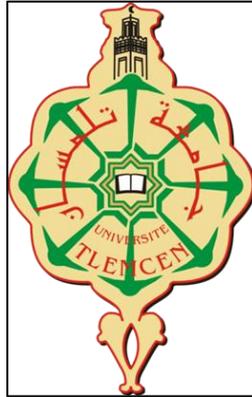


**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**UNIVERSITÉ ABOU BAKR BELKAID TLEMCEM**  
**FACULTÉ DE MÉDECINE DR BENZERDJEB**



**Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du  
diplôme de Docteur en médecine**

**Anomalies des organes génitaux externes  
découvertes à la naissance**

**Réalisé par :**

*Dr.TAOULI Meriem*

*Dr.BOUCHAOUR Ferial*

**Encadré par :**

*Dr.KADDOUR .A*

**Année Universitaire : 2017/2018**

## Remerciements

*Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.*

*Nous tenons à remercier **Dr DIB** chef du service de pédiatrie A EHS Tlemcen qui nous a accompagné tout au long de ce stage, c'est grâce à votre disponibilité et surtout votre gentillesse que nous avons bénéficié de tous les éléments nécessaires pour le bon déroulement de notre stage. Veuillez accepter, Docteur, nos sincères remerciements et notre profond respect.*

*A notre maître et rapporteur de thèse : **Dr KADDOUR** Maître-assistant en pédiatrie A EHS Tlemcen. C'est avec un grand plaisir que nous nous sommes adressées à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement. Vous êtes un homme de science rigoureux et pointilleux respecté de tout le monde, et une fierté pour notre faculté. Nous sommes très touchées par votre disponibilité malgré vos multiples responsabilités. Vos enseignements et conseils nous ont guidés tout au long de ce travail. Nous sommes très fières d'avoir appris auprès de vous et nous espérons avoir été à la hauteur de votre attente. Votre respect pour votre travail nous servira d'exemple. Veuillez trouver ici, docteur, l'expression de notre profonde gratitude.*

## **Dédicaces : Dr .TAOULI MERIEM.**

*A ma très chère mère «mon bonheur»*

*Affable, forte, courageuse, sage et adorable, tu représentes pour moi le symbole de la bonté, la source de tendresse et l'exemple du dévouement. Tu n'as pas cessé de m'encourager, de me soutenir et de prier pour moi tout au long de ces années, tu m'as aimée, tu as été énormément patiente et tu ne m'as jamais laissée tomber, tu m'as supportée malgré mon caractère, tu m'as appris à continuer d'avancer quand je n'avais plus de courage ni de force, tu as su me montrer comme la vie est belle à tes côtés, je ne te remercierai jamais assez maman. Tu es mon exemple, je suis très fière de toi.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études et toute ma vie, sans toi je ne serais jamais arrivée là où je suis maintenant.*

*Aucune dédicace ne serait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessés de faire depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte, tu m'as offert ta vie au vrai sens du terme, quoi que je fasse je ne te rendrai même pas le un quart de ce que tu m'as offert, j'espère qu'au moins j'étais à la hauteur de tes attentes et que tu es fière de moi.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de ma gratitude et mon profond amour. Que Dieu le tout puissant, te préserve et t'accorde santé, longue vie et bonheur.*

*Je t'adore*

## *A mon cher mari BASSIM*

*Je te remercie pour tout l'amour que tu m'as apporté, pour ta patience, ta présence et ton affection. Tu étais là dans les moments difficiles, tu m'as soutenue, tu m'as supportée malgré que je suis insupportable des fois. Je suis très heureuse et fière de t'avoir. Que Dieu te préserve et t'accorde santé, longue vie et bonheur.*

## *A ma cousine préférée Lamya,*

*Ma chérie d'amour, je te dédie ce travail comme promis, tu es une personne gentille et adorable. Je t'admire et je t'estime à un point que tu ne pourrais imaginer, et je suis très fière de toi. Je te souhaite de la réussite, du succès et beaucoup de bonheur. Et sache que maman et moi serons toujours à tes côtés, nous te soutiendrons, et nous sommes là à n'importe quel moment de ta vie. Nous t'apporterons amour et soutien. Que Dieu t'accompagne dans ta vie.*

## *A tous les membres de ma famille, petits et grands*

*Je mentionne particulièrement ma tante Khadija Allah yerhamha et ses enfants.*

*Mes grands-parents, mes oncles, ma tante, mes cousins et cousines et leurs enfants. Tata Sahila et tata Souad merci de m'avoir supportée.*

*Mon père, mes sœurs et mon frère.*

## *A mes chères amies*

*Sebbahi Sarah Imene, Haddouchi Khadija.*

## **Dédicaces : DR. BOUCHAOUR FERIEL :**

### *A ma très chère Ma mère*

*Qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.*

*Tu es la meilleure maman au monde , que dieu te garde pour moi.*

### *A mon chère époux (HAMI)*

*Par sa présence qui m'inspire confiance, force et sécurité .*

*Par sa patience et ses conseils qui m'ont apportés toute la volonté et l'envie d' être médecin.*

*Son amour et son affection remplissent mes jours de bonheur.*

### *A ma chère Tante SAMIRA*

*Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*A ma chère sœur NASSIMA*

*Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi.*

*Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.*

*A ma grand mère et ma chère tante DJAOUIDA :*

*Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie professionnelle et personnelle. Je vous aime.*

*A mes chères oncles :FOUZI ,HASSANE*

*et KARIM :*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection , ma reconnaissance et mon profond amour .*

*A mes beaux parents :*

*Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille.*

*En témoignage de l'attachement, du respect et de l'affection que je porte pour vous.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

*A mes beaux frères WALID et HICHEM :*

*Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.*

*A mes amies HANANE et IBTISSEM .*

## **Plan :**

<i>§Introduction</i> .....	11.
<i>§Objectifs</i> .....	13.
<i>§Matériel et méthodes</i> .....	15-17.
<i>§Résultats</i> .....	13-53.
<i>§Discussion</i> .....	54-117.
- <i>Définition</i> .....	55.
- <i>Importance du sujet</i> .....	55.
- <i>Epidémiologie</i> .....	55.
- <i>Historique</i> .....	55-57.
- <i>Rappel anatomique</i> .....	57-65.
- <i>Rappel embryologique</i> .....	65-73.
- <i>Différenciation sexuelle</i> .....	73-85.
- <i>Anomalies des organes génitaux externes.</i>	
- <i>Anomalies des organes génitaux masculins</i> .85-94.	
- <i>Hypospadias</i> .....	85-88.
- <i>Cryptorchidie</i> .....	88-91.
- <i>Micropénis</i> .....	91-94.
- <i>Pathologies de la différenciation sexuelle d'origine génétique et hormonale (ambigüité sexuelle).</i>	
- <i>Hermaphrodisme</i> .....	97-105.
- <i>Syndrome de Turner</i> .....	105-108.
- <i>Syndrome de Klinefelter</i> .....	109-112.
- <i>Hyperplasie congénitale des surrénales</i> .112-117.	
<i>§Conclusion</i> .....	118.
<i>§Bibliographie</i> .....	120-123.
<i>§Annexe</i> .....	124-126.

## **Liste des abréviations :**

***ADS : Anomalie de développement sexuel.***

***AMH : Hormone antimüllérienne.***

***DG : Dysgénésie gonadique.***

***DHA : Déshydratation aigue.***

***DHT : Dihydrotestostérone.***

***DSD : Disorder of sex development.***

***FSH : Hormone folliculostimulante.***

***GEA : Gastro-entérite aigue.***

***GLY : Glycémie.***

***HCG : Hormone chorionique gonadotrope.***

***HCS : Hyperplasie congénitale des surrénales.***

***HSHC : Hémisuccinate d'hydrocortisone.***

***HTA : Hypertension artérielle.***

***Kb : Kilobases.***

***LH : Luteining Hormone.***

***OGE : Organes génitaux externes.***

***PCR : Polymerase Chain reaction.***

***RCIU : Retard de croissance intra utérin.***

***TDF : Testis determining factor.***

***17OHP : 17 hydroxy-progestérone.***

***3 $\beta$ HSD : 3  $\beta$  hydroxystéroïde déshydrogénase.***

## **Liste des figures :**

***Figure.1 : Vue antérieure de l'appareil génital féminin.***

***Figure.2 : Vue latérale d'une coupe sagittale de l'appareil génital féminin.***

***Figure.3 : Vue antérieure de l'appareil génital masculin.***

***Figure.4 : Vue latérale d'une coupe sagittale de l'appareil génital masculin.***

***Figure.5: Principe de la différenciation sexuelle.***

***Figure.6 : Différenciation du tractus génital interne.***

***Figure.7: Développement des organes génitaux externes.***

***Figure.8 : Découverte du gène SRY à travers les années.***

***Figure.9 : Cartographie de la région déterminant le sexe mâle à l'extrémité du bras court du chromosome Y.***

***Figure.10 : Action de la testostérone sur les tissus cibles.***

***Figure.11 : Différenciation masculine en fonction de l'âge.***

***Figure.12 : Régulation génétique et hormonale de la différenciation masculine.***

***Figure.13 : Facteurs hormonaux contrôlant la différenciation sexuelle.***

***Figure.14 : Hypospadias pénien; Hypospadias pénoscrotal.***

***Figure.15 : Cryptorchidies; Ectopies testiculaires.***

***Figure.16 : Classification de Prader.***

***Figure.17 : Caryotype XXY.***

***Figure.18 : Biosynthèse du cholestérol et des stéroïdes dans le déficit en POR.***

# *Introduction*

***Les anomalies de la différenciation sexuelle correspondent aux atypies congénitales chromosomiques, gonadiques ou anatomiques du développement sexuel.***

***Elles constituent l'un des plus grands challenges de l'endocrinologue pédiatre, du généticien et du psychologue, et du chirurgien, leurs causes sont très variées.***

***Ainsi le problème du diagnostic d'une anomalie de différenciation sexuelle va se poser à la naissance devant tout nouveau-né dont l'aspect des organes génitaux externes n'est pas conforme à la norme.***

***Ces aspects vont de l'hypospadias pénien postérieur à l'hypertrophie clitoridienne.***

***Entre ces extrêmes, les organes génitaux sont franchement ambigus.***

***La naissance d'un enfant avec ce type d'anomalie peut constituer une urgence médicale (Hyperplasie congénitale des surrénales, à l'origine d'un syndrome de perte de sel) et sociale.***

***L'impossibilité de donner un sexe à un enfant qui vient de naître est très éprouvante et le choix du sexe doit être le plus rapide possible.***

***Celui-ci est dépendant de multiples facteurs qui sont déterminés par une enquête anatomique, fonctionnelle et psychologique minutieuse dans le but d'établir un diagnostic étiologique précis qui représente le pilier de la prise en charge multidisciplinaire de ces patients.***

# *Objectif*

***Le dépistage néonatal clinique des anomalies des organes génitaux externe.***

# *Matériel et méthodes*

### **Patients et méthodes:**

**Il s'agit d'une étude prospective descriptive réalisé au sein du service de pédiatrie A, EHS Tlemcen, sur une période de 05 mois allant du 01 novembre 2017 jusqu'au 31 mars 2018 portant sur 11 cas de nouveaux nés ayant des anomalies des organes génitaux externes.**

### **Population:**

**Tous les nouveaux nés nés dans la maternité EHS Tlemcen durant la période du 01/11/2017 au 31/03/2018.**

### **Critères d'inclusion:**

**Naissance dans la maternité de l'EHS durant la période du 01-11-2017 au 31-03-2018.**

**Les nouveaux nés ayant, comme anomalies des organes génitaux externes:**

- Micropénis.**
- Cryptorchidie bilatérale.**
- Hypospadias.**
- Ambigüité sexuelle.**

### **Recueil des données:**

**Pour recueillir les informations sur les cas, nous nous sommes aidées d'une fiche d'exploitation. (Voir annexe)**

### **Difficultés rencontrées:**

- Des nouveaux nés apparaissent en bonne santé à première vue. Pourtant ils présentent un grave problème. Les parents ne l'admettent pas. Ils n'acceptent pas le fait que leurs enfants soient malades et refusent de leur faire les examens appropriés pour diagnostiquer la pathologie qui est en cause de l'anomalie des organes génitaux externes.**
- Les examens nécessaires pour le bilan étiologique des anomalies des organes génitaux externes ne sont pas disponibles et ceux qui le sont, sont très onéreux. Or, la quasi-totalité des familles ont un niveau socio-économique bas.**

***-Le sexe du nouveau-né a toujours été un tabou (fille ou garçon)...Suivant les conditions socioculturelles beaucoup préfèrent avoir un garçon. Alors devant une situation pareille le choix du sexe sera très difficile.***

# *Résultats*

## **Cas 1**

***Il s'agit du nouveau-né de sexe masculin né à terme le 01/11/2017 par voie haute, pesant 02kg200, Apgar 10/10. D'une mère âgée de 22 ans femme au foyer originaire de Tlemcen, G1P1, sans antécédents particuliers hormis une hypothyroïdie sous LEVOTHYROX 25, et d'un père âgé de 33 ans militaire originaire et demeurant à Beni Mester et dont le niveau socio-économique est bas.***

***Pas d'antécédent de stérilité ni notion de consanguinité.***

***L'examen clinique systématique du 01<sup>er</sup> jour :***

***Température: 36.5°C***

***Poids : 02Kg200***

***Taille : 45 cm***

***PC: 33 cm***

***Examen cutané :***

***A l'inspection : le nouveau né est normo-coloré, pas de pâleur ni d'ictère.***

***Pas de particularités sémiologiques.***

***Examen cardio-vasculaire:***

***FC: 125btm/min***

***Le temps de recoloration cutanée : 02 secondes (normale)***

***La palpation: tous les pouls sont perçus notamment le pouls fémoral (la perception plus faible voir l'absence des pouls fémoraux doit faire évoquer une coarctation de l'aorte).***

