelles (comme l'hyperplasie congénitale des surrénales classique). C'est dans ce contexte, peu de temps après la naissance, que des décisions majeures (certaines irréversibles) sont prises, telles que l'attribution du genre et la chirurgie urogénitale.

Les stratégies de soins centrées sur la famille sont particulièrement importantes, car l'attitude et le fonctionnement de la famille sont largement reconnus comme influençant non seulement les décisions médicales et chirurgicales, mais aussi le développement psychosocial des enfants diagnostiqués avec diverses conditions médicales. Afin de conseiller au mieux les parents, les prestataires de santé mentale doivent prendre en compte la capacité des parents à gérer l'incertitude quant aux résultats psychosociaux et psychosexuels à mesure que l'enfant grandit.

Les facteurs familiaux et culturels jouent également un rôle important dans la perception de la condition de l'enfant et dans l'interprétation des informations médicales et génétiques complexes. Le défi pour les prestataires de santé mentale consiste à éduquer les parents de manière équilibrée sur les origines génétiques et biologiques de l'anomalie du développement sexuel et sur ses implications pour la santé physique et la qualité de vie de leur enfant. Cela permet aux parents de prendre des décisions éclairées concernant les interventions électives, telles que la chirurgie génitale.(61)

Le soutien psychologique est devenu un élément clé dans la prise en charge des ADS. Après les soins pédiatriques, l'un des principaux défis est la transition des patients vers des soins spécialisés à l'âge adulte. Les patients rencontrent souvent des difficultés pour accéder à des

soins médicaux spécialisés à l'âge adulte, ce qui entraîne des ruptures dans le suivi, affectant leur santé physique et psychologique ainsi que leur qualité de vie. (62)

Malgré l'implication des spécialistes en santé comportementale, un pourcentage significatif de parents indique un besoin élevé de soutien psychologique, il existe un décalage évident entre ces facteurs et la disponibilité des services de santé comportementale ainsi que leur intégration dans le modèle de soins. Une enquête internationale récente sur les services cliniques liés aux DSD a montré que seuls 41 % des centres incluaient un professionnel de la santé mentale (63). Une enquête européenne antérieure a indiqué que des psychologues pour enfants ou des pédopsychiatres étaient régulièrement disponibles pour fournir des services psychologiques dans seulement 17 % et 11 % des centres, respectivement.(64)

## **VII. Dilemmes : (65)**

La confusion règne toujours dans ce que les uns et les autres entendent par l'acronyme DSD (disorders of sex development). Cet acronyme a été inventé lors de la conférence de consensus de Chicago en 2005, essentiellement sous les pressions exercées par les associations de patients qui considéraient la terminologie classique comme offensante et irrespectueuse à leur égard. Ainsi, les termes intersexualité, pseudohermaphrodisme, sous-virilisation, sous-masculinisation ou encore ambiguïtés sexuelles ont été condamnés sans appel. Une nouvelle classification des ADS est alors née, basée essentiellement sur le profil chromosomique des patients. Il peut sembler réducteur de séparer les individus par leurs caryotypes, mais il y a une cohérence médicale pour comprendre les pathologies qui se cachent derrière ces entités. Malgré ces efforts de clarification, il ne semble pas que les personnes impliquées entendent la même chose derrière ce vocable qui continue choquer certains qui préféreraient parler de « variations du développement sexuel » ou de « variations de genre », pour évacuer le caractère pathologique de ces situations. On comprend donc qu'il s'agit d'un sujet sensible ou les mots peuvent blesser.

On voit donc que le phénotype et le biotype sont les seules parties visibles de l'iceberg à la naissance et que l'analyse d'une ambiguïté génitale repose sur des paramètres que l'on peut

schématiquement distinguer en quatre groupes : le « sexe intérieur » représenté par les taux hormonaux et le caryotype ; le « sexe extérieur » représenté par l'aspect des organes génitaux . le « sexe fonctionnel » qui est la capacité théorique future de l'individu à avoir des relations sexuelles et à se reproduire en tant qu'homme ou en tant que femme ; et le « sexe social », sans doute le plus important, qui comprend le milieu culturel dans lequel l'enfant va être éduqué est le regard essentiel des parents sur l'enfant. On comprend l'importance de la multidisciplinarité et le rôle essentiel des parents, brutalement et douloureusement confrontés à ces situations complexes. La conférence de consensus de 2005 a conseillé d'assigner un genre tôt dans la vie pour permettre la visibilité sociale (« genre ») mais n'a pas statué sur le moment opportun d'une chirurgie réparatrice. C'est sur ce point que les discussions sont les plus vives, les uns souhaitant que les traitements radicaux (chirurgie) soient évités ou repoussés à un âge où` le patient peut exprimer son point de vue et exposer ses identités intimes; les autres privilégiant des traitements précoces, souvent souhaités par les parents et grecés d'une morbidité chirurgicale moindre que les interventions tardives. Les notions de respect de l'intégrité corporelle – en particulier génitale – et de l'irréversibilité des traitements proposés sont le centre des débats et ne peuvent être séparées du contexte de découverte de ce type de malformations. La relative rareté de ces situations et leur grande complexité poussent indéniablement à l'identification de centres multidisciplinaires de référence pour apporter l'expertise nécessaire à une prise en charge qui est longue et difficile. A` preuve d'exemple, il naît 25 HCS 46,XX par an en France et il existe 30 CHU dans la pays. Il paraît donc plus que souhaitable qu'un réseau de soins national soit établi pour apporter à ces patientes une prise en charge optimale. Cela est vrai pour d'autres pathologies rares et complexes particulièrement rencontrées en pédiatrie médicale ou chirurgicale. L'accompagnement des familles, cruellement affectées par certaines DSD, est un travail progressif et de longue durée, d'autant plus délicat qu'il est des situations où` quelle que soit la décision prise, le vécu génito-sexuel ne sera pas satisfaisant. Il n'y a donc pas toujours de bonnes réponses mais parfois seulement de moins mauvaises.

## **VIII. Le risque de néoplasie gonadique chez les patients présentant les anomalies de différenciation sexuelle (ADS) : (66-70)**

Les patients présentant des ADS, en particulier ceux portant du matériel chromosomique Y, ont un risque significativement plus élevé de tumeurs germinales gonadiques (séminomateuses et non séminomateuses) par rapport à la population générale. Les néoplasies dérivées des cellules somatiques testiculaires (cellules de Sertoli et de Leydig) sont également plus fréquentes chez patients DSD avec chromosome Y.

Les troubles du développement gonadique 46,XX sont historiquement considérés comme présentant un faible risque de cancer des cellules germinales.(71)

Les lésions précoces de néoplasie germinale incluent le gonadoblastome et la néoplasie germinale *in situ* (GCNIS), auparavant appelées carcinome testiculaire *in situ* (CIS) ou néoplasie germinale intra tubulaire *in situ*. La néoplasie germinale provient des cellules germinales fœtales (gonocytes), reste silencieuse pendant l'enfance, puis se transforme en tumeurs germinales gonadiques, elle se manifeste généralement durant ou après la puberté chez les jeunes hommes (le plus fréquemment entre 14 et 44 ans). Il a été démontré qu'une région spécifique du chromosome Y est cruciale pour le développement de la néoplasie germinale. Plusieurs gènes candidats sont situés dans la région autour du centromère du chromosome Y (la région GBY). Le TSPY est l'un d'eux; il est exprimé dans les cellules germinales et devient plus abondant dans la néoplasie germinale *in situ* et certains séminomes. La présence du TSPY est requise pour le risque des tumeurs germinales gonadiques chez les patients DSD; cependant le mécanisme de son action demeure encore flou.

L'étude *dsd-LIFE* menée par Jolanta Slowikowska-Hilczer (72) a révélé que différents types de lésions néoplasiques des cellules germinales étaient présentes chez environ 12 % de tous les patients étudiés présentant un DSD et chez 14 % des patients avec DSD XY. Le risque le plus élevé a été observé chez les patients présentant une dysgénésie gonadique 46,XY (36%), une tumeur germinale a été observée uniquement chez ces patients. Cette incidence est significativement plus élevée que dans d'autres groupes DSD de cette étude et dans la

population générale européenne. Le taux standardisé d'incidence du cancer testiculaire est de 5,6/100 000 individus en Europe. Il a été établi dans d'autres études que le risque des tumeurs germinales gonadiques chez les patients présentant une insensibilité aux androgéniques est également accru. Dans le cas du syndrome d'insensibilité complète aux androgènes, le risque des tumeurs germinales est considéré comme faible (1-3 %), tandis que dans le syndrome d'insensibilité partielle aux androgènes, le risque est jugé intermédiaire (15-20 %). Les patients atteints de syndrome d'insensibilité partielle aux androgènes présentant des gonades non scrotales ont été classés dans le groupe à risque plus élevé, et les auteurs suggèrent que ceux ayant des gonades scrotales présentent un risque plus faible, bien que ce risque soit inconnu. Des lésions des cellules germinales n'ont pas été observées chez les patients de l'étude présentant un DSD XX, un XY masculin, une hyperplasie congénitale des surrénales (HCS), des syndromes de Turner et de Klinefelter, ni dans les défauts de biosynthèse des androgènes. On considère que les patients avec un caryotype XX ne possédant pas la région TSPY n'ont pas de risque accru de des tumeurs germinales gonadiques. Dans le cas de l'HCS, la néoplasie des cellules germinales n'a jamais été rapportée. L'HCS est plutôt associée à un risque accru de tumeurs non-TGC (non-tumeurs germinales gonadiques des gonades), notamment des tumeurs bénignes des glandes surrénales.

Chez les patients présentant le syndrome de Turner, l'absence apparente du chromosome Y dans leur caryotype implique un risque faible (1 %), mais chez ceux portant du matériel Y — spécifiquement la région TSPY — le risque de néoplasie *in situ* des cellules germinales et de gonadoblastome est de 12 à 40 %.

Chez les patients atteints du syndrome de Klinefelter, le risque de néoplasie des cellules germinales gonadiques n'a jamais été observé. En revanche, les individus atteints du syndrome de Klinefelter sont plus susceptibles de développer des tératomes médiastinaux. Dans l'étude dsd-LIFE, environ 4 % des patients atteints du syndrome de Klinefelter ont rapporté des malignités, mais le type de malignité n'a pas été précisé.