***Pas de souffle cardiaque.***

***Examen pulmonaire:***

***FR :55 cyc/min***

***La respiration est normale. Pas de signes de lutte.***

***L'auscultation met en évidence un murmure vésiculaire symétrique, sans bruit surajouté.***

***Examen du tronc, de l'abdomen et des orifices herniaires:***

***L'abdomen est un peu météorisé.***

***Le cordon ombilical est d'aspect normal.***

***La marge anale est soigneusement examinée, on ne note aucune malformation.***

***Pas d'hernie inguinale décelée.***

***Examen de la tête et de la face :***

***Les fontanelles sont souples ni déprimées ni bombées.***

***Pas de bosse sérosanguine.***

***L'examen ORL :***

***L'examen du cou est normal. Pas de torticolis. Pas d'hématome ni de kyste.***

***L'examen des oreilles est normal.***

***Pas de déviation de la cloison nasale.***

***L'examen de la bouche est normal. Pas de fente (vélo-) palatine ni de brièveté du frein de la langue.***

***L'examen des yeux :***

***Aspect des conjonctives, des iris et des pupilles ainsi que la symétrie des reflets pupillaires sont normaux.***

***Pas de strabisme.***

***Examen neurosensoriel :***

***Réflexes archaïques :***

***Réflexe de succion : présent.***

***Grasping : présent***

***Signe de Moro : positif***

***Tonus axial : normal***

***Réaction aux stimuli sonores : présente.***

***Examen ostéo-articulaire :***

***Le rachis : pas d'anomalie ni cutanée ni osseuse, pas d'anomalie de fermeture du tube neurale (absence de lipome sous cutané, de touffe de poils...)***

***les membres : intégrité morphologique, pas de syndactylie ni de polydactylie, pas de malformation des pieds.***

***Les hanches :***

***Manœuvre d'Ortolani positive : luxation congénitale de la hanche droite.***

***Pas de fracture de la clavicule ni de paralysie du plexus brachial.***

***L'examen des organes génitaux externes :***



***Les testicules ne sont pas palpés dans les bourses : cryptorchidie bilatérale.***

***Pas d'hydrocèle.***

***On note un micropénis à 01.90 cm.***

***Méat urétral normalement situé.***

***Le reste de l'examen est sans particularités.***

## ***Cas 2***

***Il s'agit du nouveau-né de sexe masculin né prématurément à 36SA le 12/11/2017 par voie basse, pesant 03kg100, Apgar 10/10. D'une mère âgée de 43 ans femme au foyer originaire de Tlemcen, G4P4, sans antécédents particuliers, et d'un père âgé de 49 ans artisan originaire et demeurant à Tlemcen et dont le niveau socio-économique est bas.***

***Pas d'antécédent de stérilité ni notion de consanguinité.***

***L'examen clinique systématique du 01<sup>er</sup> jour :***

***Température: 36.3°C***

***Poids : 03Kg100***

**Taille : 44 cm**

**PC: 34 cm**

**Examen cutané :**

**A l'inspection : le nouveau-né est normo-coloré, pas de pâleur ni d'ictère.**

**Pas de particularités sémiologiques.**

**Examen cardio-vasculaire:**

**FC: 130btm/min**

**Le temps de recoloration cutanée : 02 secondes (normale)**

**La palpation: tous les pouls sont perçus notamment le pouls fémoral (la perception plus faible voir l'absence des pouls fémoraux doit faire évoquer une coarctation de l'aorte).**

**Pas de souffle cardiaque.**

**Examen pulmonaire:**

**FR :50 cyc/min**

**La respiration est normale. Pas de signes de lutte.**

**L'auscultation met en évidence un murmure vésiculaire symétrique, sans bruit surajouté.**

**Examen du tronc, de l'abdomen et des orifices herniaires:**

**L'abdomen est souple.**

**Le cordon ombilical est d'aspect normal.**

**La marge anale est soigneusement examinée, on ne note aucune malformation.**

**Pas d'hernie inguinale décelée.**

**Examen de la tête et de la face :**

***Les fontanelles sont souples ni déprimées ni bombées.***

***Présence d'une bosse sérosanguine.***

***L'examen ORL :***

***L'examen du cou est normal. Pas de torticolis. Pas d'hématome ni de kyste.***

***L'examen des oreilles est normal.***

***Pas de déviation de la cloison nasale.***

***L'examen de la bouche : présence d'une fente labio- palatine.***

***Pas de brièveté du frein de la langue.***

***L'examen des yeux :***

***Aspect des conjonctives, des iris et des pupilles ainsi que la symétrie des reflets pupillaires sont normaux.***

***Pas de strabisme.***

***Examen neurosensoriel :***

***Réflexes archaïques :***

***Réflexe de succion : absent.***

***Grasping : présent***

***Signe de Moro : positif***

***Tonus axial : normal***

***Réaction aux stimuli sonores : présente.***

***Examen ostéo-articulaire :***

***Le rachis : pas d'anomalie ni cutanée ni osseuse, pas d'anomalie de fermeture du tube neurale (absence de lipome sous cutané, de touffe de poils...)***

***les membres : intégrité morphologique, pas de syndactylie ni de polydactylie, pas de malformation des pieds.***

***Les hanches :***

***Manœuvre d'Ortolani négative : pas de luxation congénitale de la hanche.***

***Pas de fracture de la clavicule ni de paralysie du plexus brachial.***

***L'examen des organes génitaux externes :***

***Les testicules ne sont pas palpés dans les bourses : cryptorchidie bilatérale.***



***Pas d'hydrocèle.***

***Pénis de taille normale.***

***Méat urétral normalement situé.***

***Le reste de l'examen est sans particularités.***

### **Cas 3**

***Il s'agit du nouveau né de sexe masculin né à terme le 13/11/2017 par voie haute, pesant 03kg900, Apgar 10/10. D'une mère âgée de 38 ans femme au foyer originaire de Tipaza, G4P4, sans antécédents particuliers, et d'un père âgé de 43 ans commandant brigadier originaire de Tnes et demeurant à Tlemcen aux antécédents d'HTA depuis deux ans et dont le niveau socio-économique est élevé.***

***Pas d'antécédent de stérilité.***

***Notion de consanguinité de 01<sup>er</sup> degré.***

***L'examen clinique systématique du 01<sup>er</sup> jour :***

***Température: 37.5°C***

***Poids : 03Kg900***

***Taille : 49 cm***

***PC: 35 cm***

***Examen cutané :***

***A l'inspection : le nouveau né est normo-coloré, pas de pâleur ni d'ictère.***

***Pas de particularités sémiologiques.***

***Examen cardio-vasculaire:***

***FC: 150btm/min***

***Le temps de recoloration cutanée : 02 secondes (normale)***

***La palpation: tous les pouls sont perçus notamment le pouls fémoral (la perception plus faible voir l'absence des pouls fémoraux doit faire évoquer une coarctation de l'aorte).***

***Pas de souffle cardiaque.***

***Examen pulmonaire:***

***FR : 53cyc/min***

***La respiration est normale. Pas de signes de lutte.***

***L'auscultation met en évidence un murmure vésiculaire symétrique, sans bruit surajouté.***

***Examen du tronc, de l'abdomen et des orifices herniaires:***

***L'abdomen est souple.***

***Le cordon ombilical est d'aspect normal.***

***La marge anale est soigneusement examinée, on ne note aucune malformation.***

***Pas d'hernie inguinale décelée.***

***Examen de la tête et de la face :***

***Les fontanelles sont souples ni déprimées ni bombées.***

***Pas de bosse sérosanguine.***

***L'examen ORL :***

***L'examen du cou est normal. Pas de torticolis. Pas d'hématome ni de kyste.***

***L'examen des oreilles est normal.***

***Pas de déviation de la cloison nasale.***

***L'examen de la bouche est normal. Pas de fente (vélo-) palatine ni de brièveté du frein de la langue.***

***L'examen des yeux :***

***Aspect des conjonctives, des iris et des pupilles ainsi que la symétrie des reflets pupillaires sont normaux.***

***Pas de strabisme.***

***Examen neurosensoriel :***

***Réflexes archaïques :***

***Réflexe de succion : présent.***

***Grasping : présent***

***Signe de Moro : positif***

***Tonus axial : normal***

***Réaction aux stimuli sonores : présente.***

***Examen ostéo-articulaire :***

***Le rachis : pas d'anomalie ni cutanée ni osseuse, pas d'anomalie de fermeture du tube neurale (absence de lipome sous cutané, de touffe de poils...).***

***les membres : intégrité morphologique, pas de syndactylie ni de polydactylie, pas de malformation des pieds.***

***Les hanches :***

***Manœuvre d'Ortolani négative : pas de luxation congénitale de la hanche.***

***Pas de fracture de la clavicule ni de paralysie du plexus brachial.***

***L'examen des organes génitaux externes :***

***Cryptorchidie unilatérale droite.***

***Testicule gauche palpé dans la bourse.***

***Pas d'hydrocèle.***

***Pénis de taille normale.***

***Méat urétral normalement situé.***

***Le reste de l'examen est sans particularités.***

#### **Cas 4**

***Il s'agit du nouveau né de sexe féminin né à terme le 10/12/2017 par voie basse, pesant 02kg700, Apgar 10/10. D'une mère âgée de 28 ans femme au foyer originaire de Tlemcen, G4P3, sans antécédents particuliers hormis un avortement précoce, et d'un père âgé de 35 ans commerçant originaire et demeurant à Tlemcen et dont le niveau socio-économique est bas.***

***Pas d'antécédent de stérilité ni notion de consanguinité.***

***L'examen clinique systématique du 01<sup>er</sup> jour :***

***Température: 37.2°C***

***Poids : 02Kg200***

***Taille : 47cm***

***PC: 36 cm***

***Examen cutané :***

***A l'inspection : le nouveau né est normo-coloré, pas de pâleur ni d'ictère.***

***Pas de particularités sémiologiques.***

***Examen cardio-vasculaire:***

***FC: 130btm/min***

***Le temps de recoloration cutanée : 02 secondes (normale)***

***La palpation: tous les pouls sont perçus notamment le pouls fémoral (la perception plus faible voir l'absence des pouls fémoraux doit faire évoquer une coarctation de l'aorte).***

***Pas de souffle cardiaque.***

***Examen pulmonaire:***

***FR :44 cyc/min***

***La respiration est normale. Pas de signes de lutte.***

***L'auscultation met en évidence un murmure vésiculaire symétrique, sans bruit surajouté.***

***Examen du tronc, de l'abdomen et des orifices herniaires:***

***L'abdomen est souple.***

***Le cordon ombilical est d'aspect normal.***

***La marge anale est soigneusement examinée, on ne note aucune malformation.***

***Pas d'hernie inguinale décelée.***

***Examen de la tête et de la face :***

***Les fontanelles sont souples ni déprimées ni bombées.***

***Pas de bosse sérosanguine.***

***L'examen ORL :***

***L'examen du cou est normal. Pas de torticolis. Pas d'hématome ni de kyste.***

***L'examen des oreilles est normal.***

***Pas de déviation de la cloison nasale.***

***L'examen de la bouche : fente labiale.***

***Pas de brièveté du frein de la langue.***

***L'examen des yeux :***

***Aspect des conjonctives, des iris et des pupilles ainsi que la symétrie des reflets pupillaires sont normaux.***

***Pas de strabisme.***

***Examen neurosensoriel :***

***Réflexes archaïques :***

***Réflexe de succion : absent.***

***Grasping : présent.***

***Signe de Moro : positif***

***Tonus axial : normal***

***Réaction aux stimuli sonores : présente.***

***Examen ostéo-articulaire :***

***Le rachis : pas d'anomalie ni cutanée ni osseuse, pas d'anomalie de fermeture du tube neurale (absence de lipome sous cutané, de touffe de poils...)***

***les membres : intégrité morphologique, pas de syndactylie ni de polydactylie, pas de malformation des pieds.***

***Les hanches :***

***Manœuvre d'Ortolani positive : luxation congénitale de la hanche droite.***

***Pas de fracture de la clavicule ni de paralysie du plexus brachial.***

***L'examen des organes génitaux externes :***



***Absence de l'orifice vaginale.***

***Hypertrophie du clitoris à 02 cm.***

***Bourrelets génitaux lisses.***

***Le reste de l'examen est sans particularités.***

### ***Cas 5***

***Il s'agit du nouveau né de sexe masculin né à terme le 19/12/2017 par voie haute, pesant 04kg200, Apgar 10/10. D'une mère âgée de 39 ans femme au foyer originaire de Tlemcen, G3P3, aux antécédents de diabète type II depuis ses 18 ans , et d'un père âgé de 52 ans instituteur originaire et demeurant à Tlemcen et dont le niveau socio-économique est bas.***

***Pas d'antécédent de stérilité ni notion de consanguinité.***

***L'examen clinique systématique du 01<sup>er</sup> jour :***

***Température: 35.9°C***

***Poids : 04Kg200***

***Taille : 50 cm***

***PC: 34cm***

***Examen cutané :***

***A l'inspection : le nouveau né est normo-coloré, pas de pâleur ni d'ictère.***

***Pas de particularités sémiologiques.***

***Examen cardio-vasculaire:***

***FC: 115btm/min***

***Le temps de recoloration cutanée : 02 secondes (normale)***

***La palpation: tous les pouls sont perçus notamment le pouls fémoral (la perception plus faible voir l'absence des pouls fémoraux doit faire évoquer une coarctation de l'aorte).***

***Pas de souffle cardiaque.***

***Examen pulmonaire:***

***FR :38cyc/min***

***La respiration est normale. Pas de signes de lutte.***

***L'auscultation met en évidence un murmure vésiculaire symétrique, sans bruit surajouté.***

***Examen du tronc, de l'abdomen et des orifices herniaires:***

***L'abdomen est souple.***

***Le cordon ombilical est d'aspect normal.***

***La marge anale est soigneusement examinée, on ne note aucune malformation.***

***Pas d'hernie inguinale décelée.***

***Examen de la tête et de la face :***

***Les fontanelles sont souples ni déprimées ni bombées.***

***Pas de bosse sérosanguine.***

***L'examen ORL :***

***L'examen du cou est normal. Pas de torticolis. Pas d'hématome ni de kyste.***

***L'examen des oreilles est normal.***

***Pas de déviation de la cloison nasale.***

***L'examen de la bouche est normal. Pas de fente (vélo-) palatine ni de brièveté du frein de la langue.***

***L'examen des yeux :***

***Aspect des conjonctives, des iris et des pupilles ainsi que la symétrie des reflets pupillaires sont normaux.***

***Pas de strabisme.***

***Examen neurosensoriel :***

***Réflexes archaïques :***

***Réflexe de succion : présent.***

***Grasping : présent***

***Signe de Moro : positif***

***Tonus axial : normal***

***Réaction aux stimuli sonores : présente.***

***Examen ostéo-articulaire :***

***Le rachis : pas d'anomalie ni cutanée ni osseuse, pas d'anomalie de fermeture du tube neurale (absence de lipome sous cutané, de touffe de poils...)***

***les membres : intégrité morphologique, pas de syndactylie ni de polydactylie, pas de malformation des pieds.***

**Les hanches :**

**Manœuvre d'Ortolani négative.**

**Pas de fracture de la clavicule ni de paralysie du plexus brachial.**

**L'examen des organes génitaux externes :**

**Les testicules ne sont pas palpés dans les bourses : cryptorchidie bilatérale.**

**Pas d'hydrocèle.**

**Pénis de taille normale.**

**Méat urétral normalement situé.**

**Le reste de l'examen est sans particularités.**

### **Cas 6**

**Il s'agit du nouveau né de sexe masculin né prématurément le 23/12/2017 par voie basse, pesant 02kg800, Apgar 10/10. D'une mère âgée de 30 ans femme au foyer originaire de Sebaa Chioukh, G2P2, sans antécédents particuliers, et d'un père âgé de 40 ans commerçant originaire et demeurant à Sebaa Chioukh et dont le niveau socio-économique est bas.**

**Pas d'antécédent de stérilité.**

**Notion de consanguinité de 01<sup>er</sup> degré.**

**L'examen clinique systématique du 01<sup>er</sup> jour :**

**Température: 37.3°C**

**Poids : 02Kg800**

**Taille : 48 cm**

**PC: 35 cm**

**Examen cutané :**

***A l'inspection : le nouveau né est normo-coloré, pas de pâleur ni d'ictère.***

***Pas de particularités sémiologiques.***

***Examen cardio-vasculaire:***

***FC: 140btm/min***

***Le temps de recoloration cutanée : 02 secondes (normale)***

***La palpation: tous les pouls sont perçus notamment le pouls fémoral (la perception plus faible voir l'absence des pouls fémoraux doit faire évoquer une coarctation de l'aorte).***

***Pas de souffle cardiaque.***

***Examen pulmonaire:***

***FR :40 cyc/min***

***La respiration est normale. Pas de signes de lutte.***

***L'auscultation met en évidence un murmure vésiculaire symétrique, sans bruit surajouté.***

***Examen du tronc, de l'abdomen et des orifices herniaires:***

***L'abdomen est un peu météorisé.***

***Le cordon ombilical est d'aspect normal.***

***La marge anale est soigneusement examinée, on ne note aucune malformation.***

***Pas d'hernie inguinale décelée.***

***Examen de la tête et de la face :***

***Les fontanelles sont souples ni déprimées ni bombées.***

***Pas de bosse sérosanguine.***

***L'examen ORL :***

***L'examen du cou est normal. Pas de torticolis. Pas d'hématome ni de kyste.***

***L'examen des oreilles est normal.***

***Pas de déviation de la cloison nasale.***

***L'examen de la bouche est normal. Pas de fente (vélo-) palatine ni de brièveté du frein de la langue.***

***L'examen des yeux :***

***Aspect des conjonctives, des iris et des pupilles ainsi que la symétrie des reflets pupillaires sont normaux.***

***Pas de strabisme.***

***Examen neurosensoriel :***

***Réflexes archaïques :***

***Réflexe de succion : présent.***

***Grasping : présent***

***Signe de Moro : positif***

***Tonus axial : normal***

***Réaction aux stimuli sonores : présente.***

***Examen ostéo-articulaire :***

***Le rachis : pas d'anomalie ni cutanée ni osseuse, pas d'anomalie de fermeture du tube neurale (absence de lipome sous cutané, de touffe de poils...)***

***les membres : intégrité morphologique, pas de syndactylie ni de polydactylie, pas de malformation des pieds.***

**Les hanches :**

**Manœuvre d'Ortolani négative.**

**Pas de fracture de la clavicule ni de paralysie du plexus brachial.**

**L'examen des organes génitaux externes :**

**Le testicule droit palpé dans la bourse.**

**Cryptorchidie unilatérale gauche.**

**Pas d'hydrocèle.**

**Pénis de taille normale.**

**Méat urétral normalement situé.**

**Le reste de l'examen est sans particularités.**

### **Cas 7**

**Il s'agit du nouveau né de sexe masculin né à terme le 26/12/2017 par voie haute, pesant 02kg100, Apgar 06/10 puis 08/10 puis 10/10 après aspiration et oxygénothérapie, d'une mère âgée de 37 ans femme au foyer originaire de Oran, G4P1, avec antécédent d'HTA gravidique et 03 avortements , et d'un père âgé de 45 ans policier originaire et demeurant à Tlemcen sans antécédents particuliers et dont le niveau socio-économique est moyen.**

**Pas d'antécédent de stérilité ni notion de consanguinité**

**L'examen clinique systématique du 01<sup>er</sup> jour :**

**Température: 36.5°C**

**Poids : 02Kg100**

**Taille : 49 cm**

**PC: 36 cm**

**Examen cutané :**

***A l'inspection : le nouveau né est normo-coloré, pas de pâleur ni d'ictère.***

***Pas de particularités sémiologiques.***

***Examen cardio-vasculaire:***

***FC: 140btm/min***

***Le temps de recoloration cutanée : 02 secondes (normale)***

***La palpation: tous les pouls sont perçus notamment le pouls fémoral (la perception plus faible voir l'absence des pouls fémoraux doit faire évoquer une coarctation de l'aorte).***

***Pas de souffle cardiaque.***

***Examen pulmonaire:***

***FR : 53cyc/min***

***La respiration est normale. Pas de signes de lutte.***

***L'auscultation met en évidence un murmure vésiculaire symétrique, sans bruit surajouté.***

***Examen du tronc, de l'abdomen et des orifices herniaires:***

***L'abdomen est souple.***

***Le cordon ombilical est d'aspect normal.***

***La marge anale est soigneusement examinée, on ne note aucune malformation.***

***Pas d'hernie inguinale décelée.***

***Examen de la tête et de la face :***

***Les fontanelles sont souples ni déprimées ni bombées.***

***Pas de bosse sérosanguine.***

***L'examen ORL :***

***L'examen du cou est normal. Pas de torticolis. Pas d'hématome ni de kyste.***

***L'examen des oreilles est normal.***

***Pas de déviation de la cloison nasale.***

***L'examen de la bouche est normal. Pas de fente (vélo-) palatine ni de brièveté du frein de la langue.***

***L'examen des yeux :***

***Aspect des conjonctives, des iris et des pupilles ainsi que la symétrie des reflets pupillaires sont normaux.***

***Pas de strabisme.***

***Examen neurosensoriel :***

***Réflexes archaïques :***

***Réflexe de succion : présent.***

***Grasping : présent***

***Signe de Moro : positif***

***Tonus axial : normal***

***Réaction aux stimuli sonores : présente.***

***Examen ostéo-articulaire :***

***Le rachis : pas d'anomalie ni cutanée ni osseuse, pas d'anomalie de fermeture du tube neurale (absence de lipome sous cutané, de touffe de poils...).***

***les membres : intégrité morphologique, pas de syndactylie ni de polydactylie, pas de malformation des pieds.***

**Les hanches :**

**Manœuvre d'Ortolani négative : pas de luxation congénitale de la hanche.**

**Pas de fracture de la clavicule ni de paralysie du plexus brachial.**

**L'examen des organes génitaux externes :**

**Cryptorchidie unilatérale droite.**

**Testicule gauche palpé dans la bourse.**

**Pas d'hydrocèle.**

**Pénis de taille normale.**

**Méat urétral normalement situé.**

**Le reste de l'examen est sans particularités**

### **Cas 8**

**Il s'agit du nouveau né de sexe féminin né à terme le 15/02/2018 par voie haute, pesant 03kg800, Apgar 10/10. D'une mère âgée de 32ans enseignante originaire de Sebdou, G2P2, sans antécédent particulier et d'un père âgé de 40 ans enseignant originaire et demeurant à Tlemcen sans antécédents particulier et dont le niveau socio-économique est moyen.**

**Pas d'antécédent de stérilité ni notion de consanguinité.**

**On note un décès dans la fratrie.**

**L'examen clinique systématique du 01<sup>er</sup> jour :**

**Température: 36 C**

**Poids : 03Kg800**

**Taille : 48 cm**

**PC: 36 cm**

**Examen cutané :**

***A l'inspection : le nouveau né est normo-coloré, pas de pâleur ni d'ictère.***

***Pas de particularités sémiologiques.***

***Examen cardio-vasculaire:***

***FC: 135btm/min***

***Le temps de recoloration cutanée : 02 secondes (normale)***

***La palpation: tous les pouls sont perçus notamment le pouls fémoral (la perception plus faible voir l'absence des pouls fémoraux doit faire évoquer une coarctation de l'aorte).***

***Pas de souffle cardiaque.***

***Examen pulmonaire:***

***FR : 42cyc/min***

***La respiration est normale. Pas de signes de lutte.***

***L'auscultation met en évidence un murmure vésiculaire symétrique, sans bruit surajouté.***

***Examen du tronc, de l'abdomen et des orifices herniaires:***

***L'abdomen est souple.***

***Le cordon ombilical est d'aspect normal.***

***La marge anale est soigneusement examinée, on ne note aucune malformation.***

***Pas d'hernie inguinale décelée.***

***Examen de la tête et de la face :***

***Les fontanelles sont souples ni déprimées ni bombées.***

***Pas de bosse sérosanguine.***

***L'examen ORL :***

***L'examen du cou est normal. Pas de torticolis. Pas d'hématome ni de kyste.***

***L'examen des oreilles est normal.***

***Pas de déviation de la cloison nasale.***

***L'examen de la bouche est normal. Pas de fente (vélo-) palatine ni de brièveté du frein de la langue.***

***L'examen des yeux :***

***Aspect des conjonctives, des iris et des pupilles ainsi que la symétrie des reflets pupillaires sont normaux.***

***Pas de strabisme.***

***Examen neurosensoriel :***

***Réflexes archaïques :***

***Réflexe de succion : présent.***

***Grasping : présent***

***Signe de Moro : positif***

***Tonus axial : normal***

***Réaction aux stimuli sonores : présente.***

***Examen ostéo-articulaire :***

***Le rachis : pas d'anomalie ni cutanée ni osseuse, pas d'anomalie de fermeture du tube neurale (absence de lipome sous cutané, de touffe de poils...).***

***les membres : intégrité morphologique, pas de syndactylie ni de polydactylie, pas de malformation des pieds.***

***Les hanches :***

***Manœuvre d'Ortolani négative : pas de luxation congénitale de la hanche.***

***Pas de fracture de la clavicule ni de paralysie du plexus brachial.***

***L'examen des organes génitaux externes***



***Hypertrophie du clitoris 1.80 CM***

***Absence de l'orifice vaginale.***

***Bourrelets génitaux lisses.***

***Le reste de l'examen est sans particularités.***

### ***Cas 9***

***Il s'agit du nouveau né de sexe masculin né à terme le 27/02/2018 par voie haute, pesant 03kg200, Apgar 10/10 d'une mère âgée de 18 ans femme au foyer originaire de hnaya, G1P1, sans antécédents particuliers d'un père âgé de 25 ans coiffeur originaire et demeurant à Tlemcen sans antécédents particuliers et dont le niveau socio-économique est bas.***

***Pas d'antécédent de stérilité.***

***Notion de consanguinité de 01<sup>er</sup> degré.***

***L'examen clinique systématique du 01<sup>er</sup> jour :***

***Température: 37.1°C***

***Poids : 03Kg200***

***Taille : 50 cm***

***PC: 37 cm***

***Examen cutané :***

***A l'inspection : le nouveau né est normo-coloré, pas de pâleur ni d'ictère.***

***Pas de particularités sémiologiques.***

***Examen cardio-vasculaire:***

***FC: 135btm/min***

***Le temps de recoloration cutanée : 02 secondes (normale)***

***La palpation: tous les pouls sont perçus notamment le pouls fémoral (la perception plus faible voir l'absence des pouls fémoraux doit faire évoquer une coarctation de l'aorte).***

***Pas de souffle cardiaque.***

***Examen pulmonaire:***

***FR : 56cyc/min***

***La respiration est normale. Pas de signes de lutte.***

***L'auscultation met en évidence un murmure vésiculaire symétrique, sans bruit surajouté.***

***Examen du tronc, de l'abdomen et des orifices herniaires:***

***L'abdomen est souple.***

***Le cordon ombilical est d'aspect normal.***

***La marge anale est soigneusement examinée, on ne note aucune malformation.***

***Pas d'hernie inguinale décelée.***

***Examen de la tête et de la face :***

***Les fontanelles sont souples ni déprimées ni bombées.***

***Pas de bosse sérosanguine.***

***L'examen ORL :***

***L'examen du cou est normal. Pas de torticolis. Pas d'hématome ni de kyste.***

***L'examen des oreilles est normal.***

***Pas de déviation de la cloison nasale.***

***L'examen de la bouche est normal. Pas de fente (vélo-) palatine ni de brièveté du frein de la langue.***

***L'examen des yeux :***

***Aspect des conjonctives, des iris et des pupilles ainsi que la symétrie des reflets pupillaires sont normaux.***

***Pas de strabisme.***

***Examen neurosensoriel :***

***Réflexes archaïques :***

***Réflexe de succion : présent.***

***Grasping : présent***

***Signe de Moro : positif***

***Tonus axial : normal***

***Réaction aux stimuli sonores : présente.***

***Examen ostéo-articulaire :***

***Le rachis : pas d'anomalie ni cutanée ni osseuse, pas d'anomalie de fermeture du tube neurale (absence de lipome sous cutané, de touffe de poils...).***