Des tumeurs bénignes des cordons sexuels et du stroma (tumeurs des cellules de Sertoli et de Leydig) ont été observées chez 0,9 % des patients DSD .

Cette étude de Jolanta Slowikowska-Hilczer (72) a pu démontrer que les patients atteints de DSD présentent un risque plus élevé de néoplasie des cellules germinales que la population générale . Les lésions néoplasiques des cellules germinales étaient plus fréquemment présentes chez les patients atteints de dysgénésie gonadique et ayant un chromosome Y dans leur caryotype . De plus, elle montre que chez les patients avec syndrome d'insensibilité totale aux androgènes et du syndrome de Klinefelter, des tumeurs des cordons sexuels et du stroma peuvent être observées. Toutefois, le risque plus élevé de néoplasie ne justifie pas une gonadectomie prophylactique précoce. L'indication d'une gonadectomie doit être discutée au sein de l'équipe interdisciplinaire (incluant des spécialistes en endocrinologie, psychologie, urologie, génétique et pathologie), et le consentement du patient après un conseil approprié doit être pris en compte. Il convient de souligner que les patients adultes atteints de dysgénésie gonadique et portant le chromosome Y doivent être suivis médicalement de manière approfondie et recevoir un suivi médical spécifique pour prévenir le développement de tumeurs gonadiques.

## **IX. la fertilité dans les anomalies de différenciation sexuelle :(73-75)**

Les ADS affectent souvent la capacité d'avoir des enfants biologiques. La fertilité peut être altérée pour des raisons biologiques, telles que des troubles gonadiques et endocriniens, ou pour des raisons anatomiques directes inhérentes aux ADS. Les traitements chirurgicaux et médicaux peuvent également affecter la fertilité. La possibilité de fertilité diffère selon les groupes de diagnostic.

Une étude multicentrique menée par Jolanta Slowikowska-Hilczer (76) en Europe ,était la première à rendre compte de l'issue de la fertilité dans l'ensemble des diagnostics de DSD dans un vaste suivi européen. Dans cette cohorte dsd-LIFE, l'issue de la fertilité dans les personnes atteintes des ADS étaient fortement touchées. Seulement 14 % des participantes ont déclaré avoir eu au moins un enfant, et la moitié d'entre elles avaient conçu grâce à la procréation assistée ( FIV, don de sperme ou d'ovules). Les personnes ayant des diagnostics autres que l'HCS ont conçu

sans procréation assistée dans moins de 1 % des cas. On s'attendait à ce que les personnes atteintes de DSD aient peu d'enfants, car les troubles du développement gonadique affectent la production de gamètes et dans de nombreux cas, le développement des organes génitaux internes et externes. De plus, chez de nombreuses personnes, une gonadectomie avait été pratiquée en raison du risque de futures tumeurs malignes ou pour empêcher une production d'hormones non désirées. seulement environ un tiers des participantes ont déclaré avoir un partenaire. Cela pourrait être un facteur important affectant le nombre d'enfants dans cette cohorte (aussi bien qu' à l'origine certains adultes atteints de DSD 46,XY signalent une insatisfaction vis-à-vis de leur vie sexuelle et de leurs relations intimes, influencée par des facteurs comme la stigmatisation, l'estime de soi, l'image corporelle négative, l'anxiété sociale et les expériences sexuelles traumatisantes (77)). Environ 60 % des patientes ont déclaré savoir qu'elles ne pourraient pas avoir d'enfants biologiques. Il convient toutefois de tenir compte de l'âge moyen relativement bas de certains groupes de diagnostic. Dans les pays de l'union européenne, l'âge moyen du premier enfant est de 29 ans pour les femmes et de 31 ans pour les hommes. La proportion de femmes ayant au moins un enfant à 30 ans est d'environ 50 % et la proportion d'hommes d'environ 40 %. Outre un traitement de FIV, de nombreuses interventions peuvent améliorer les possibilités de fertilité et doivent être individualisées. Un utérus hypoplasique peut être stimulé à l'aide d'un traitement à base d'œstrogènes /progestatifs pour favoriser une grossesse et faciliter les interventions tubaires chez les patientes ayant des trompes de Fallope normales, un traitement expérimental par transplantation d'utérus a débuté en Suède, et quelques enfants sont nés de cette façon. De plus, l'extraction microchirurgicale de spermatozoïdes testiculaires combinée à l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes représente des chances prometteuses pour certains hommes azoospermiques atteints du syndrome de Klinefelter, de dysgénésie testiculaire et de syndrome d'insensibilité partielle aux androgènes de concevoir des enfants . Le don d'ovules est une technique qui n'est pas pratiquée dans tous les pays, par exemple en France et en Allemagne, elle est interdite. Cependant, la gonadectomie prophylactique peut priver certains patients atteints de DSD de leur chance de

fertilité (78). La nécessité d'enlever les gonades chez les patients atteints de DSD doit être évaluée au cas par cas, en fonction du risque de cancer des gonades. Dans cette étude, un plus grand nombre de patients présentant un DSD (environ un tiers) ne se souvenaient pas d'avoir reçu d'informations sur leur fertilité. De plus, 17 % des patients de la cohorte entière étaient peu satisfaits des informations reçues. Ces résultats soulignent la nécessité d'améliorer et d'individualiser les soins, en mettant l'accent sur l'information relative à la fertilité et aux possibilités de devenir parent. Les informations sur la fertilité et sur le traitement de la stérilité peuvent ne pas être considérées comme appropriées avant que le patient atteigne l'âge adulte ou les soins pour adultes.

La fertilité a été, comme prévu, significativement réduite dans tous les types de DSD et la situation différait considérablement entre les groupes de diagnostic. Par conséquent, le traitement doit être individualisé. Le potentiel de fertilité doit être évalué individuellement pendant l'adolescence et à l'âge adulte en fonction de la présence gonadique, de la fonction hormonale, de la production de spermatozoïdes/ovocytes et des possibilités anatomiques.



## **I. Les points forts :**

Ce travail explore une catégorie de pathologies qui, jusqu'à récemment, restait peu étudiée et souvent considérée comme un sujet tabou, avec des connaissances limitées et peu d'études disponibles. Cette recherche met ainsi en lumière un domaine médical nécessitant une meilleure compréhension. En élargissant la base de connaissances sur les troubles de la différenciation sexuelle (ADS) et en sensibilisant à leurs aspects moins connus, notre étude apporte une contribution précieuse pour une prise en charge plus éclairée.

Aucun travail à notre connaissance, s'intéressant à l'ensemble des ADS, couvrant un large éventail de diagnostics n'a été réalisé auparavant à Marrakech.

À travers notre étude, nous avons caractérisé le profil des ADS sur le plan :

- ❖ Epidémiologique
- ❖ Clinique
- ❖ Paracliniques
- ❖ Thérapeutique
- ❖ Évolutif

nous pouvons ainsi comparer nos résultats obtenus au CHU Mohamed VI de Marrakech avec les différents travaux réalisés sur le plan national et international notamment avec Les grandes études multicentriques faites en Afrique et en Europe .

Notre étude, menée dans un service de référence en endocrinologie pédiatrique , couvre un large éventail de diagnostics et offre ainsi une vision globale des ADS. Avec le plus grand échantillon recensé au Maroc, incluant divers types des ADS, elle permet une meilleure généralisation des résultats.

Nous avons proposé des recommandations basées sur nos résultats Aux autorités étatiques, aux structures de santé et même à la population, ce qui contribue à améliorer la prise en charge future des DSD.

Les résultats de notre étude peuvent ouvrir la voie à de nouvelles recherches et à des protocoles améliorés dans la prise en charge des patients.

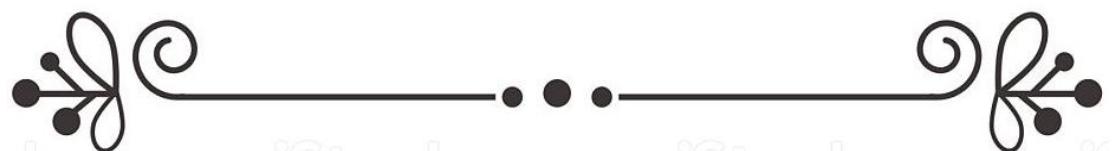
## **II. Les points faibles**

Comme toute étude rétrospective, nous trouvons des limites :

- ❖ Bien que notre échantillon soit de taille acceptable, nous avons rencontré des obstacles dans l'obtention de résultats analytiques. Le nombre de cas étudiés, jugé insuffisant par les statisticiens, limite la significativité de certaines analyses.
- ❖ L'exclusion des dossiers incomplets influence la prévalence estimée de la pathologie étudiée.
- ❖ Le suivi à long terme des patients inclus n'a pas été régulier, et un nombre significatif de patients a été perdu de vue.



## *CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS*



#### Les anomalies de la différenciation sexuelle ( ADS ) ou Disorder of Sex

Développement (DSD), anciennement appelées ambiguités sexuelles, sont des pathologies résultant d'une discordance entre les organes génitaux internes, organes génitaux externes, et les caractères sexuels secondaires. Elles constituent dans certains cas une urgence médicale, et dans d'autres, une urgence sociale devant le dilemme quant au choix du sexe. Anciennement considérées comme mythiques, ces pathologies sont actuellement de plus en plus explorées; leur pathogénie mieux connue, et leur traitement mieux codifié. Cependant leur prévalence reste toujours sous-évaluée dans nos contextes d'exercice.

L'exploration complète et la prise en charge adéquate de ces pathologies se heurtent aux difficultés liées au plateau technique.

C'est dans ce contexte que notre étude s'est fixée pour but d'évaluer les aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs des ADS au sein du centre hospitalier universitaire de Marrakech – service de pédiatrie-B. Ainsi, nous avons mené une étude rétrospective, descriptive et analytique. incluant tous les enfants reçus en consultation d'endocrinologie pédiatrique durant une période limitée entre mars 2020 à mars 2024.