***les membres : intégrité morphologique, pas de syndactylie ni de polydactylie, pas de malformation des pieds.***

***Les hanches :***

***Manœuvre d'Ortolani négative : pas de luxation congénitale de la hanche.***

***Pas de fracture de la clavicule ni de paralysie du plexus brachial.***

***L'examen des organes génitaux externes :***

***Hypertrophie du clitoris 02 CM.***

***Absence de l'orifice vaginale.***

***Bourrelets génitaux lisses.***

***Le reste de l'examen est sans particularités.***

### ***Cas 10***

***Il s'agit du nouveau né de sexe masculin né post-terme le 06/03/2018 par voie haute, pesant 04Kg, Apgar 10/10. D'une mère âgée de 40 ans femme au foyer originaire de Remchi, G1P1, sans antécédents particuliers, et d'un père âgé de 50 ans agriculteur originaire et demeurant à Remchi et dont le niveau socio-économique est bas.***

***Notion de stérilité primaire de 11 ans.***

***Notion de consanguinité de 01<sup>er</sup> degré.***

***L'examen clinique systématique du 01<sup>er</sup> jour :***

***Température: 35.7°C***

***Poids : 04Kg***

***Taille : 51 cm***

***PC: 35 cm***

***Examen cutané :***

***A l'inspection : le nouveau né est normo-coloré, pas de pâleur ni d'ictère.***

***Pas de particularités sémiologiques.***

***Examen cardio-vasculaire:***

***FC: 154btm/min***

***Le temps de recoloration cutanée : 02 secondes (normale)***

***La palpation: tous les pouls sont perçus notamment le pouls fémoral (la perception plus faible voir l'absence des pouls fémoraux doit faire évoquer une coarctation de l'aorte).***

***Pas de souffle cardiaque.***

***Examen pulmonaire:***

***FR :38 cyc/min***

***La respiration est normale. Pas de signes de lutte.***

***L'auscultation met en évidence un murmure vésiculaire symétrique, sans bruit surajouté.***

***Examen du tronc, de l'abdomen et des orifices herniaires:***

***L'abdomen est souple.***

***Le cordon ombilical est d'aspect normal.***

***La marge anale est soigneusement examinée, on ne note aucune malformation.***

***Pas d'hernie inguinale décelée.***

***Examen de la tête et de la face :***

***Les fontanelles sont souples ni déprimées ni bombées.***

***Pas de bosse sérosanguine.***

***L'examen ORL :***

***L'examen du cou est normal. Pas de torticolis. Pas d'hématome ni de kyste.***

***L'examen des oreilles est normal.***

***Pas de déviation de la cloison nasale.***

***L'examen de la bouche est normal. Pas de fente (vélo-) palatine ni de brièveté du frein de la langue.***

***L'examen des yeux :***

***Aspect des conjonctives, des iris et des pupilles ainsi que la symétrie des reflets pupillaires sont normaux.***

***Pas de strabisme.***

***Examen neurosensoriel :***

***Réflexes archaïques :***

***Réflexe de succion : présent.***

***Grasping : présent***

***Signe de Moro : positif***

***Tonus axial : normal***

**Réaction aux stimuli sonores : présente.**

**Examen ostéo-articulaire :**

**Le rachis : pas d'anomalie ni cutanée ni osseuse, pas d'anomalie de fermeture du tube neurale (absence de lipome sous cutané, de touffe de poils...)**

**les membres : intégrité morphologique, pas de syndactylie ni de polydactylie, pas de malformation des pieds.**

**Les hanches :**

**Manœuvre d'Ortolani négative.**

**Pas de fracture de la clavicule ni de paralysie du plexus brachial.**

**L'examen des organes génitaux externes :**

**Les testicules sont palpés dans les bourses : pas de cryptorchidie.**

**Pas d'hydrocèle.**

**On note un micropénis à 01.50 cm.**

**Hypospadias antérieur.**

**Le reste de l'examen est sans particularités.**

### **Cas 11**

**Il s'agit du nouveau né de sexe masculin né à terme le 20/03/2018 par voie haute, pesant 03kg400, Apgar 10/10. D'une mère âgée de 38 ans femme au foyer originaire de Tlemcen, G2P2, sans antécédents particuliers, et d'un père âgé de 42 ans maçon originaire et demeurant à Tlemcen et dont le niveau socio-économique est bas.**

**Pas d'antécédent de stérilité ni notion de consanguinité.**

**L'examen clinique systématique du 01<sup>er</sup> jour :**

**Température: 36.8°C**

**Poids : 03Kg400**

**Taille : 47 cm**

**PC: 35cm**

**Examen cutané :**

**A l'inspection : le nouveau né est normo-coloré, pas de pâleur ni d'ictère.**

**Pas de particularités sémiologiques.**

**Examen cardio-vasculaire:**

**FC: 133btm/min**

**Le temps de recoloration cutanée : 02 secondes (normale)**

**La palpation: tous les pouls sont perçus notamment le pouls fémoral (la perception plus faible voir l'absence des pouls fémoraux doit faire évoquer une coarctation de l'aorte).**

**Pas de souffle cardiaque.**

**Examen pulmonaire:**

**FR :48cyc/min**

**La respiration est normale. Pas de signes de lutte.**

**L'auscultation met en évidence un murmure vésiculaire symétrique, sans bruit surajouté.**

**Examen du tronc, de l'abdomen et des orifices herniaires:**

**L'abdomen est souple.**

**Le cordon ombilical est d'aspect normal.**

**La marge anale est soigneusement examinée, on ne note aucune malformation.**

**Pas d'hernie inguinale décelée.**

***Examen de la tête et de la face :***

***Les fontanelles sont souples ni déprimées ni bombées.***

***Pas de bosse sérosanguine.***

***L'examen ORL :***

***L'examen du cou est normal. Pas de torticolis. Pas d'hématome ni de kyste.***

***L'examen des oreilles est normal.***

***Pas de déviation de la cloison nasale.***

***L'examen de la bouche est normal. Pas de fente (vélo-) palatine ni de brièveté du frein de la langue.***

***L'examen des yeux :***

***Aspect des conjonctives, des iris et des pupilles ainsi que la symétrie des reflets pupillaires sont normaux.***

***Pas de strabisme.***

***Examen neurosensoriel :***

***Réflexes archaïques :***

***Réflexe de succion : présent.***

***Grasping : présent***

***Signe de Moro : positif***

***Tonus axial : normal***

***Réaction aux stimuli sonores : présente.***

***Examen ostéo-articulaire :***

***Le rachis : pas d'anomalie ni cutanée ni osseuse, pas d'anomalie de fermeture du tube neurale (absence de lipome sous cutané, de touffe de poils...)***

***les membres : intégrité morphologique, pas de syndactylie ni de polydactylie, pas de malformation des pieds.***

***Les hanches :***

***Manœuvre d'Ortolani négative.***

***Pas de fracture de la clavicule ni de paralysie du plexus brachial.***

***L'examen des organes génitaux externes :***

***Le testicule gauche est palpé dans les bourses : cryptorchidie unilatérale droite.***

***Pas d'hydrocèle.***

***Le pénis est de taille normale.***

***Hypospadias antérieur.***

***Le reste de l'examen est sans particularités.***

# *DISCUSSION*

## **1-DEFINITION :**

***Ensemble de pathologies congénitales dans lesquelles le développement du sexe chromosomique, gonadique, anatomique est atypique et n'est pas harmonieux :***

- ***discordance phénotypique, génotypique, sexe gonadal .***

## **2-IMPORTANCE DU SUJET :**

- ***Rare .***
- ***Urgence : insuffisance surrénalienne .***
- ***Emotion parentale : sexe de l'enfant .***
- ***Pronostic vie sexuelle et fertilité .***
- ***Risque cancérigène .***

## **3-EPIDEMIOLOGIE :**

***Selon l'Organisation mondiale de la santé, l'incidence des malformations congénitales tous sites et toutes causes confondues est estimée à 2-3 % des naissances vivantes pour celles qui sont diagnostiquées à la naissance ou en période néonatale, elle est de l'ordre de 5 à 10 % pour les anomalies moins évidentes et pour les troubles du développement, détectés plus tardivement (WHO, 2001).***

## **4-HISTORIQUE :**

***Selon la légende, Hermaphrodite, fils d'Hermès et d'Aphrodite, rencontre la nymphe Salmacis qui, séduite par sa beauté se jeta dans ses bras, priant les dieux de ne jamais l'en séparer. Exauçant***

*sa prière, les dieux transformaient le couple en un être hybride, mi-mâle, mi-femelle.*

*De façon moins poétique, l'hermaphrodisme vrai (actuellement OVOTESTIS DSD) est défini comme la coexistence chez le même individu, de tissu testiculaire et de follicules ovariens. [1]*

*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), Geoffroy Saint Milaire(1833) et Klebs(1870). [2]*

*- 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) : ont appliqué 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. [2]***

***- 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 à 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. [3]***

## **5-RAPPEL ANATOMIQUE :**

### **A- Appareil génital féminin :**

***C'est l'ensemble des organes de la femme qui assure la reproduction, à savoir, la production des gamètes, l'insémination et la fécondation.***

***Il se compose d'organes génitaux externes et internes.***

#### ***1-Les organes génitaux externes :***

***Ils portent également le nom de vulve, qui est une fente verticale d'avant en arrière.***

***On trouve 3 orifices, d'avant en arrière, l'ostium urétral (méat de l'urètre), l'ostium vaginal (obturé par l'hymen chez la vierge) et l'anus. Au niveau de la fente vulvaire, on trouve les petites lèvres qui sont des replis cutanés. De part et d'autre, il y a les grandes lèvres où la peau est rose et humide, recouverte de poils de chaque côté de la vulve.***

## **2-Les organes génitaux internes :**

**Ils comprennent deux glandes sexuelles, les ovaires, et les voies génitales, formées des trompes utérines, de l'utérus et du vagin.**

### **a- Les ovaires :**

**Ce sont les gonades de la femme. De forme ovale et de couleur jaune pâle, ils se situent dans la partie basse des fosses iliaques où ils se placent dans une petite brèche du péritoine (position intra-péritonéale).**

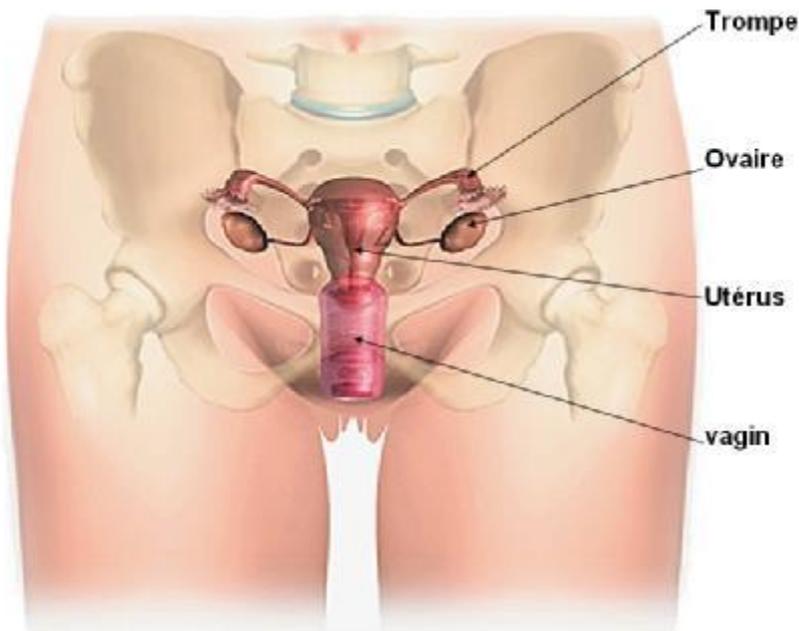
**Ils ont 2 faces : interne et externe, et 2 bords : antérieur et postérieur.**

**L'ovaire est constitué de 2 parties, la corticale en périphérie, elle correspond à la zone de stockage des ovocytes, elle est entourée d'une membrane qui lui donne sa couleur : l'albuginée, qui tapisse sa face périphérique, et la médullaire, au centre, lieu de l'activité hormonale et endocrine de l'ovaire où il y a pénétration des branches de l'artère gonadique et sortie des veines gonadiques.**

### **b- Les trompes utérines :**

**Elles commencent par une zone dilatée : l'infundibulum, ou pavillon de la trompe, qui est prolongée par plusieurs franges tubaires. Ces franges vont, en s'étalant, avoir pour rôle de capter l'ovocyte. Après le pavillon, il y a l'ampoule tubaire, diamètre 7 à 8 mm. L'ovocyte y chemine jusqu'à l'isthme tubaire, portion un peu rétrécie de 3 à 4 cm de long et 3 à 4 mm de diamètre.**

**Enfin se trouve la portion interstitielle, la plus rétrécie, qui traverse l'épaisseur du muscle utérin et s'ouvre dans la cavité utérine ; son diamètre est de 0.2 à 0.5 mm.**



**Fig.1 : Vue antérieure de l'appareil génital féminin**

### **c- L'utérus :**

***C'est un muscle creux qui permet la nidation et la gestation jusqu'à la fin de la grossesse.***

***Le fond de l'utérus est le fundus, c'est un muscle épais qui est capable d'une formidable distension avec des possibilités contractiles pour l'expulsion en fin de grossesse.***

***La paroi est formée par du tissu musculaire épais qui se rétrécit au niveau de l'isthme utérin, on distingue donc un corps, un col, un isthme.***

***L'utérus est tapissé dans sa lumière par une muqueuse, l'endomètre, et il est entouré par le muscle utérin, le myomètre. Il laisse place au niveau de l'isthme à la muqueuse du col de l'utérus ; le péritoine recouvre l'ensemble et il se réfléchit de chaque côté en regard du col de l'utérus. Le corps de l'utérus est dans un plan oblique en bas. Il fait avec le col un angle ouvert en bas et en avant, l'utérus est dit "ante versé" (antéfléchi) dans 80% des cas.***

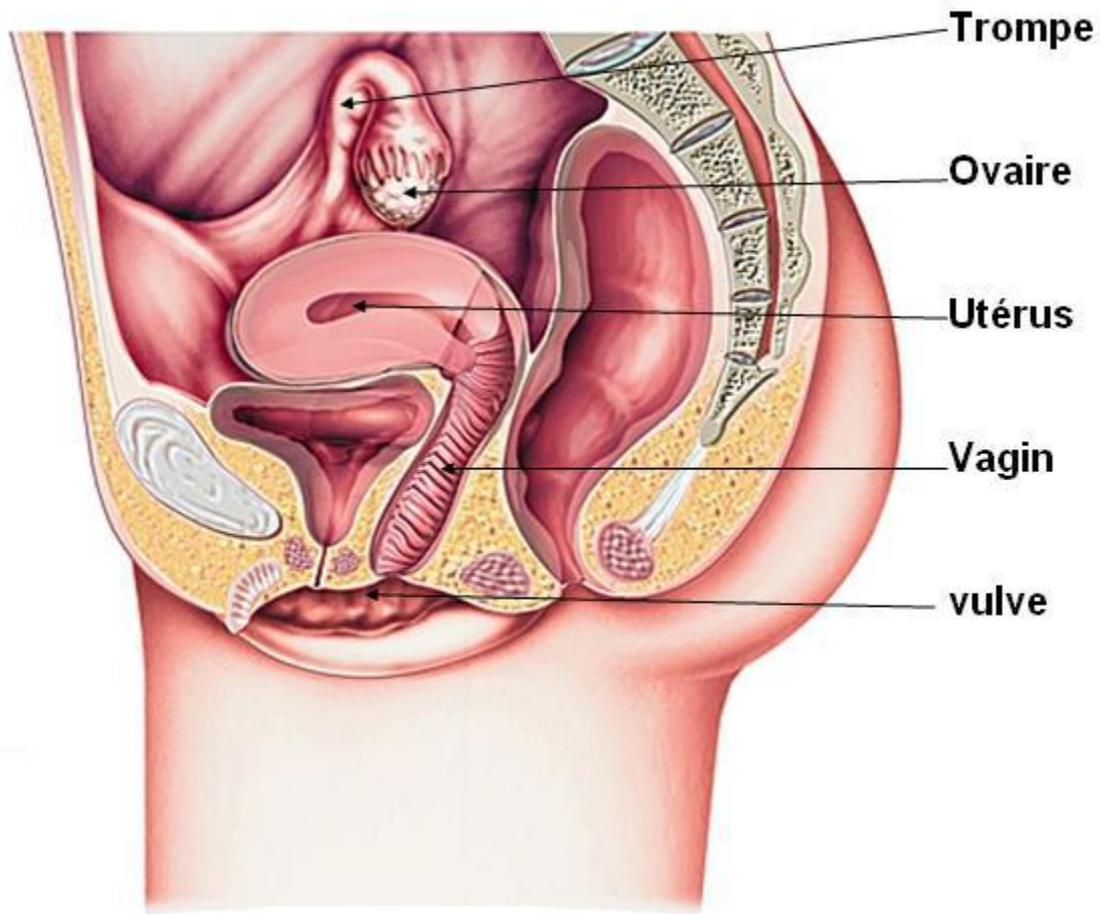
***Pour les 20% qui restent, il devient ante versé lors de la première grossesse, et il le reste définitivement. L'axe du corps/col fait un angle moyen de 130° .***

***L'utérus se place sur l'axe ombilico coccygien.***

#### ***d- le vagin :***

***Le vagin est un conduit musculo-membraneux d'environ 8 cm de long, dont la paroi est constitué de replis longitudinaux et transversaux. Le fond du vagin, occupé par la saillie cylindrique du col utérin, forme autour de celui-ci un bourrelet, le cul de-sac vaginal.***

***L'orifice inférieur du vagin est en partie fermé par un repli qui est l'hymen.***



**Fig.2 : Vue latérale d'une coupe sagittale de l'appareil génital féminin.**

### **B- Appareil génital masculin :**

***C'est l'ensemble des organes masculins permettant la reproduction. Il est étroitement lié à l'appareil urinaire .***

#### ***1-Les testicules :***

***Le testicule est situé dans le scrotum, en dehors de la cavité abdominale. C'est un organe pair. Il naît dans la région lombaire de l'embryon, au cours de la grossesse, et migre pour arriver dans le scrotum autour du 9ème mois de grossesse.***

***Le testicule est entouré par une membrane résistante qui lui donne sa coloration bleutée et sa consistance : l'albuginée. Il est ferme à la palpation, sensible.***

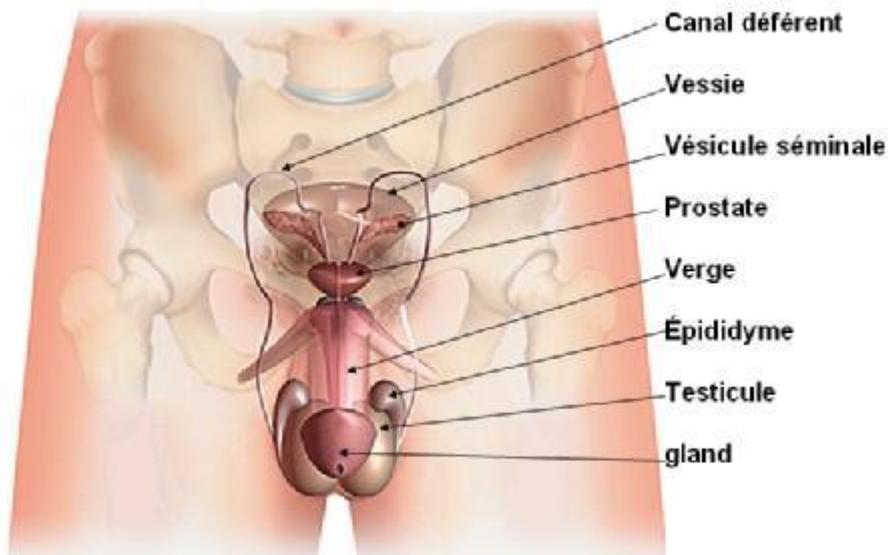
***Il est coiffé sur son bord postéro-supérieur par l'épididyme. C'est aussi un organe mobile, il y a des muscles pour qu'il monte et descende dans le scrotum; et la mobilité est facilitée par une séreuse qui l'entoure: la vaginale qui recouvre toute la face externe et une partie de la face interne.***

## ***2-L'épididyme :***

***Il coiffe le bord supérieur du testicule, laisse libre la face externe et déborde sur la face interne.***

***L'épididyme a 3 parties, la tête, au pôle antéro-supérieur du testis, de 4 à 5 mm de diamètre, dans laquelle il y a les cônes efférents, le corps, plus aplati, moins volumineux qui va se terminer au pôle inférieur et la queue.***

***L'épididyme se continue par le canal déférent au niveau de la jonction épидидymodéfériente.***



**Fig.3 : Vue antérieure de l'appareil génital masculin .**

### **3-Le canal déférent :**

**Il fait environ 40 cm de long. Il fait suite à l'épididyme au niveau de la jonction épидидymo-déférentielle (anse épидидymo-déférentielle). Il passe par le cordon spermatique, puis au-dessus de la vessie avant de rejoindre le canal excréteur de la glande séminale homo latérale pour former le canal éjaculateur.**

### **4-Les vésicules séminales :**

**Les vésicules séminales sont deux poches situées en arrière de la prostate.**

**Elles fabriquent le plasma séminal, qui, mêlé aux sécrétions prostatiques, va former le sperme avec les spermatozoïdes.**

### **5-Les canaux éjaculateurs :**

**Le canal éjaculateur traverse la prostate et s'ouvre dans la face postérieure de l'urètre prostatique.**

**A partir de là, les voies urinaire et spermatique sont les mêmes.**

## **6-La prostate :**

**Elle est située dans le pelvis, au dessous de la vessie. Elle a grossièrement la forme d'une châtaigne. On distingue une face antérieure, plane et une postérieure, un peu plus convexe.**

**Elle présente un sommet au pôle inférieur : le bec de la prostate et une face supérieure : la base de la prostate. Elle est traversée par l'urètre prostatique depuis la base jusqu'au sommet. La base est très adhérente à la vessie.**

**La prostate présente 2 joues convexes séparées par un sillon médian, elle est palpable au toucher rectal, et elle a une consistance ferme, pas dure, et indolore au palper.**

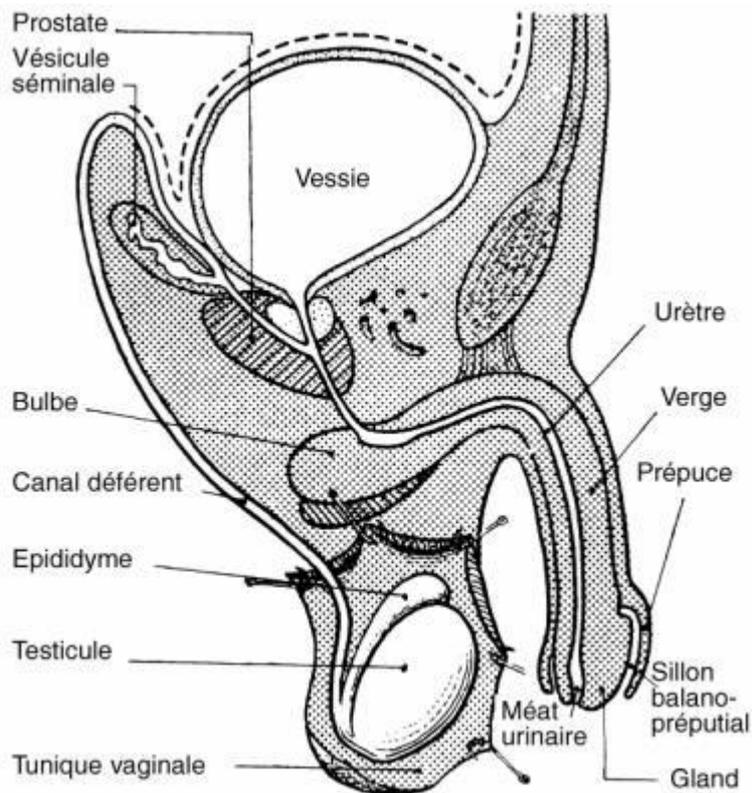
**La face postérieure a 2 parties, une partie centrale, la prostate crâniale, et une partie périphérique, la prostate caudale.**

## **7-Le pénis et l'urètre antérieur :**

**Au dessous de l'urètre membraneux commence l'urètre spongieux, qui se prolonge dans l'urètre pénien. L'urètre est palpable à la face inférieure de la verge.**

**Le pénis comprend trois cylindres de tissu érectile; il s'agit du corps spongieux qui entoure l'urètre et forme le gland, et de deux corps caverneux qui recouvrent en grande partie le corps spongieux à l'exception du gland. Il y a 2 artères centrales dans les corps caverneux; une artère dorsale de la verge, et des veines superficielles de la verge.**

**La peau forme un repli à l'extrémité du gland qui va se continuer par la muqueuse qui tapisse le gland : le prépuce. [4]**



**Fig.4 : Vue latérale d'une coupe sagittale de l'appareil génital masculin.**

## **6-RAPPEL EMBRYOLOGIQUE :**

***Pour apprécier la complexité des malformations congénitales, le clinicien doit connaître les différents processus de développement embryonnaire et les facteurs qui règlent la différenciation sexuelle, ainsi il pourra comprendre les raisons pour lesquelles apparaissent ces anomalies de développement sexuel. [5]***

***Chez les mammifères, le développement de l'appareil génital est caractérisé quel que soit le sexe, par un stade indifférencié, bipotentiel, qui, en fonction de certains critères (génétiques et hormonaux) évolue dans le sens masculin ou féminin pour fixer le phénotype de l'individu.***

***Au cours de cette organogenèse, l'appareil génital d'une part, et l'appareil urinaire d'autre part, contractent des rapports étroits, ce qui explique la fréquence des malformations associées.[6]***

*Jusqu'à l'âge de six semaines, l'embryon humain possède deux gonades indifférenciées bipotentielles.[7]*

## ***A- Les ébauches embryonnaires bipotentielles :***

### ***1-Développement de la gonade :***

*La gonade embryonnaire apparaît au cours de la 5ème semaine de développement.*

*Elle est constituée d'un élément somatique mésodermique, et d'un élément germinal, les gonocytes primordiaux d'origine entoblastique, nés à distance mais qui viennent coloniser l'ébauche gonadique .*

*A la fin du 1er mois de la vie intra utérine apparaît sur la face antérointerne du mésonéphros (rein transitoire), un épaissement de l'épithélium coelomique représentant les crêtes génitales.*

*Ces dernières font saillie dans la cavité péritonéale et prolifèrent pour constituer les cordons sexuels primitifs qui s'enfoncent dans le mésenchyme et mettent en relation la gonade avec les tubes mésonéphrotiques .*

*Parallèlement, les cellules germinales initialement localisées dans l'épaisseur de la paroi vitelline proche de l'émanation allantoïdienne, tout en se divisant, migrent par mouvements amoéboïdes et sous la dépendance de substances chimiotactiques vers les crêtes génitales.*

*A la 6ème semaine, la gonade est constituée, identique dans les deux sexes,*

*d'un épithélium germinatif (cortex) d'où sont issus les cordons sexuels primitifs (médullaire) .*

## **2-Voies génitales internes indifférenciées :**

***Les voies génitales internes indifférenciées sont identiques quel que soit le sexe, et sont constituées d'un double système de canaux pairs et symétriques: d'une part les canaux de Wolff et d'autre part les canaux de Muller, de même direction et qui progressent dans le même sens cranio-caudal.***