**Durant les 4 années d'étude, 86 enfants ont été inclus et les conclusions suivantes ont pu être dégagées :**

Sur le plan épidémiologique :

- ❖ La fréquence hospitalière était élevée.
- ❖ Le diagnostic est porté à un âge qui reste tardif.
- ❖ L'origine géographique de nos patients était la région de Marrakech dans 61 % des cas, avec des portions non négligeables des régions d'entourage(Draa-Tafilalet ,Béni mellal-Khénifra , Souss-Massa et la région du sud).
- ❖ Il y avait une concordance qui reste modérée entre ce sexe d'état civil et le sexe génétique.
- ❖ La fréquence élevée de la consanguinité dans notre série.

Sur le plan clinique :

- ❖ Le taux élevé de l' hypospadias et du micropénis chez les patients présentant une ADS de type 46 XY .
- ❖ Le score de masculinisation externe était dans tous les cas, inférieur à 12.
- ❖ La palpation d'une gonade à la clinique était positivement corrélée au caryotype 46 XY avec un p significatif < 0,001 .
- ❖ Concernant les patients présentant une ADS 46 XX, l'hypertrophie clitoridienne était présente dans la majorité des cas. Les stade 3 et 4 de Prader prédominaient .

Sur le plan diagnostique :

- ❖ Le diagnostic s'avère difficile dans la plupart des cas, car le bilan est coûteux, et aussi parce que l'accès à la biologie moléculaire reste limité .

Sur le plan étiologique :

- ❖ Les étiologies étaient dominées par l'hyperplasie congénitale des surrénales .
- ❖ Pour les ADS XY, les étiologies dominantes étaient l'insensibilité aux androgènes et la dysgénésie gonadique.
- ❖ Concernant les ADS 46 XX, elles étaient dues à une hyperplasie congénitale des surrénales dans la majorité des cas .
- ❖ Il existait 3 cas de la dysgénésie gonadique mixte.

Sur le plan thérapeutique :

- ❖ Malgré les résultats satisfaisants atteints dans notre expérience, la prise en charge reste difficile parce qu'elle doit réunir une équipe multidisciplinaire autour du sujet, et parce que la prise en charge psychologique spécialisée est absente pour la majorité des enfants et leurs familles.
- ❖ Le traitement reste de longue haleine: médical coûteux et chirurgical souvent en plusieurs étapes.

Sur le plan évolutif :

- ❖ L'évolution était globalement satisfaisante mais un pourcentage non négligeable des perdus de vue a été remarqué.

**Compte tenu de ces résultats, nous recommandons :**

A la population générale :

- ✓ Les parents doivent comprendre que ces pathologies nécessitent une prise en charge spécialisée et consulter immédiatement en cas d'anomalie visible des organes génitaux externes de l'enfant

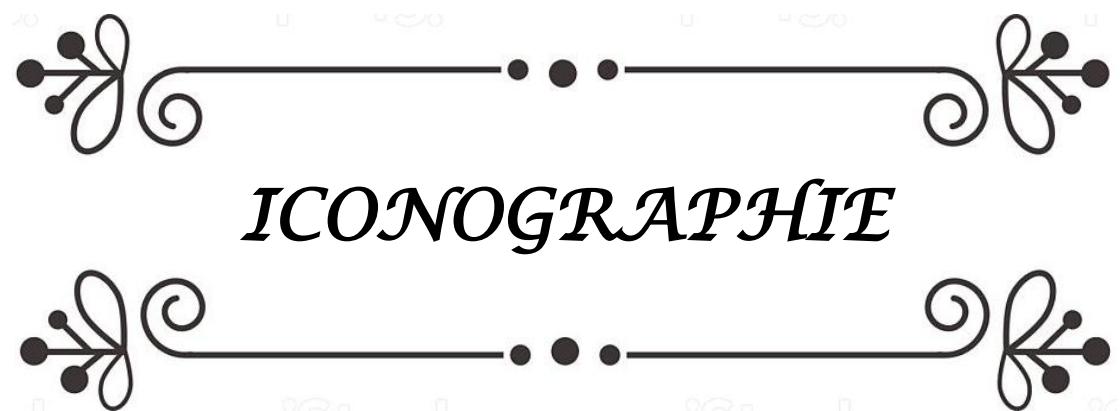
Aux autorités étatiques :

- ✓ Mettre en place un programme de dépistage systématique de l'hyperplasie congénitale des surrénales vue sa gravité.
- ✓ Sensibiliser la population par des campagnes d'information sur la gravité des ADS.
- ✓ Relever le plateau technique des structures hospitalières par une disponibilité des moyens de diagnostic.
- ✓ Améliorer la couverture de la prise en charge des patients présentant une anomalie de la différenciation sexuelle.

Aux structures de santé :

- ✓ Renforcer la formation du personnel soignant au diagnostic des ADS surtout dans les salles de naissance.
- ✓ Sensibiliser le personnel soignant sur la nécessité d'un examen des OGE lors de l'examen systématique du nouveau-né.
- ✓ Ne jamais déclarer le sexe à l'état civil immédiatement si les OGE sont ambigus.
- ✓ Sensibiliser le personnel soignant prenant en charge les femmes enceintes sur l'importance de l'échographie obstétricale pour le diagnostic anténatal des ADS.

- ✓ Diagnostiquer de manière précoce et prendre en charge adéquatement tous les cas d'hyperplasie congénitale des surrénales, sans attendre les résultats des autres bilans.
- ✓ L'importance de l'urgence d'assignation du sexe: Pour les parents et pour la déclaration à l'état civil.
- ✓ Unifier le protocole de prise en charge de tous les patients DSD, et organiser un réseau de prise en charge des anomalies de la différenciation sexuelle au sein d'une équipe multidisciplinaire comprenant un endocrinologue pédiatre, néonatalogue, chirurgien, radiologue, généticien et un psychiatre.



## *ICONOGRAPHIE*



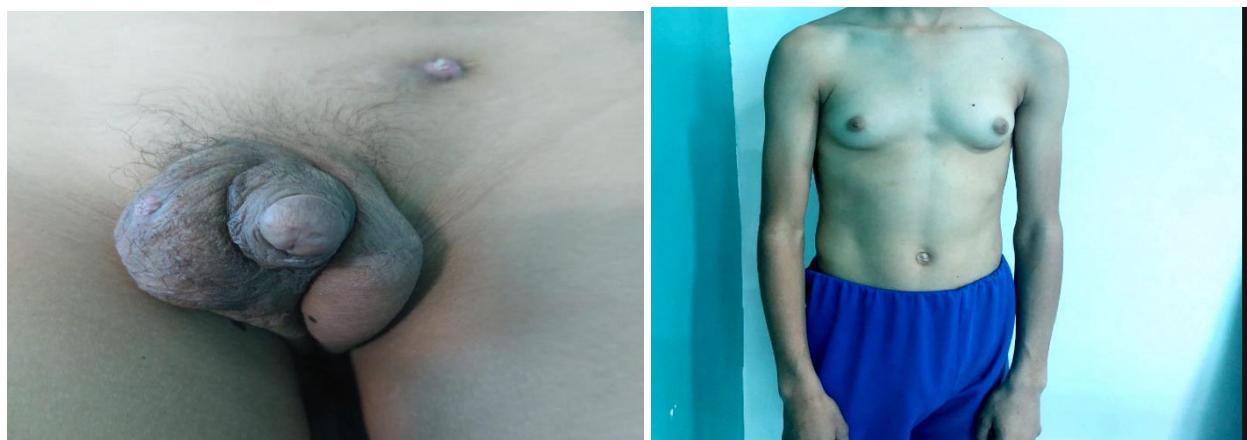
**Figure 38:** DHA et OGE d'une fille suivie pour HCS, image du service de pédiatrie B -CHU Mohamed VI de Marrakech



**Figure 39:** Aspect pré et postopératoire des OGE d'une fille suivie pour HCS, image du service de chirurgie pédiatrique -CHU Mohamed VI de Marrakech



**Figure 40:** Hypertrophie clitoridienne chez une fille suivie pour HCS, image du service de pédiatrie B-CHU Mohamed VI de Marrakech



**Figure 41:** OGE ambigu modifiés par la chirurgie, et gynécomastie bilatérale d'un garçon suivi pour insensibilité partielle aux androgènes, image du service de pédiatrie B -CHU Mohamed VI de Marrakech



**Figure 42:** Hernie inguinale bilatérale(insensibilité complète aux androgènes),  
image de la littérature



**Figure 43:** OGE ambigu d'une fille suivie pour HCS, image du service de pédiatrie B -CHU Mohamed VI de Marrakech



**Figure 44:** OGE pour un enfant présentant une anomalie 45/46XY, image du service de pédiatrie B -CHU Mohamed VI de Marrakech



**Figure 45:** OGE d'un garçon déclaré initialement fille, avec développement tardif du bourgeon génital, suivi pour déficit en 5 alpha réductase révélé à la puberté, image du service de pédiatrie B -CHU Mohamed VI de Marrakech



## Résumé

**Auteur :** El Moctar BEGHAH

**Titre :** Les anomalies de différenciation sexuelle chez l'enfant : Expérience du service de pédiatrie B -CHU Mohamed VI- Marrakech

**Mots clés :** OGE – ADS- Caryotype – Trouble de l'hormonosynthèse – insensibilité aux androgènes

### **Introduction :**

Les anomalies de différenciation sexuelle (ADS) ou discorder of sex developement (DSD), constituent un groupe hétérogène d'affections congénitales qui affectent la différenciation urogénitale. dans lesquelles le développement du sexe chromosomique, gonadique et anatomique est atypique. Elles restent toujours un challenge unique notamment quand il s'agit d'une urgence médicale(HCS), et dans d'autres cas une urgence sociale devant le dilemme quant au choix du sexe d'élevage. L' objectif de cette étude est d'évaluer les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs des anomalies de la différentiation sexuelle selon l'expérience du service de **pédiatrie B** –unité d'endocrinologie pédiatrique (**CHU Mohamed VI**).

### **Matériel et méthodes:**

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique, incluant tous les enfants reçus en consultation d'endocrinologie pédiatrique durant une période de mars 2020 à mars 2024.

### **Résultats:**

La fréquence hospitalière était de 84 malades pour mille (dans l'unité d'endocrinologie pédiatrique sans compter les diabétiques) : L'âge moyen du diagnostic est 27 mois. Seuls 20% ont été diagnostiqués en période néonatale . Dans 59% des cas, le patient était déclaré comme sexe masculin à l'état civil. Les patients présentant une ADS de type 46 XY présentaient un hypospadias et un micropénis respectivement dans 61% et 55% des cas. Une gonade était

palpable dans 68% des cas. Concernant les patients présentant une ADS 46 XX, l'hypertrophie clitoridienne était présente dans 86%. Les stades 3 et 4 de Prader prédominaient dans 33% et 38% respectivement des cas. Le caryotype a été réalisé dans 88% des cas. L'échographie abdomino-pelvienne a été réalisée chez 76 % de nos patients. Le bilan hormonal était orienté par la clinique, en particulier, l'existence d'une gonade palpable, et par le caryotype. L'hyperplasie congénitale des surrénales représentaient 51,2% des cas. Dans 9,3% des cas, une étiologie n'a pu être trouvée. Le traitement hormonal a été instauré chez 70 % des cas, alors que la chirurgie a été réalisé dans 49 %. Le suivi était régulier chez 73% des malades, avec une évolution globalement jugée bonne, dans 26% des cas, nos malades étaient perdus de vue. Un enfant était décédé à la maison.

#### **Conclusion :**

Malgré les progrès réalisés dans le domaine de l'endocrinologie pédiatrique, les anomalies de différenciation sexuelle (ADS) sont des pathologies encore diagnostiquées tardivement avec des conséquences médicales et psychique. Elles restent toujours un challenge unique sur le plan diagnostic, mais aussi sur le plan de la prise en charge à court, moyen et long terme.

## **Abstract**

**Author:** El Moctar BEGHAH

**Title :** Disorders of sex development in children: Experience of the pediatric department B – CHU Mohamed VI – Marrakech

**Keywords:** EG-DSD – Karyotype – CAH – androgen insensitivity

### **Introduction:**

Disorders of sex development(DSD), constitute a heterogeneous group of congenital disorders that affect urogenital differentiation. in which the development of chromosomal, gonadal and anatomical sex is atypical. They always remain a unique challenge, especially when it is a medical emergency (CAH), and in other cases a social emergency in the face of the dilemma of choosing the sex of breeding. The objective of this study is to evaluate the epidemiological, clinical, therapeutic and evolutionary aspects of Disorders of sex development according to the experience of the pediatric department B – pediatric endocrinology unit (CHU Mohamed VI).

### **Materials and methods:**

This is a retrospective, descriptive and analytical study, including all children received in pediatric endocrinology consultation during a period from March 2020 to March 2024.

### **Results:**

The hospital frequency was 84 patients per thousand (in the pediatric endocrinology unit excluding diabetics): The average age of diagnosis was 27 months, Only 20% were diagnosed in the neonatal period. In 59% of cases, the patient was declared male in the civil registry. Patients with DSD type 46 XY had hypospadias and micropenis in 61% and 55% of cases respectively. A gonad was palpable in 68% of cases. Concerning patients with ADS 46 XX, clitoral hypertrophy

was present in 86%. Prader stages 3 and 4 predominated in 33% and 38% of cases respectively. Karyotype was performed in 88% of cases. Abdominopelvic ultrasound was performed in 76% of our patients. The hormonal assessment was guided by the clinic, in particular, the existence of a palpable gonads, and by the karyotype. Congenital adrenal hyperplasia represented 51.2% of cases. In 9.3% of cases, an etiology could not be found. Hormonal treatment was initiated in 70% of cases, while surgery was performed in 49%. Follow-up was regular in 73% of patients, with an overall evolution judged to be good. in 26% of cases, our patients were lost to follow-up. One child died at home.

**Conclusion :**

Despite the progress made in the field of pediatric endocrinology, DSD are pathologies that are still diagnosed late with medical and psychological consequences. They still remain a unique challenge in terms of diagnosis, but also in terms of short, medium and long-term management.

## ملخص

المؤلف: المختار بقاه

العنوان: إختلالات النمو الجنسي عند الأطفال: تجربة قسم طب الأطفال بـ مستشفى محمد السادس- مراكش

الكلمات الرئيسية: الأعضاء التناسلية الخارجية-إختلالات النمو الجنسي عند الأطفال-النمط النموبي – تضخم الغدة الكظرية الخلقية- عدم الحساسية للأندروجين.

المقدمة:

تشكل إختلالات النمو الجنسي عند الأطفال مجموعة غير متجانسة من الحالات الخلقية التي تؤثر على نمو الجهاز البولي التناسلي. حيث يكون التطور الجنسي الكروم وسومي والغدد التناسلية والأعضاء الخارجية غير نمطي.

تظل دائماً تحدياً فريداً، خاصة عندما يتعلق الأمر بحالة طوارئ طبية (تضخم الغدة الكظرية الخلقية)، وفي حالات أخرى حالة طوارئ اجتماعية تتعلق باختيار جنس المولود.

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم الجوانب الوبائية والسريرية والعلاجية والتطورية لإختلالات النمو الجنسي عند الأطفال وفقاً لتجربة قسم الأطفال بـ – وحدة الغدد الصماء للأطفال (مستشفى محمد السادس).

المواد والطرق:

هذه دراسة وصفية وتحليلية بأثر رجعي، تشمل جميع الأطفال الذين تم استقبالهم في استشارات الغدد الصماء لدى الأطفال خلال الفترة من مارس 2020 إلى مارس 2024.

النتائج:

كان معدل تردد الحالات 84 مريضاً لكل ألف (في وحدة الغدد الصماء لدى الأطفال دون احتساب مرضى السكري): متوسط عمر التشخيص هو 27 شهراً. تم تشخيص 20% فقط في فترة حديثي الولادة. وفي 59% من الحالات، تم تسجيل المريض ذكر في السجل المدني. يعاني المرضى الذين يعانون من إختلالات النمو الجنسي من النوع XY46 من المبال التحتاني والقضيب الصغير في 61% و55% من الحالات على التوالي. كانت الغدد التناسلية موجودة أثناء الفحص السريري في 68% من الحالات. فيما يتعلق بالمرضى الذين يعانون من إختلالات النمو الجنسي XX46 ، كان تضخم البظر موجوداً في 86%. سادت مراحل برادار 3 و 4 في 33% و 38% من الحالات على التوالي. تم إجراء النمط النموبي في 88% من الحالات. تم إجراء الموجات فوق الصوتية للبطن ل 76% من مرضانا. تم توجيه التقييم الهرموني من خلال الفحص السريري، على وجه الخصوص، وجود الغدد التناسلية أثناء

الفحص ، والنمط النموي. تضخم الغدة الكظرية الخلفي يمثل 51.2% من الحالات. في 9.3% من الحالات، لم يتم العثور على مسببات المرض. تم البدء بالعلاج الهرموني في 70% من الحالات، بينما تم إجراء الجراحة في 49%. كانت المتابعة منتظمة لـ 73% من المرضى، وكان التحسن جيداً بشكل عام. في 26% من الحالات، لم يتمكن مرضانا من المتابعة. هذا بالإضافة إلى تسجيل حالة وفاة واحدة لأحد الأطفال في المنزل.

**الخاتمة:**

على الرغم من التقدم المحرز في مجال طب الغدد الصماء لدى الأطفال، فإن تشوهات النمو الجنسي عند الأطفال هي أمراض لا تزال يتم تشخيصها متأخراً ولها عواقب طبية ونفسية. تظل دائماً تحدياً فريداً من حيث التشخيص، ولكن أيضاً من حيث الإدراة على المدى القصير والمتوسط والطويل.



## ANNEXES

## Annexe1 :



### Fiche d'exploitation : DSD

#### **Identité :**

- Nom/prénom : IP :
- Nouveau prénom si changement de sexe :
- Date de naissance : ● Age de diagnostic :
- Sexe d'élevage : F  M  indéterminé
- Origine :

#### **Antécédents:**

- Consanguinité : 1ere degré  2éme degré  non consanguin
- Cas similaire dans la famille : oui  non
- mort inexpliquée dans la fratrie: oui  non
- Antécédent d'un RCIU : oui  non  ou autres : à préciser :
- Antécédents personnels chirurgicaux : non  si oui à préciser :
- Stérilité familiale : oui  non
- Sujets âgé non marié dans la famille : oui  non
- prise médicamenteuse au cours de grossesse(androgenic drugs) oui  non
- signes maternels de virilisation : oui  non

#### **Motif d'hospitalisation :**

#### **Circonstance de découverte:**

##### Naissance ou Petite enfance

- Syndrome de perte de sel
- Ambigüité sexuelle
- Cryptorchidie(bilatérale)
- Hypospadias
- Autres:

Puberté :

● Virilisation chez la fille  ● retard pubertaire chez  
  
● retard pubertaire  le garçon

● Hirsutisme	<input type="checkbox"/>	● puberté précoce	<input type="checkbox"/>
● Clitoridomégalie	<input type="checkbox"/>	● hypogénitalisme	<input type="checkbox"/>
● Aménorrhée primaire	<input type="checkbox"/>	● Cryptorchidie	<input type="checkbox"/>
● Troubles de règles	<input type="checkbox"/>	● Gynécomastie	<input type="checkbox"/>

**Examen Clinique à la première consultation :**

● Poids : Taille :  
● Tension artérielle :  
● Dysmorphie ou sd polymorformatif : oui  non   
● Mélanodermie : oui  non

Organes génitaux externes :

Bourgeon génital ● Longueur :  
● Diamètre : ● courbure: oui  non

Orifices génitaux

● Nombre : ● Siège :

Bourrelets génitaux :