***Les canaux de Wolff, canaux collecteurs du mésonéphros, s'abouchent au niveau du cloaque à la 4ème semaine. Au 30ème jour, issus des canaux de Wolff, apparaissent les bourgeons urétéraux qui induiront la formation du rein définitif et seront à l'origine du système excréteur de l'urine.***

***Ultérieurement, entre la 6ème et la 8ème semaine, la croissance de l'éperon périnéal divise le cloaque en sinus urogénital en avant où s'ouvrent les canaux de Wolff, et en intestin terminal en arrière .***

***Les canaux de Muller dérivent d'une invagination de l'épithélium coelomique.***

***Ils descendent le long des canaux de Wolff qu'ils croisent pour s'accoler sur la ligne médiane.***

***Leur mise en place est terminée à la 8ème semaine où les canaux de Muller sont au contact du sinus urogénital[40].***

## **3-Voies génitales externes indifférenciées :**

***Les organes génitaux externes sont identiques dans les deux sexes pendant près de trois mois.***

***De part et d'autre de la membrane uro-génitale, trois structures sont individualisées: en avant le tubercule génital médian, latéralement les bourrelets génitaux, au milieu la fente uro-génitale ou gouttière urétrale primitive lorsque la membrane uro-génitale disparaît à la 6ème semaine.***

## **B- L'étape génétique chromosomique :**

***Le premier stade de la différenciation sexuelle est le sexe génétique déterminé au moment de la fécondation.***

***En effet, en fonction de l'équipement chromosomique du zygote, la différenciation gonadique sera orientée dans un sens ou dans un autre.***

***Chaque cellule de l'individu normal possède 46 chromosomes (44 autosomes et 2 chromosomes sexuelles; XX chez la femme et XY chez l'homme).***

***L'ovogenèse et la spermatogenèse normales, qui conduisent à la réalisation des gamètes (ovules et spermatozoïdes), se caractérisent par une réduction de moitié du nombre de chromosomes.***

***Dans ces conditions, tous les ovules contiennent 23 chromosomes (22 autosomes et 1 chromosome X), 50% des spermatozoïdes contiennent 22 autosomes et 1 chromosome X, l'autre moitié contenant 22 autosomes et 1 chromosome Y.***

***L'équipement chromosomique du spermatozoïde fécondant détermine donc le sexe génétique du zygote. Le déterminisme sexuel XX/XY, où le sexe homogamétique est féminin et le sexe hétéro-gamétique masculin, conduit logiquement à admettre que le chromosome Y est un déterminant mâle puissant et que le sexe féminin est un sexe neutre spontané.***

***En effet, l'étude des anomalies de disjonction des chromosomes sexuels montre que la seule présence d'un chromosome Y, même si le nombre de chromosomes X augmente, s'accompagne d'une différenciation gonadique en testicule et d'un phénotype masculin chez des sujets stériles. Par ailleurs, l'analyse des anomalies***

*morphologiques du chromosome Y permet de localiser le déterminant mâle puissant au niveau de son bras court. [6]*

### **C- L'étape gonadique :**

*La gonade embryonnaire est formée d'un cortex et d'une médullaire, la zone médullaire se développe principalement chez le mâle, tandis que dans le sexe féminin le cortex prédomine.*

*La présence de gonocytes n'est pas indispensable au développement ni à la différenciation des gonades. De même, la garniture chromosomique des gonocytes est sans réelle influence.*

*La différenciation en ovaire ou testicule serait en fait fonction du génome féminin ou masculin des cellules mésenchymateuses.*

#### **1-La différenciation en testicule :**

*Les cordons sexuels primaires continuent à proliférer, envahissant la médullaire, et s'anastomosent entre eux donnant ainsi les cordons testiculaires.*

*Ces cordons seront formés de cellules de Sertoli et de spermatogonies. Alors que les cellules de Leydig se développent aux dépens du mésenchyme entre les tubes séminifères. [8]*

*Ces cellules de Sertoli secrètent l'hormone anti-Mullérienne (AMH) à partir de la septième semaine et pendant toute la durée de la vie intra utérine. Les cellules de Leydig secrètent la testostérone à partir de la huitième semaine.*

*Cette sécrétion atteint son maximum entre la 14ème et la 16ème semaine, puis diminue à partir de la 20ème semaine. Il se trouve que pendant la période de sécrétion maximale de testostérone, la différenciation masculine des organes génitaux atteint sa phase critique.*

***La régulation de la sécrétion de testostérone s'effectue par l'HCG et la LH. [8]***

## ***2-La différenciation en ovaire :***

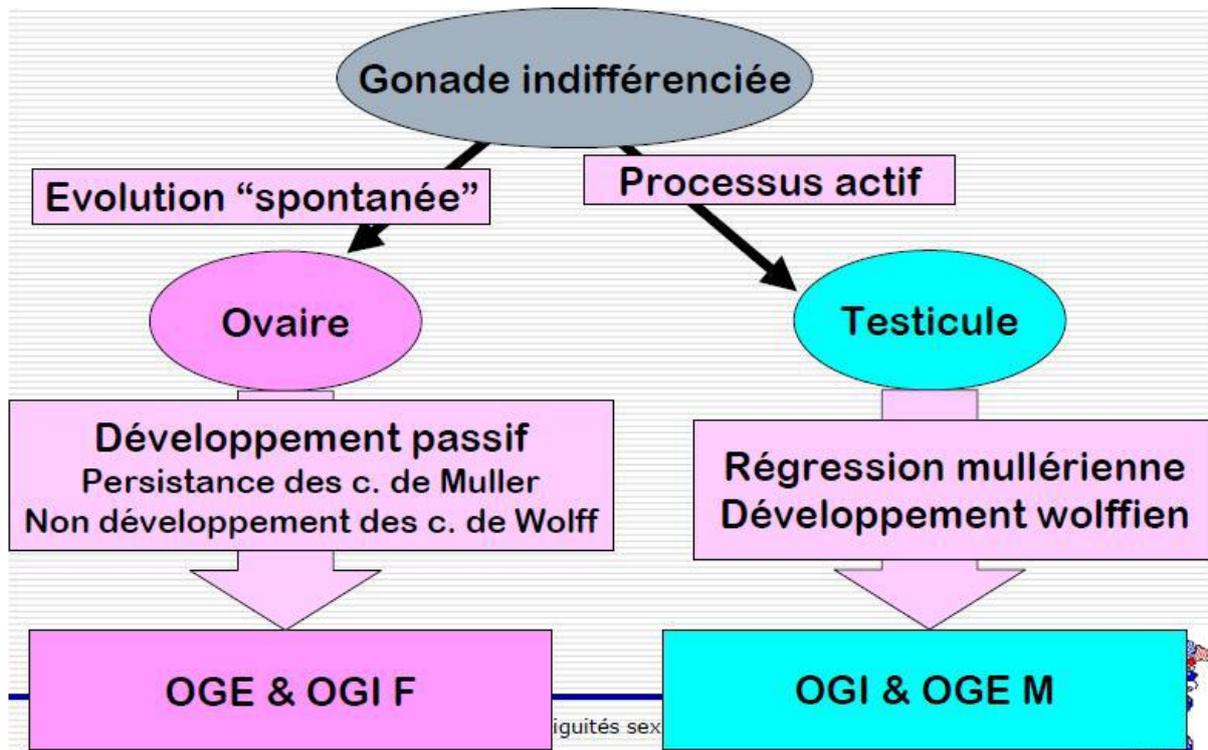
***Les cordons sexuels primitifs sont segmentés, par envahissement mésoenchymateux, en amas cellulaires irréguliers.***

***Ces amas, contenant des îlots de gonocytes, sont situés au niveau de la région médullaire; ils seront ensuite remplacés par un stroma vasculaire qui constitue la zone médullaire de l'ovaire.***

***L'épithélium superficiel reste épais et continue à proliférer, il donne les cordons sexuels corticaux qui sont segmentés en amas cellulaires isolés contenant un ou plusieurs gonocytes.***

***Les gonocytes donneront les ovogonies, alors que les cellules épithéliales qui les entourent, originaires de l'épithélium superficiel, formeront les cellules folliculaires.***

***Du point de vue hormonal, la différenciation ovarienne apparaît plus précoce qu'il n'y semblerait sur les critères morphologiques. En effet, dès la huitième semaine, l'ébauche ovarienne est capable d'aromatiser les androgènes en oestrogènes et de synthétiser de petites quantités d'œstradiol. [9]***



**Fig.5: Principe de la différenciation sexuelle [1]**

## D- L'étape gonophorique :

### **1-Voies génitales internes :**

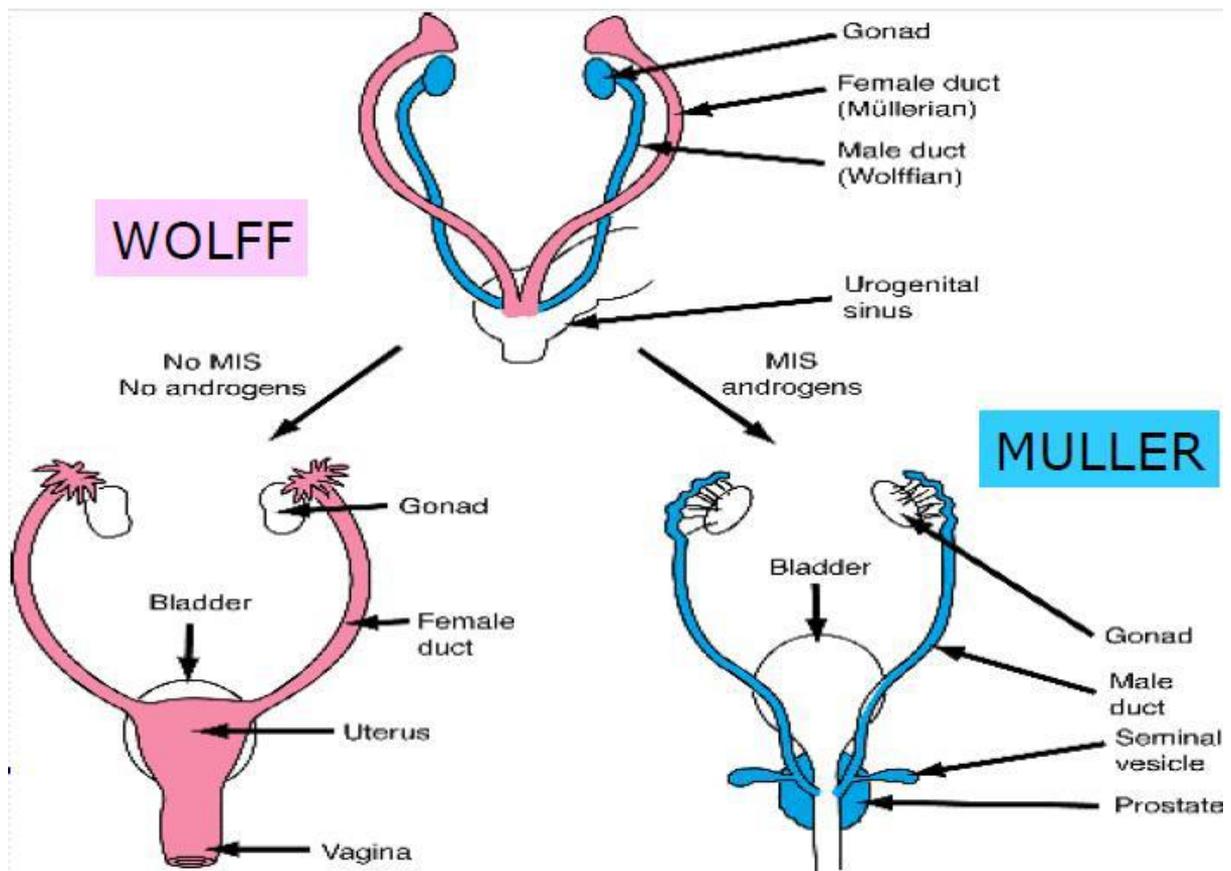
**La différenciation du tractus génital débute à la fin du premier mois de la vie intra-utérine.**

**La différenciation masculine se caractérise par la régression quasi totale des canaux de Muller.**

**Seuls deux vestiges Mullériens persistent : l'hydatide sessile du testicule et le veru montanum. Les canaux de Wolff engendrent d'une part les voies excrétrices du testicule (épididyme, déférent et canal éjaculateur), Les vésicules séminales d'autre part.**

**Dans le sexe féminin, les canaux de Wolff s'atrophient pour ne laisser subsister que deux reliquats embryonnaires : les tubes de Gartner et l'organe de Rosenmüller.**