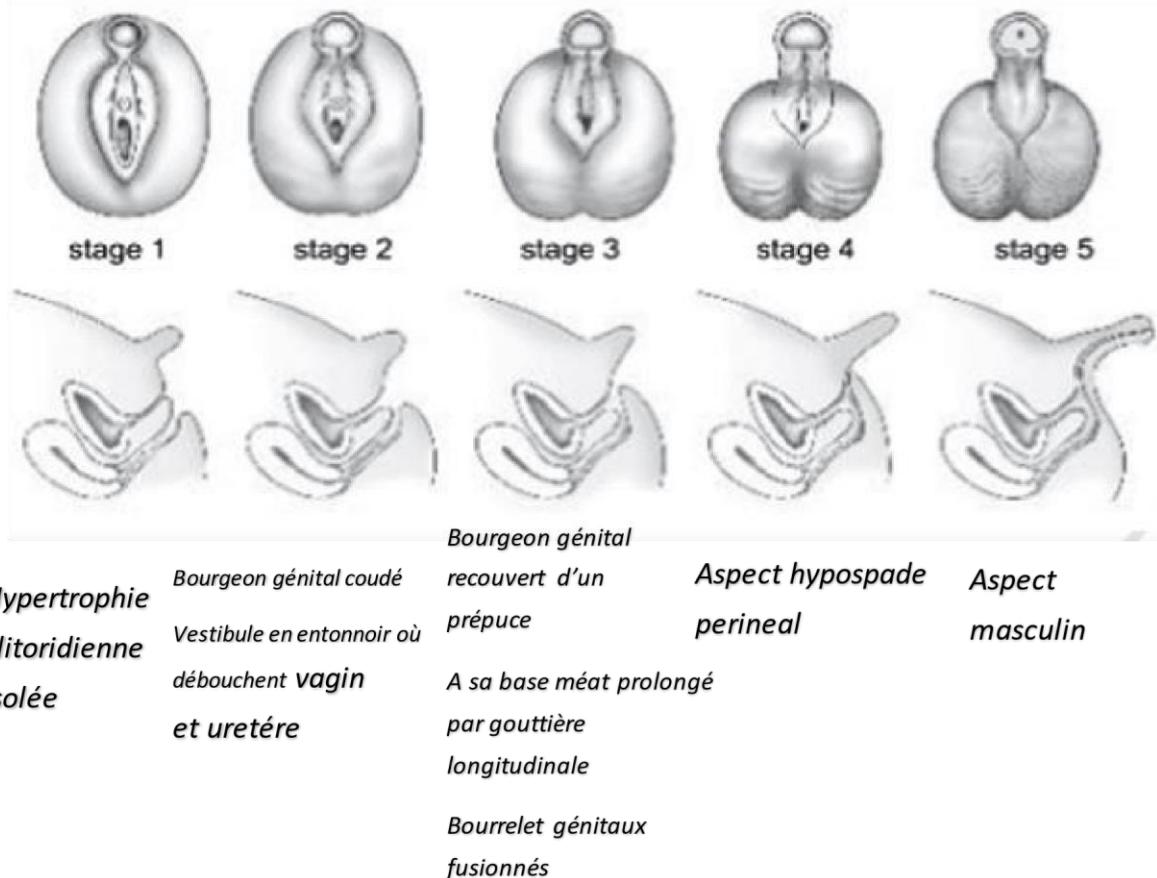
grandes lèvres  :  
scrotum  : fusion :  
Partielle  Totale

Gonade :

palpable : oui  non  ● Siège:  
Intra-bourrelet  (Taille) : Inguinal :

stade de Prader :

46xx



EMS score :

46XY

	Y	N	Norm				
3							
2			Distal				
1			Mid.	L/S	L/S		1.5
0			Prox	Ing	Ing		1
				Abd	Abd		0.5
				Abs	Abs		0
	Scrotal Fusion	Micro Penis	Urethral Meatus	Right Gonad	Left Gonad		

A la puberté :

Phénotype féminin : signes de virilisation

- Hirsutisme
- Acné
- Hypertrophie clitoridienne  ● Développement mammaire

Phénotype masculin : signes de sous virilisation

- OGE : micropénis
- Gynécomastie
- Pilosité : présente  absente

Le reste de l'examen clinique

Stade tanner :

Stade	Organes génitaux externe de l'homme	Pilosité faciale de l'homme	Pilosité pubienne de l'homme	Pilosité axillaire	Pilosité pubienne de la femme	Développement mammaire	
1		0					Enfance
2		+					
3		++					Puberté
4		+++					
		++++					Age adulte

Bilan hormonal :

Ionogramme :

- Na+ : K+ :
- GAJ :
- Cortisolémie 8h :
- Hormone adreno-corticotrope (ACTH)
- 17OH progestérone
- Desoxycortisol et Composés S :
- S-Dehydro-androstanedione (S- DHEA) :
- Activité rénine plasmatique :

## Hormones sexuelles :

- Testostérone totale : ●AMH :
- inhibine B: ●DHT :
- RAPPORT : T /DHT :
- Test à HCG :
- Oestrogène : ●FSH : ●LH :

### Caryotype :

- 46XX DSD  46XX testicular DSD
- 46XY DSD  ● sexe chromosome DSD :45X  45X/46XX 
  - 47 XXX
  - 45X /46XY
  - 46 XX/ 46XY

- Gene SRY :
- Chromatine sexuelle:

## Imageries :

ECHOGRAPHIE ABDOMINOPELVienne OU SURRENALIENNE	
ECHOGRAPHIE SCROTALE	
AGE OSSEUX :	
TDM /IRM PELVIENNE :	
EXPLORATION CHIRURGICALE	
AUTRES :	

### Diagnostic retenu :

HCS □

Insensibilité aux androgènes : partielle  Défaut de sécrétion de la testostérone   
totale

Déficit en 5 alpha réductase  Sd de régression testiculaire

Dysgénésie gonadique  : pure  partielle  mixte

Turner  Klinefelter  étiologie non déterminée

## Prise en charge thérapeutique :

- **Le traitement substitutif hormonal :**
- **La chirurgie :** geste : Génitoplastie féminisante  Génitoplastie masculinisante   
Ablation des gonades  Hystérectomie  Abaissement testiculaire

Age :

Sexe choisi :

DSD	Proposed gender
46, XX (CAH due to 21-hydroxylase deficiency)	Female
46, XX Testicular DSD	Male
46,XX Ovotesticular DSD	Female or Male
46, XY: Complete androgen insensitivity syndrome (CAIS)	Female
46, XY: Complete gonadal dysgenesis	Female
46, XY: 17-B –Hydroxysteroid dehydrogenase deficiency	Male
46, XY: 5-A-Reductase	Male

**Evolution et surveillance :** Evolution Immédiate :

Evolution au long cours :

Consultations : plaintes : oui  non

Croissance staturo–pondérale :

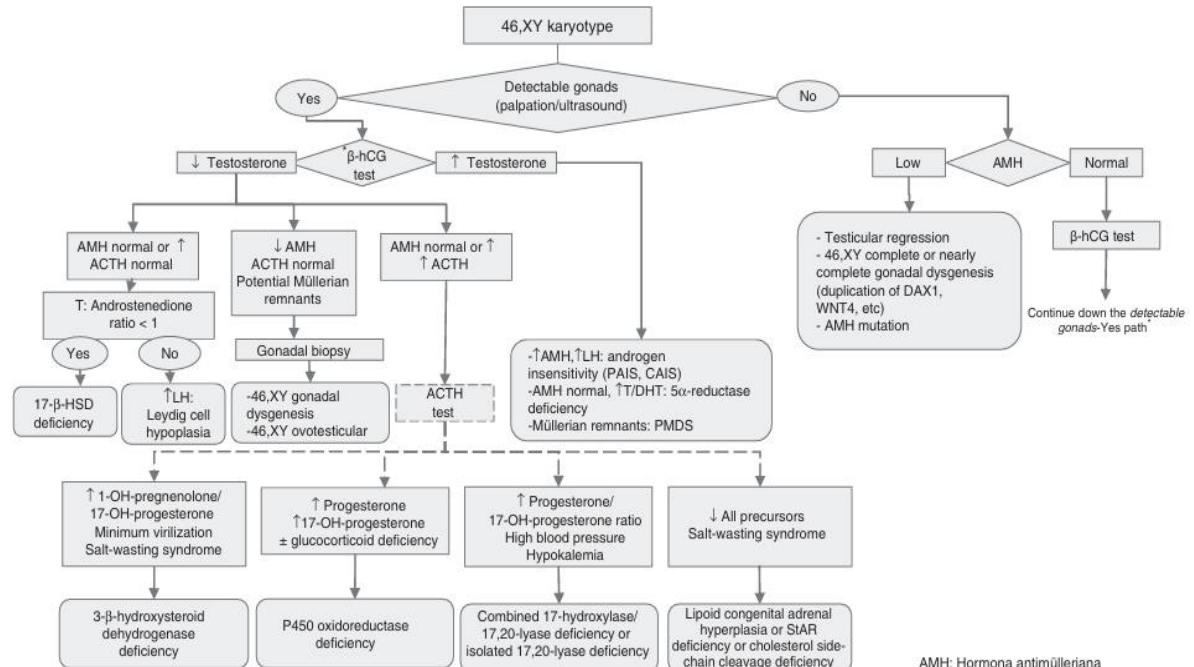
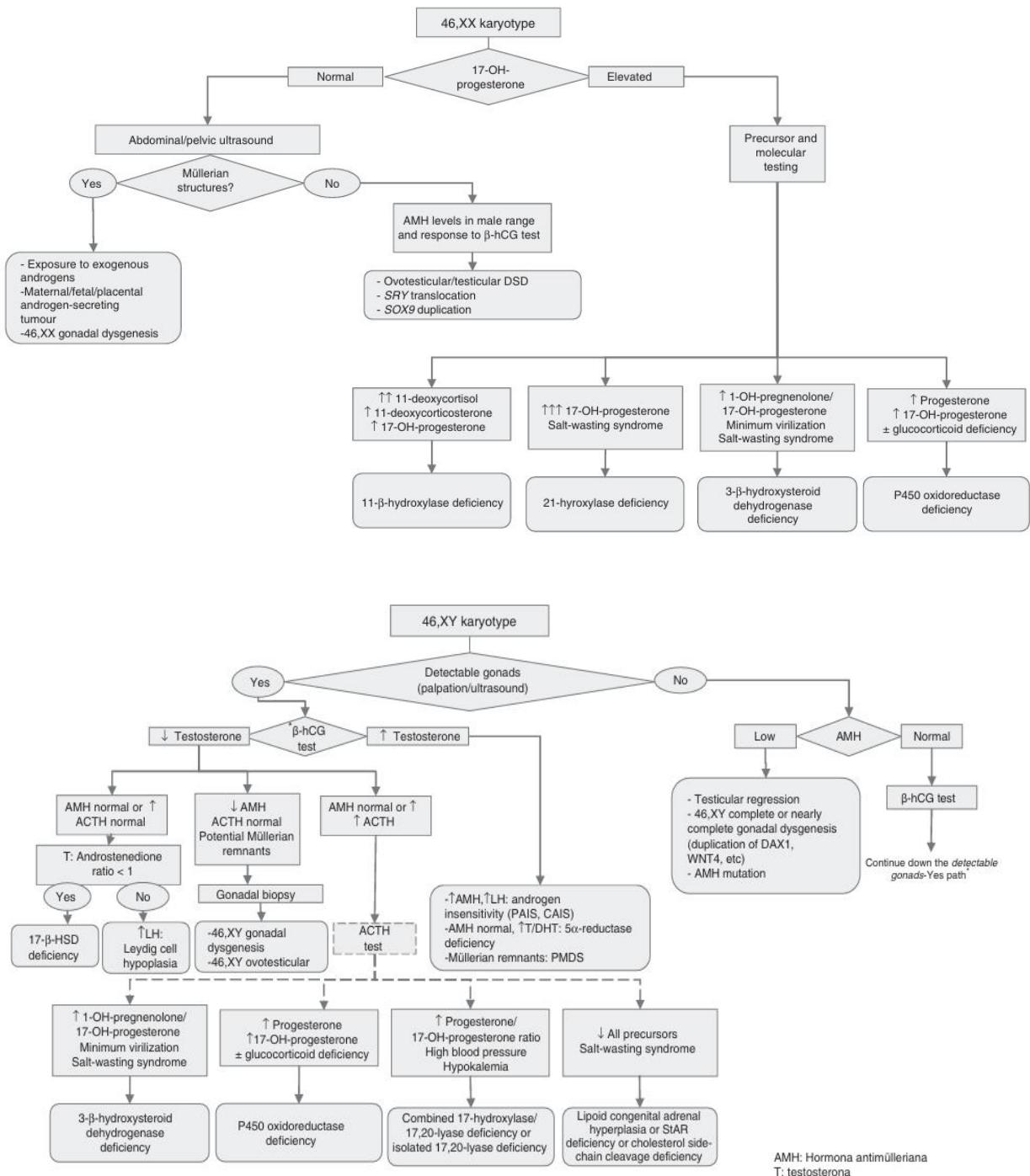
Accident de décompensation ( HCS):