**Les canaux de Muller persistent et sont à l'origine du système tubaire, de l'utérus et du vagin supérieur (Fig.6).**



**Fig.6 : Différenciation du tractus génital interne.**

## **2- Voies génitales externes :**

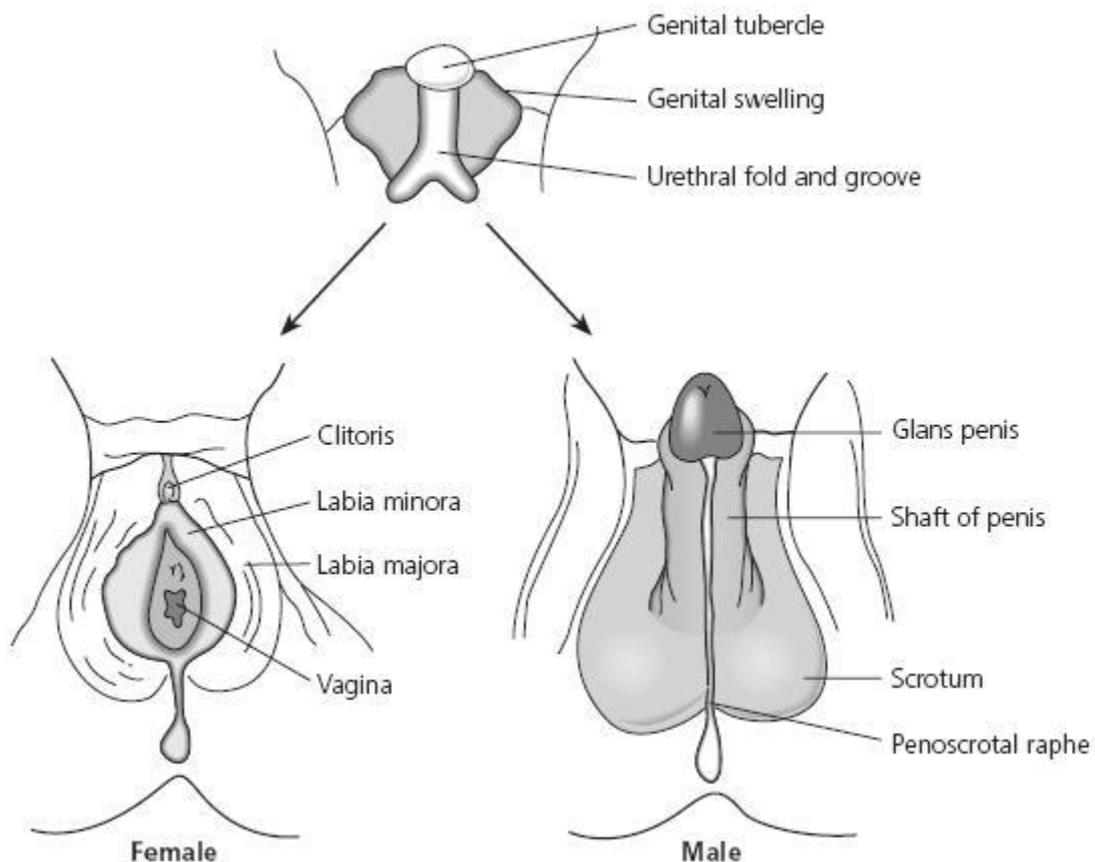
**La différenciation des voies génitales externes débute au 3ème mois.**

**Chez l'homme, le tubercule génital s'allonge pour constituer le pénis.**

**Parallèlement, les replis génitaux limitant la fente urogénitale fusionnent pour donner l'urètre pénien (ce dernier sera prolongé par une lame épithéliale invaginée représentant l'urètre balanique). Le raphé pénien témoigne à la face inférieure du pénis, d'une fusion normale des replis génitaux. Les bourrelets génitaux sont à l'origine**

*du scrotum où les testicules, venus de la région lombaire mésonéphrotique sont en place à la 32ème semaine.*

*Chez la femme, l'allongement du tubercule génital est modéré et constitue le clitoris. Les petites lèvres dérivent des replis génitaux non fusionnés, les bourrelets génitaux engendrent les grandes lèvres (Fig.7).*



**Fig.7: Développement des organes génitaux externes.**

## **7-DIFFERENCIATION SEXUELLE :**

### **FACTEURS CONTRÔLANT LA DIFFERENCIATION SEXUELLE :**

#### ***A- Déterminisme du sexe:***

***La détermination du sexe se définit comme étant l'ensemble de mécanismes qui vont dicter la différenciation de la gonade primitive soit en testicule ou en ovaire.***

***La quête de ces mécanismes a connu de nombreuses étapes et a beaucoup bénéficié du développement des techniques de biologie moléculaire. Le gène SRY a été découvert, son intervention dans la différenciation masculine des gonades est prouvée.***

***Ensuite l'existence d'autres gènes qui interviendraient dans ces phénomènes a été suspectée. [10]***

### ***1- Données physiologiques :***

***L'embryon mâle et femelle sont indiscernables avant le quarante deuxième jour de gestation. Puis l'information portée par la composition chromosomique est traduite en sexe gonadique. Ainsi en présence du chromosome Y la croissance gonadique est accélérée.***

***L'étude au microscope électronique montre la différenciation des cellules de Sertoli à partir de cellules d'origine somatique.***

***L'association des cellules de Sertoli avec les cellules germinales initiera la formation des tubules séminifères au sein desquels la spermatogenèse prendra place, ainsi le testicule est formé.***

***En l'absence du chromosome Y, le développement sera plus lent, les cellules germinales continuent à se diviser, puis s'arrêtent en cours de prophase pour former des ovocytes. Chacun d'entre eux s'entoure d'une couche de cellules granuleuses, la gonade est devenue ainsi un ovaire. [7]***

## **2- Données génétiques :**

***Le chromosome Y exprime un gène dominant nécessaire à la détermination testiculaire, le facteur de détermination testiculaire ou TDF (Testis Determining Factor).***

***Aucun autre gène localisé sur ce chromosome et impliqué dans cette voie de détermination ou de différenciation n'est nécessaire. [7]***

***En l'absence de TDF, le développement ovarien se met en place et le phénotype femelle est obtenu.***

***La première approche pour l'identification de TDF a été la recherche d'une protéine dont l'expression serait spécifique aux sujets mâles [11].***

***Ce gène TDF a été localisé sur le bras court du chromosome Y de la région pseudo-autosomale [12]. La présence de ce chromosome et ceci quelque soit le nombre de chromosome X, sera toujours associée à un phénotype mâle. Par contre,***

***les individus de constitution XX ou XXX seront eux femelles.***

***L'exception est faite pour les cas de femme XY (1/150000) et homme XX (1/20000) et qui est due à des crossing-over qui engendrent le transfert du matériel génomique spécifique du chromosome Y sur X et réciproquement du X sur l'Y.***

***Aussi la plupart des hommes XX sont le produit de tels échanges et sont donc porteurs de séquences dérivées du chromosome Y et incluant la fonction TDF.***

## **3-Différents candidats pour TDF :**

***Plusieurs hypothèses ont été retenues comme plausibles, chronologiquement les trois derniers candidats furent: l'antigène H-Y, le gène ZFY et enfin le gène SRY.***

### **a- Antigène H-Y:**

***Les mâles expriment un antigène de surface spécifique ou H-Y qui fut reconnu à l'origine, par le rejet de greffes de peau lorsque ces dernières étaient réalisées à partir d'un donneur mâle pour une receveuse femelle.***

***D'autres données génétiques, attribuèrent un rôle à H-Y dans l'expression du phénotype mâle. [13]***

### **b- ZFY:**

***La taille variable des séquences dérivées du chromosome Y et présentes chez les individus XX, permet de localiser le gène TDF à la région du chromosome Y commune à tous ces individus. Cette région est proximale à la frontière pseudoautosomique de ce chromosome.***

***En 1987, un homme XX fut décrit avec seulement 280 Kb de séquences d'ADN dérivées du chromosome Y.***

***De plus de ces 280 Kb, seules 140 Kb furent trouvées déletées chez une femme XY.***

***Dans cette portion, un gène ZFY fut cloné et sa conservation sur tous les chromosomes Y des mammifères euthériens testés fut attribuer à ZFY un rôle dans la détermination du sexe, puis cette hypothèse a été remise en question par la découverte de 4 individus 46/ XX porteurs de tissu testiculaire.***

***L'étude plus approfondie de ces quatre individus 46/XX porteurs de tissu testiculaire a montré une fraction de 35 Kb de matériel Y dans leur génome et qui serait responsable de la différenciation testiculaire des gonades primitives chez ces patients [7].***

### **c- La notion du gène SRY :**

***La séquence de 35 Kb préalablement définie est localisée, chez l'homme normal 46/XY, au niveau de la région pseudo autosomique du chromosome Y qui est dénommée gène SRY (Fig.08 et 09).***

***Le rôle de ce gène est démontré et approuvé par plusieurs chercheurs:***

***· Le gène SRY 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 [10,5].***

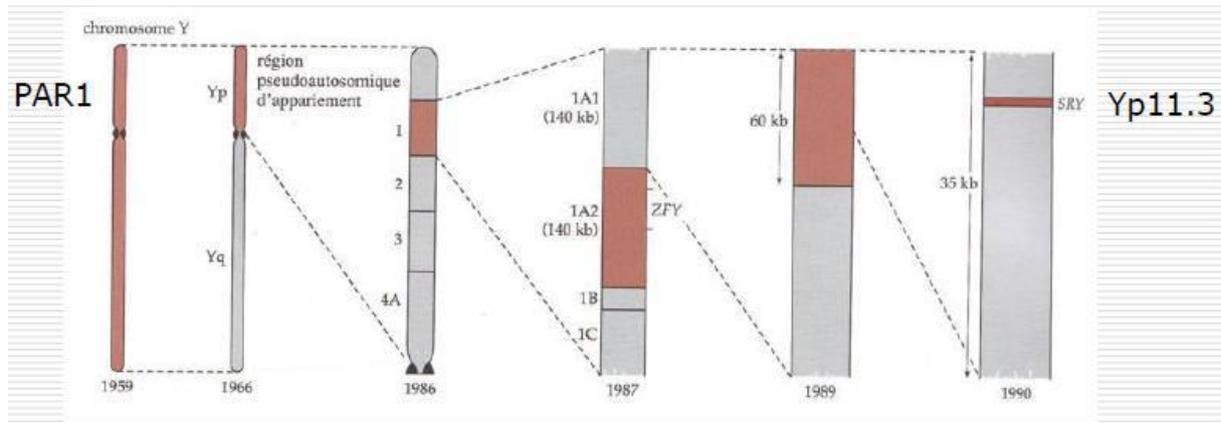
***· Les ARN messagers de SRY murins sont détectés au niveau de la gonade fœtale de souris au moment précis où une différenciation testiculaire peut être observée: L'expression de SRY chez l'homme au cours de la phase fœtale, n'a pas été analysée [10,14,15].***

***· L'étude de 25 femmes XY présentant une dysgénésie gonadique a permis la découverte de quatre mutations ponctuelles de novo dans la phase ouverte de lecture du gène SRY.***

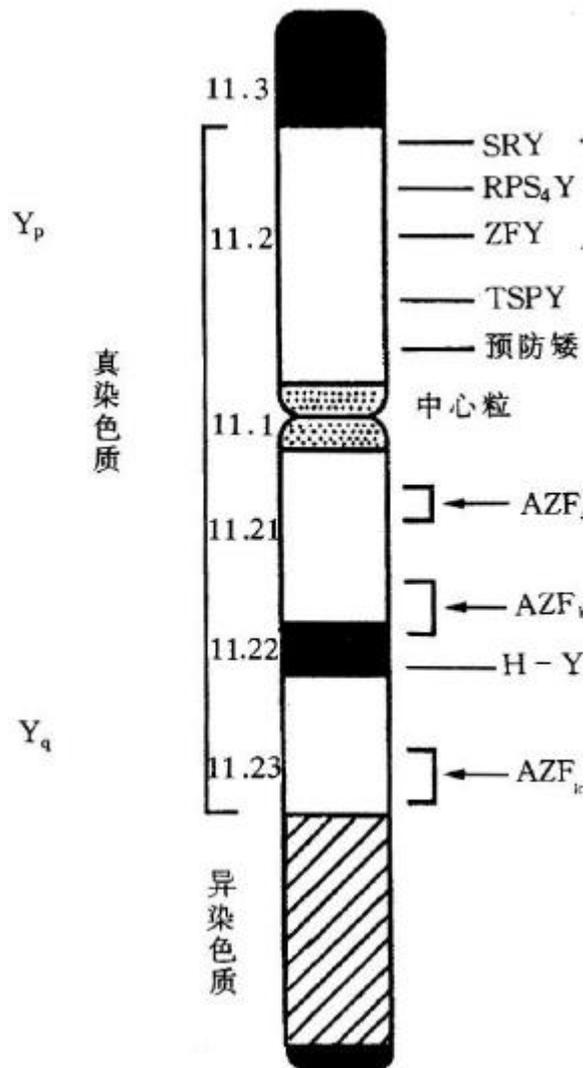
***En plus, l'histologie des gonades de ces patients révélait chez les individus mutés dans SRY la présence d'un stroma ovarien, alors que chez la plupart des femmes 46/XY, sans mutation apparente de ce gène, il était possible d'observer des tubules plus ou moins mûrs, premier signe de la différenciation testiculaire.***

***· L'argument le plus fort a été apporté par des expériences de transgénèse, introduisant un fragment de 14 Kb d'ADN contenant le gène SRY murin dans des embryons de souris de caryotype XX. L'expression du transgénèse SRY murin a induit une réversion du sexe et un développement dans le sens mâle de ces souris [10].***

**Actuellement, le rôle de SRY est mis en évidence. Il est établi que SRY est bien le signal primaire du déterminisme du sexe.**



**Fig.8 : Découverte du gène SRY à travers les années. [16]**



**Fig.9: Cartographie de la région déterminant le sexe mâle à l'extrémité du bras court du chromosome Y. [16]**

## **B- La différenciation sexuelle: (facteurs hormonaux) :**

### **1-Chez l'homme:**

**La présence du testicule est essentielle pour la différenciation phénotypique dans le sens masculin. Le testicule va intervenir selon deux mécanismes:**

**- L'hormone anti-Mullérienne AMH sécrétée par les cellules de Sertoli va provoquer la régression des canaux de Müller.**

***- La testostérone sécrétée par les cellules de Leydig va être responsable de la différenciation masculine des canaux de Wolff et du Sinus uro-génital.***