Effets secondaire du traitement( HCS) :

Perte de vue :  décès :

Etat psychique des patients et des parents :

## Annexes 2 : Conduite à tenir pratique : (79)



AMH: Hormona antimülleriana  
 T: testosterona  
 DHT: dehidrotestosterona  
 SPDM: sindrome de persistencia de los conductos müllerianos

### Annexe3 :

#### Carte de soins devant une insuffisance surrénalienne (HCS)(80)

Nom.....

Prenom.....

Né le .....

Adresse.....

Tel..... Date.....

photo

Signature du titulaire ou du représentant légal

#### En cas d'urgence contactez les gens de l'entourage

1- Nom..... 2- Nom .....

Prenom..... Prenom.....

Tel..... Tel.....

Adresse..... Adresse.....

3-. Nom..... Prenom.....

Tel.....

Adresse.....

## Annexe4 :

### Protocole de l'hyperplasie congénitale des surrénales

Selon le cahier des Protocoles de Service de Pédiatrie A (Pr Bouskraoui) septembre 2015  
**Diagnostic à évoquer devant :**

- Anomalie de différenciation sexuelle (examen systématique de tout nouveau-né)
- Déshydratation inexpliquée
- Accélération de la croissance, puberté précoce, pilosité excessive, troubles des règles

**bilan :**

#### **Bilan de retentissement :**

- Ionogramme sanguin : hyponatrémie, hyperkaliémie, acidose, hypoglycémie
- Ionogramme urinaire : natriurèse élevée

#### **Bilan étiologique :**

- Dosages hormonaux : 17 OH progestérone, rénine, aldostérone, ACTH, testostérone
- Echographie abdomino pelvienne : hypertrophie des glandes surrénales, utérus, ovaires
- Caryotype : déterminer le sexe, rechercher une mutation (gène responsable de la 21Hydroxylase+++)

#### **prise en charge :**

En urgence : devant les signes de déshydratation et l'hyponatrémie

- VVP+ Réhydratation sérum salé isotonique 100cc/ Kg/j + électrolytes (Na+, ca2+, pas de k+)

si hyponatrémie profonde inférieure à 110mmol/l : Réhydratation SG 5% 100cc/kg/j+ électrolytes, calculer le déficit sodé : (Na+ désirée - Na+ du patient mmol) X 0,6X poids (kg) La moitié à passer sur 4 heures et l'autre moitié sur 20heures puis en fonction des signes de déshydratation et l'ionogramme de contrôle

- NaCl : 10 à 15 mEq / kg / j par voie orale (Sachant que : 1g= 17 mEq)
- Hydrocortisone : 2mg/kg/4-6h en intraveineux
- Kayexalate : 1g/kg/j par voie orale si hyperkaliémie

#### **à long terme :**

- Hydrocortisone : 20mg /m2/j en 2 à trois prises par voie orale à vie
- Fludrocortisone : 40à 100ug /j dans la forme classique avec perte de sel
- Na Cl : 500mgX 3 / j par voie orale jusqu'à l'âge de 2 ans
- Les antis androgènes dans la forme non classique diagnostiquée à l'adolescence

#### **Traitemen chirurgical :**

Réduction clitoridienne avec vaginoplastie dans la forme virilisante pure sans perte de sexe

Soutien psychologique pour les parents et l'enfant

✓ Conseil génétique

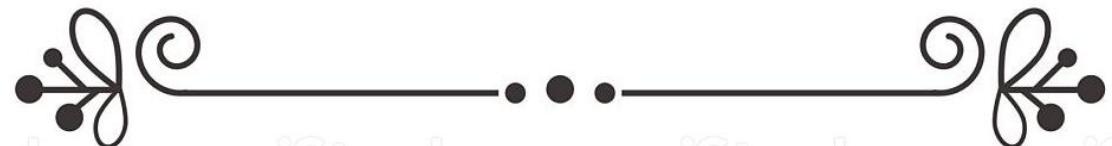
✓ Prise en charge multidisciplinaire : pédiatre, chirurgien, endocrinologue, psychologue, généticien)

**Suivi :**

- Par le pédiatre et l'endocrinologue :
- Tous les 2 à 4 mois chez le nourrisson, 4 à 6 mois chez l'enfant
- Poids, taille, tension artérielle, examen général
- Ionogramme sanguin : natrémie, kaliémie, bicarbonate, glycémie
- S'assurer de l'observance du traitement
- Ajuster la dose en cas de fièvre, infection, situation de stress
- Guetter les complications : déshydratation, troubles de croissance, puberté précoce



## *BIBLIOGRAPHIES*



1. **Kutney K, Konczal L, Kaminski B, Uli N.**  
Challenges in the diagnosis and management of disorders of sex development. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev* 108: 293-308, 2016. doi: 10.1002/bdrc.21147.
2. **Sani AM, Soh KL, Ismail IA, Arshad MM, Mungadi IA, Yau SL, Soh KG.**  
Experiences of people living with disorders of sex development and sex reassignment: Meta-ethnography of qualitative studies. *J Adv Nurs* 75: 277-290, 2019. doi: 10.1111/jan.13833.
3. **Davies JH, Cheetham T.**  
Recognition and assessment of atypical and ambiguous genitalia in the newborn. *Arch Dis Child* 102: 968-974, 2017. doi: 10.1136/archdischild-2016-311270.
4. **Campbell A, Woodward M.**  
Disorders of sex development. *Surg Oxf* 40: 731-737, 2022. doi: 10.1016/j.mpsur.2022.09.006.
5. **Fernandes G, Mhashete P, Desale M.**  
Disorders of Sexual Development Pathological Profile of 45 Cases at a Tertiary Care Centre. *journal of clinical and diagnostic research*, 2022. doi:10.7860/JCDR/2022/53120.16165
6. **García-Acero M, Moreno O, Suárez F, Rojas A.**  
Disorders of Sexual Development: Current Status and Progress in the Diagnostic Approach. *Curr Urol* 13: 169-178, 2020. doi: 10.1159/000499274.
7. **Sara HORMATALLAH.**  
Mise au point technique sur la chirurgie des états intersexuels. Thèse de médecine n° 152/2018, Marrakech.
8. **Chédel A, Fatio E, Kiehl S, Perseghini A.**  
VARIATIONS DU DEVELOPPEMENT SEXUEL [Online]. 2013.  
[http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module4/immersion/archives/2012\\_2013/rapports/variation-developpement-sexuel.pdf](http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module4/immersion/archives/2012_2013/rapports/variation-developpement-sexuel.pdf).
9. **Sadler TW.**  
*Langman's Medical Embryology*. 12 th ed. Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2012.

10. **Witchel SF.**  
Disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 48: 90-102, 2018.  
doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.11.005.
11. **Acién P, Acién M.**  
Disorders of Sex Development: Classification, Review, and Impact on Fertility. *J Clin Med* 9: 3555, 2020. doi: 10.3390/jcm9113555.
12. **MBAYE A.**  
Aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs des ADS. Thèse de médecine n°:187/2019, Dakar.
13. **Reyes AP, León NY, Frost ER, Harley VR.**  
Genetic control of typical and atypical sex development. *Nat Rev Urol* 20: 434-451, 2023. doi: 10.1038/s41585-023-00754-x.
14. **Martinez De LaPiscina I, Flück CE.**  
Genetics of human sexual development and related disorders. *Curr Opin Pediatr* 33: 556-563, 2021. doi: 10.1097/MOP.0000000000001066.
15. **SMITI YS.**  
Les anomalies de différenciation sexuelle chez l'enfant : étude descriptive et analytique (A propos de 79 cas). Thèse de médecine n°: 71/2016, rabat.
16. **Sekido R.**  
The potential role of SRY in epigenetic gene regulation during brain sexual differentiation in mammals. *Adv Genet* 86: 135-165, 2014. doi: 10.1016/B978-0-12-800222-3.00007-3.
17. **Galvis-Blanco SJ, Arias-Flórez JS, Contreras-García GA.**  
[WAGR syndrome by heterozygous deletion of the WT1 gene. Pediatric case report]. *Arch Argent Pediatr* 117: e505-e508, 2019. doi: 10.5546/aap.2019.e505.
18. **Plavicki JS, Baker TR, Burns FR, Xiong KM, Gooding AJ, Hofsteen P, Peterson RE, Heideman W.**  
Construction and characterization of a sox9b transgenic reporter line. *Int J Dev Biol* 58: 693-699, 2014. doi: 10.1387/ijdb.140288jp.

19. **Hoivik EA, Bjanesoy TE, Bakke M.**  
Epigenetic regulation of the gene encoding steroidogenic factor-1. *Mol Cell Endocrinol* 371: 133-139, 2013. doi: 10.1016/j.mce.2012.12.028.
20. **Suntharalingham JP, Buonocore F, Duncan AJ, Achermann JC.**  
DAX-1 (NR0B1) and steroidogenic factor-1 (SF-1, NR5A1) in human disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 29: 607-619, 2015. doi: 10.1016/j.beem.2015.07.004.
21. **Ono M, Harley VR.**  
Disorders of sex development: new genes, new concepts. *Nat Rev Endocrinol* 9: 79-91, 2013. doi: 10.1038/nrendo.2012.235.
22. **Universités de Fribourg, Lausanne et Berne (Suisse), sous l'égide du Campus Virtuel Suisse.**  
Cours d'embryologie en ligne à l'usage des étudiants et étudiantes en médecine [Online]. [. https://embryology.ch/](https://embryology.ch/).
23. **Bel Hadj Youssef D, Kacem M, Khochtali I, Moussa A, Saidani Z, Denguezli W, Faleh R, Sakouhi M, Zakhama A, Mahjoub S, Paris F, Sultan C.**  
Syndrome de résistance complète aux androgènes : nouvelle mutation chez une famille tunisienne. *Ann Endocrinol* 69: 218-226, 2008. doi: 10.1016/j.ando.2008.02.025.
24. **Hugon J, Ouzounian S, Christin-Maître S.**  
Hormone antimüllerienne : du gène à la protéine, sa place en clinique. *Ann Endocrinol* 71: 83-88, 2010. doi: 10.1016/j.ando.2010.01.002.
25. **Cartigny-Maciejewski M.**  
Les désordres du développement sexuel. In: *Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique*. Elsevier, p. 13-25, 2012. doi: 10.1016/B978-2-294-70154-2.00002-9
26. **Bennecke E, Köhler B, Röhle R, Thyen U, Gehrmann K, Lee P, Nordenström A, Cohen-Kettenis P, Bouvattier C, Wiesemann C.**  
Disorders or Differences of Sex Development? Views of Affected Individuals on DSD Terminology. *J Sex Res* 58: 522-531, 2021. doi: 10.1080/00224499.2019.1703130.
27. **Gomez-Lobo V.**  
Multidisciplinary care for individuals with disorders of sex development. *Curr Opin Obstet Gynecol* 26: 366-371, 2014. doi: 10.1097/GCO.0000000000000101.

28. **Ganie Y, Aldous C, Balakrishna Y, Wiersma R.**  
Disorders of sex development in children in KwaZulu-Natal Durban South Africa: 20-year experience in a tertiary centre. *J Pediatr Endocrinol Metab* 30, 2017. doi: 10.1515/jpem-2016-0152.

29. **Ekenze SO, Chikani U, Ezomike UO, Adiri CO, Onuh A. C**  
Clinical profile and management challenges of disorders of sex development in Africa: a systematic review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 35: 139–146, 2022. doi: 10.1515/jpem-2021-0510.

30. **Biswas R, Rahman N, Kamrul-Hasan AB.**  
Disorders of Sex Development: Experience at a Tertiary Care Hospital in Bangladesh. *Mymensingh Med J MMJ* 33: 140–145, 2024. PMID: 38163785

31. **Globa E, Zelinska N, Shcherbak Y, Bignon-Topalovic J, Bashamboo A, McElreavey K.**  
Disorders of Sex Development in a Large Ukrainian Cohort: Clinical Diversity and Genetic Findings. *Front Endocrinol* 13: 810782, 2022. doi: 10.3389/fendo.2022.810782.

32. **Erdoğan S, Kara C, Uçaktürk A, Aydın M.**  
Etiological Classification and Clinical Assessment of Children and Adolescents with Disorders of Sex Development – Original Article. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 3: 77–83, 2011. doi: 10.4274/jcrpe.v3i2.16.

33. **El Ounani, R Datiri.**  
Imagerie et ambiguïtés sexuelles : à propos de 24 cas pédiatriques. *J Radiol*, page 1598: 2009. doi : 10.1016/S0221-0363(09)76283-3.

34. **Faraj jaouad.**  
Apport de la cytogénétique et de la biologie moléculaire dans les troubles de la différenciation sexuelle. These de medicine n° 145/2015, Fés.

35. **Aguilar-Martinez P, Montoya F, Montoya P, Laffargue F, Viala JL.**  
[Male pseudo-hermaphroditism. Prenatal factors]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 19: 285–289, 1990. PMID: 2345270

36. **Zidoune H, Ladjouze A, Chellat-Rezgoune D, Boukri A, Dib SA, Nouri N, Tebibel M, Sifi K, Abadi N, Satta D, Benelmadani Y, Bignon-Topalovic J, El-Zaiat-Munsch M, Bashamboo A, McElreavey K.**  
Novel Genomic Variants, Atypical Phenotypes and Evidence of a Digenic/Oligogenic Contribution to Disorders/Differences of Sex Development in a Large North African Cohort. *Front Genet* 13: 900574, 2022. doi: 10.3389/fgene.2022.900574.

37. **Fedala NS, Safer A, Bala F, Ahmed Ali L, Chentli F.**  
Hyperplasie congénitale précoce des surrénales : à propos de 50 cas. *Ann Endocrinol* 74: 322, 2013. doi: 10.1016/j.ando.2013.07.274.

38. **Finney EL, Finlayson C, Rosoklja I, Leeth EA, Chen D, Yerkes EB, Cheng EY, Johnson EK.**  
Prenatal detection and evaluation of differences of sex development. *J Pediatr Urol* 16: 89–96, 2020. doi: 10.1016/j.jpurol.2019.11.005.

39. **Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, Baratz Dalke K, Liao L-M, Lin-Su K, Looijenga LHJ, Mazur T, Meyer-Bahlburg HFL, Mouriquand P, Quigley CA, Sandberg DE, Vilain E, Witchel S, Global DSD Update Consortium.**  
Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Horm Res Paediatr* 85: 158–180, 2016. doi: 10.1159/000442975.

40. **Hua X-G, Hu R, Hu C-Y, Li F-L, Jiang W, Zhang X-J.**  
Associations between hypospadias, cryptorchidism and anogenital distance: Systematic review and meta-analysis. *Andrologia* 50: e13152, 2018. doi: 10.1111/and.13152.

41. **Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen A, Conway G, Edwards Z, Elford S, Hughes IA, Izatt L, Krone N, Miles H, O'Toole S, Perry L, Sanders C, Simmonds M, Watt A, Willis D. Society for Endocrinology**  
UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015). *Clin Endocrinol (Oxf)* 84: 771–788, 2016. doi: 10.1111/cen.12857.

42. **ABBAD Hind.**  
Hermaphrodisme vrai et dysgénésie gonadique mixte. Thèse de médecine n°345/2000.

43. **Ahmed SF, Achermann J, Alderson J, Crouch NS, Elford S, Hughes IA, Krone N, McGowan R, Mushtaq T, O'Toole S, Perry L, Rodie ME, Skae M, Turner HE. Society for Endocrinology**  
UK Guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (Revised 2021). *Clin Endocrinol (Oxf)* 95: 818–840, 2021. doi: 10.1111/cen.14528.

44. **Layla EL HIZAZI.**  
L'HYPERPLASIE CONGENITALE DES SURRENALES CHEZ L'ENFANT. These de médecine n°: 89/2018, Marrakech.

45. **Dumeige L, Bouvattier C, Lombès M.**  
Nouveautés dans l'hyperplasie congénitale des surrénales. *Ann Endocrinol* 78: S21-S30, 2017. doi: 10.1016/S0003-4266(17)30922-8.

46. **Lenoir , M, Landecy M, Jacamon M, Behr J.**  
LES ANOMALIES DES ORGANES GENITAUX EXTERNES : QUE SAVOIR ? [Online].  
[https://www.sfip-radiopediatrie.org/wp-content/uploads/2018/07/lenoir2\\_trousseau\\_2017-1.pdf](https://www.sfip-radiopediatrie.org/wp-content/uploads/2018/07/lenoir2_trousseau_2017-1.pdf).

47. **Bailez MM, Costanzo M, Guercio G.**  
Role of minimally invasive surgery (MIS) in different sexual development (DSD). *Semin Pediatr Surg* 30: 151078, 2021. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2021.151078.

48. **Abdullah MA, Saeed U, Abass A, Lubna K, Weam A, Ali AS, Elmwla IF.**  
Disorders of sex development among Sudanese children: 5-year experience of a pediatric endocrinology clinic. *J Pediatr Endocrinol Metab* 25, 2012. doi: 10.1515/jpem-2011-0467.

49. **Mbacke serigne salion.**  
Apport de la recherche du gène SRY dans le diagnostic des anomalies de la différenciation sexuelle. Thèse de pharmacie n°: 58/2018, Dakar.

50. **Samara-Boustani D, Bachelot A, Pinto G, Thibaud E, Polak M, Touraine P.**  
Bloc enzymatiques précoce de la surrénale. *EMC – Endocrinol – Nutr* 5: 1-20, 2008. doi: 10.1016/S1155-1941(08)40173-7.

51. **Latrech H, Gaouzi A.**  
[Dehydration revealing 3 $\beta$ hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: report of a case]. *Pan Afr Med J* 20: 141, 2015. doi: 10.11604/pamj.2015.20.141.5842.

52. **King TFJ, Conway GS.**  
Swyer syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 21: 504-510, 2014. doi: 10.1097/MED.0000000000000113.

53. **Mendonca BB, Costa EMF, Belgorosky A, Rivarola MA, Domenice S.**  
46,XY DSD due to impaired androgen production. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24: 243-262, 2010. doi: 10.1016/j.beem.2009.11.003.

54. **Porter FD.**  
Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 16: 535-541, 2008. doi: 10.1038/ejhg.2008.10.

55. **Cheon CK.**  
Practical approach to steroid 5alpha-reductase type 2 deficiency. *Eur J Pediatr* 170: 1-8, 2011. doi: 10.1007/s00431-010-1189-4.

56. **Renu D, Rao BG, Ranganath K, Namitha.**  
Persistent mullerian duct syndrome. *Indian J Radiol Imaging* 20: 72-74, 2010. doi: 10.4103/0971-3026.59761.

57. **Kaefer M, Eugster E.**  
Hormonal suppression of mini-puberty in a neonate with mosaic 45X/46XY disorder of sexual development. *Urol Case Rep* 32: 101237, 2020. doi: 10.1016/j.eucr.2020.101237.

58. **Boujid H, Gaouzi A.**  
Hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant (HCS) : à propos de 61 cas. *Ann Endocrinol* 74: 327, 2013. doi: 10.1016/j.ando.2013.07.292.

59. **Kamoun T, Kmiha S, Chabchoub I, Baklouti K, Nouri A, Hachicha M.**  
Les hyperplasies congénitales des surrénales (HCS). *Ann Endocrinol* 75: 475, 2014. doi: 10.1016/j.ando.2014.07.695.

60. **Krege S, Eckoldt F, Richter-Unruh A, Köhler B, Leuschner I, Mentzel H-J, Moss A, Schweizer K, Stein R, Werner-Rosen K, Wieacker P, Wiesemann C, Wünsch L, Richter-Appelt H.**  
Variations of sex development: The first German interdisciplinary consensus paper. *J Pediatr Urol* 15: 114-123, 2019. doi: 10.1016/j.jpurol.2018.10.008.

61. **Sandberg DE, Gardner M, Cohen-Kettenis PT.**  
Psychological aspects of the treatment of patients with disorders of sex development. *Semin Reprod Med* 30: 443-452, 2012. doi: 10.1055/s-0032-1324729.

62. **Nowotny HF, Reisch N.**  
Challenges Waiting for an Adult with DSD. *Horm Res Paediatr* 96: 207-221, 2023. doi: 10.1159/000527433.

63. Kyriakou A, Dessens A, Bryce J, Iotova V, Juul A, Krawczynski M, Nordenskjöld A, Rozas M, Sanders C, Hiort O, Ahmed SF. Current models of care for disorders of sex development – results from an International survey of specialist centres. *Orphanet J Rare Dis* 11: 155, 2016. doi: 10.1186/s13023-016-0534-8.

64. Sandberg DE, Gardner M, Callens N, Mazur T, the DSD-TRN Psychosocial Workgroup, the DSD-TRN Advocacy Advisory Network, and Accord Alliance. Interdisciplinary care in disorders/differences of sex development (DSD): The psychosocial component of the DSD—Translational research network. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 175: 279–292, 2017. doi: 10.1002/ajmg.c.31561.

65. Mouriquand P. Dilemmes soulevés par les anomalies congénitales génito-sexuelles. *Arch Pédiatrie* 21: 683–685, 2014. doi: 10.1016/j.arcped.2014.04.014.

66. Bennecke E, Köhler B, Röhle R, Thyen U, Gehrman K, Lee P, Nordenström A, Cohen-Kettenis P, Bouvattier C, Wiesemann C. Disorders or Differences of Sex Development? Views of Affected Individuals on DSD Terminology. *J Sex Res* 58: 522–531, 2021. doi: 10.1080/00224499.2019.1703130.

67. Park JS, Kim J, Elghiyat A, Ham WS. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine (Baltimore)* 97: e12390, 2018. doi: 10.1097/MD.0000000000012390.

68. Williams LA, Pankratz N, Lane J, Kralo M, Roesler M, Richardson M, Frazier AL, Amatruda JF, Poynter JN. Klinefelter syndrome in males with germ cell tumors: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 124: 3900–3908, 2018. doi: 10.1002/cncr.31667.

69. Falhammar H, Claahsen-van Der Grinten H, Reisch N, Slowikowska-Hilczer J, Nordenström A, Roehle R, Bouvattier C, Kreukels BPC, Köhler B, Health status in 1040 adults with disorders of sex development (DSD): a European multicenter study. *Endocr Connect* 7: 466–478, 2018. doi: 10.1530/EC-18-0031.

70. Islam R, Lane S, Williams SA, Becker CM, Conway GS, Creighton SM. Establishing reproductive potential and advances in fertility preservation techniques for XY individuals with differences in sex development. *Clin Endocrinol (Oxf)* 91: 237–244, 2019. doi: 10.1111/cen.13994.

71. Costanzo M, Touzon MS, Marino R, Guercio G, Ramirez P, Mattone MC, Pérez Garrido N, Bailez MM, Vaiani E, Ciaccio M, Galluzzo Mutti ML, Belgorosky A, Berensztein E. Gonadal tumor development in 46,XX disorders of gonadal development. *Eur J Endocrinol* 187: 451–462, 2022. doi: 10.1530/EJE-22-0283.

72. Slowikowska-Hilczer J, Szarras-Czapnik M, Duranteau L, Rapp M, Walczak-Jedrzejowska R, Marchlewska K, Oszukowska E, Nordenstrom A. Risk of gonadal neoplasia in patients with disorders/differences of sex development. *Cancer Epidemiol* 69: 101800, 2020. doi: 10.1016/j.canep.2020.101800.

73. Rey RA, Grinspon RP. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25: 221–238, 2011. doi: 10.1016/j.beem.2010.08.013.

74. Guercio G, Rey RA. Fertility Issues in the Management of Patients with Disorders of Sex Development. In: *Endocrine Development*, edited by Hiort O, Ahmed SF. S. Karger AG, p. 87–98, 2014. doi: 10.1159/000363633.

75. Van Batavia JP, Kolon TF. Fertility in disorders of sex development: A review. *J Pediatr Urol* 12: 418–425, 2016. doi: 10.1016/j.jpurol.2016.09.015.

76. Slowikowska-Hilczer J, Hirschberg AL, Claahsen-van Der Grinten H, Reisch N, Bouvattier C, Thyen U, Cohen Kettenis P, Roehle R, Köhler B, Nordenström A, Kohler B, Cohen-Kettenis P, De Vries A, Arlt W, Wiesemann C, Slowikowska-Hilczer J, De La Perriere AB, Sultan C, Paris F, Bouvattier C, Thyen U, Reisch N, Richter-Unruh A, Claahsen-van Der Grinten H, Nordenstrom A, Pienkowski C, Szarras-Czapnik M. Fertility outcome and information on fertility issues in individuals with different forms of disorders of sex development: findings from the dsd-LIFE study. *Fertil Steril* 108: 822–831, 2017. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.013.

77. Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, Finlayson C, Sircili MHP, Dénes FT, Domenice S, Mendonca BB. Management of 46,XY Differences/Disorders of Sex Development (DSD) Throughout Life. *Endocr Rev* 40: 1547–1572, 2019. doi: 10.1210/er.2019-00049.

78. Goossens E, Tournaye H. Male fertility preservation, where are we in 2014? *Ann Endocrinol* 75: 115–117, 2014. doi: 10.1016/j.ando.2014.03.011.

79. **Guerrero-Fernández J, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA, Martos Tello JM, Rodríguez Estévez A, Yeste Fernández D, Martínez Martínez L, Martínez-Urrutia MJ, Mora Palma C, Audí Parera L.** [Management guidelines for disorders / different sex development (DSD)]. *An Pediatr* 89: 315.e1–315.e19, 2018. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.06.009.

80. **Pr Juliane LEGER.**  
Centre de référence des maladies endocriniques rares de la croissance Hôpital Robert Debré – Service d'endocrinologie diabétologie pédiatrique [Online].  
[https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/insuff\\_surrenale\\_bdc.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/insuff_surrenale_bdc.pdf).

# قسم الطبيب

أَقْسِمْ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حِيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظَّرُوفِ  
وَالْأَحَوَالِ بِاَذْلَا وَسْعَيْ فِي إِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ  
وَالْأَلَمِ وَالْقَقَّ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتَرَ عُورَتَهُمْ، وَأَكْتَمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِاَذْلَا رِعَايَتِي الطَّبِيعَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،  
لِلصَّالِحِ وَالظَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابَرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، وَأَسْخَرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لَأَذَادَهُ.

وَأَنْ أَوْفَرَ مَنْ عَلِمَنِي، وَأَعْلَمَ مَنْ يَصْغِرَنِي، وَأَكُونُ أَخَا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيعَةِ  
مُتَعَاوِنِيْنَ عَلَى الْبِرِّ وَالْتَّقْوَىِ.

وَأَنْ تَكُونَ حِيَاتِي مِصْدَاقِ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَّتِي، نَقِيَّةٌ مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ  
اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ

أطروحة رقم 418

سنة 2024

**إختلالات النمو الجنسي عند الأطفال:  
تجربة قسم طب الأطفال ب - مستشفى محمد السادس**  
**الأطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم 2024/11/28

من طرف

**السيد المختار بقا**

المزداد في 1998/08/04 ب بتلميذ-موريتانيا

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:**

الأعضاء التناسلية الخارجية - إختلالات النمو الجنسي عند الأطفال - النمط النموبي - تضخم الغدة الكظرية الخلقي - عدم الحساسية للأندروجين.

**اللجنة**

الرئيسة

إ.آيت الصاب

السيدة

أستاذة في طب الأطفال

المشرف

ر. القادر

السيد

أستاذ مبرز في طب الأطفال

الحكام

{

م. ولاد صياد

السيد

أستاذ في جراحة الأطفال

ه. ناصح

السيدة

أستاذة مبرزة في طب الأطفال