***L'AMH est une glycoprotéine dont la sécrétion apparaît très tôt.***

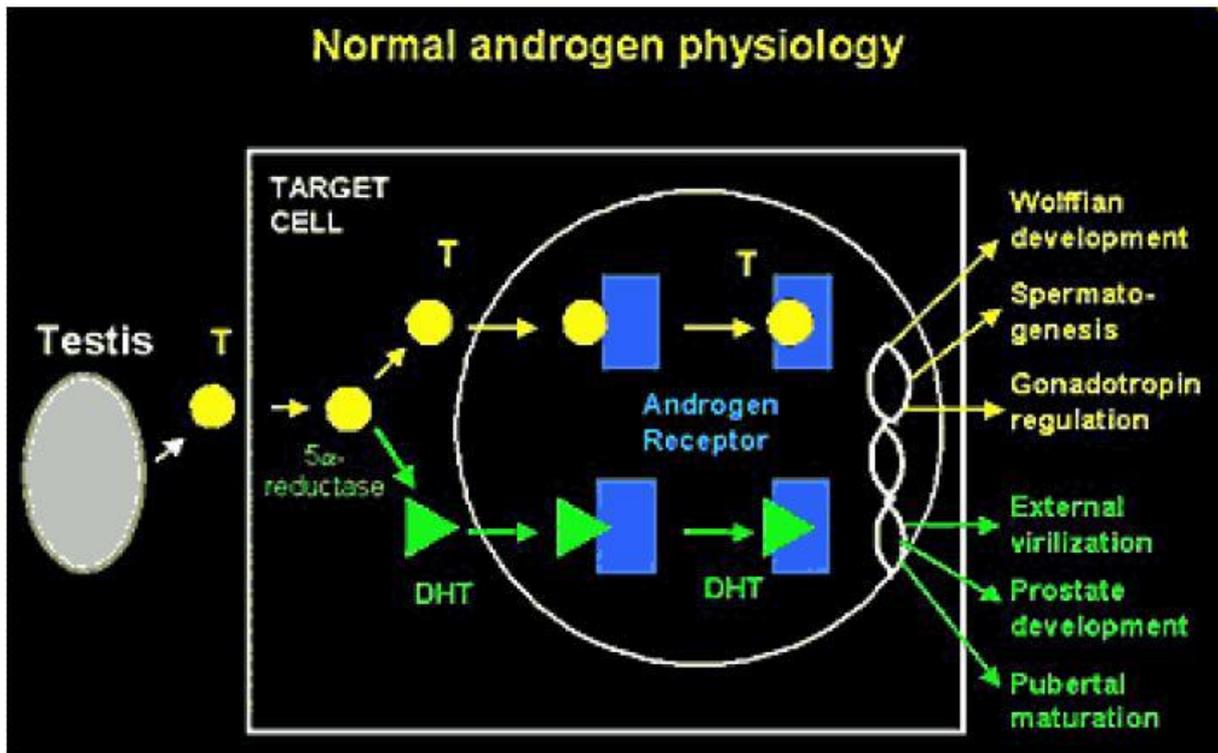
***Dès la différenciation des cellules de Sertoli et avant celle des cellules de Leydig dont elle influence peut-être la différenciation, elle déclenche la régression mullérienne dans le sens cranio-caudal. L'activité anti mullérienne est maximale à la huitième semaine de gestation puis décline ensuite et est très basse à la naissance.***

***La sensibilité des canaux de Müller à l'AMH est un phénomène transitoire (8<sup>ème</sup> semaine) qui disparaît ensuite. Mais la régression des canaux, une fois entamée, est irréversible.***

***La sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig est plus tardive, elle atteint un maximum chez l'embryon entre la 11<sup>ème</sup> et 17<sup>ème</sup> semaine puis décline ensuite.***

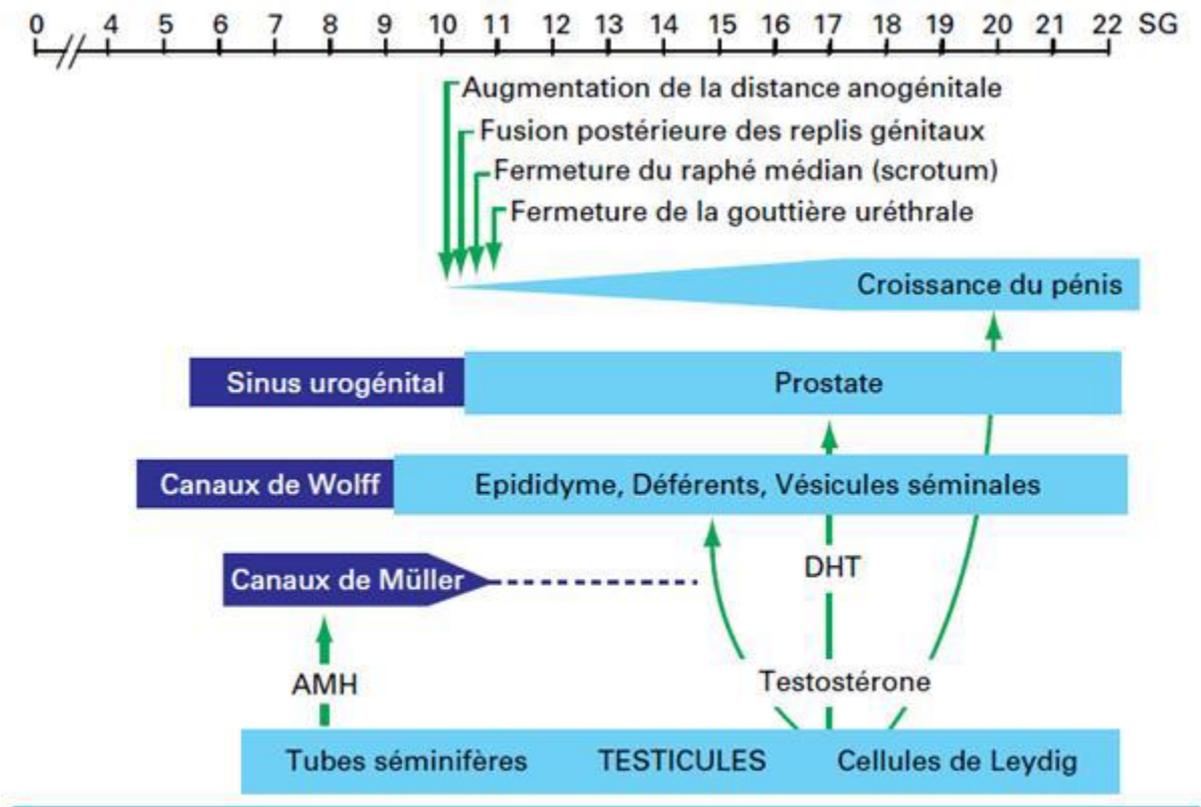
***La différenciation masculine des canaux de Wolff et des organes génitaux externes (OGE) est contemporaine de cette sécrétion. Cette dernière est indépendante de l'hypophyse foetale et stimulée par l'HCG.***

***La testostérone agit sur les tissus cibles par l'intervention d'un récepteur nucléaire, le sinus uro-génital contient avant la période de sécrétion testiculaire une enzyme, la 5  $\alpha$  réductase, qui transforme la testostérone en dihydrotestostérone (DHT), et c'est la DHT qui se lie au récepteur et qui va induire la différenciation des OGE .[17](fig.10) .***

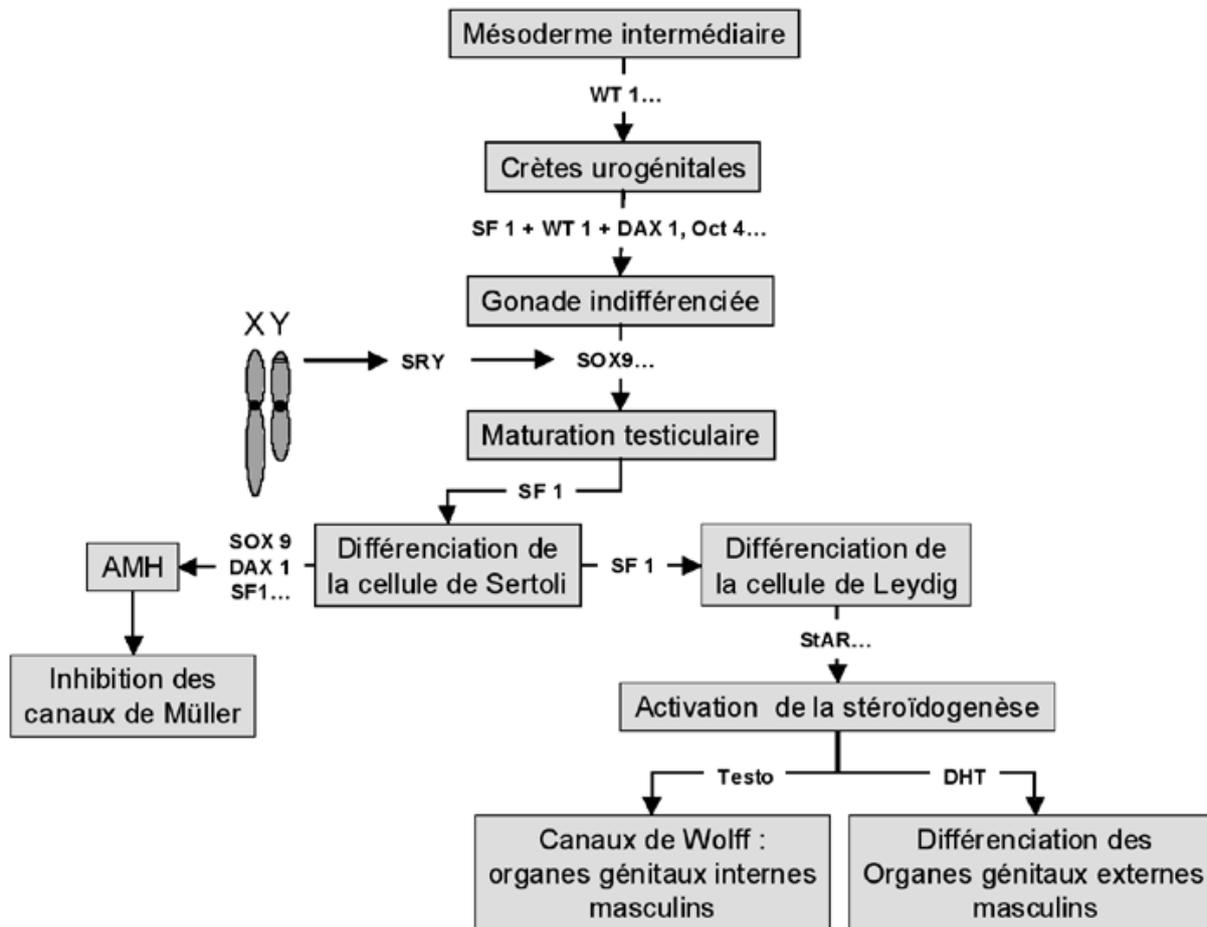


**Fig.10: Action de la testostérone sur les tissus cibles [16]**

***Par contre, les canaux de Wolff qui en se développant vont former l'épididyme, les canaux déférents et les vésicules séminales, ne contiennent pas la 5  $\alpha$  réductase au moment de cette différenciation qui sera donc induite par la testostérone elle-même.[11-18].***



**Fig.11: Différenciation masculine en fonction de l'âge gestationnel [19]**



**Fig.12: Régulation génétique et hormonale de la différenciation masculine. [20,21,22]**

## 2-Chez la femme :

**En l'absence de déterminant testiculaire (TDF), la gonade indifférenciée donnera un ovaire. En l'absence de toute influence testiculaire, le phénotype est féminin.**

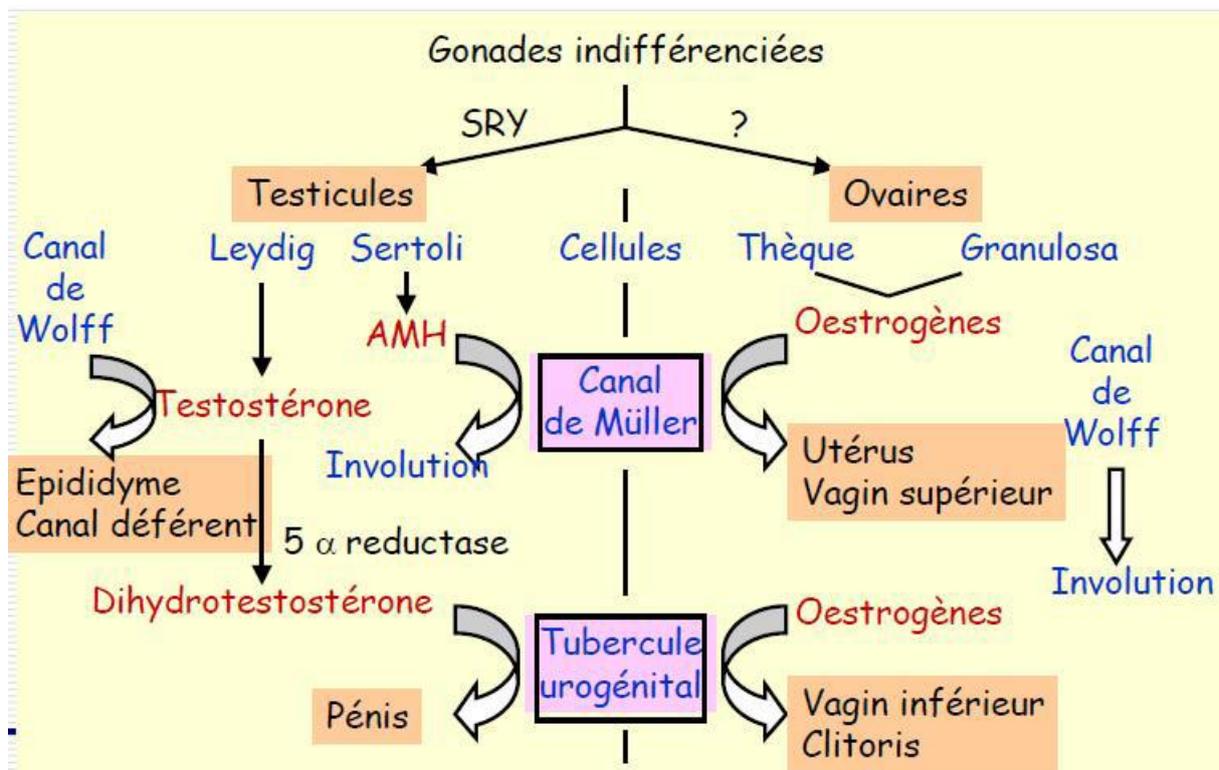
**La fonction endocrine de l'ovaire apparaît dès la 8ème semaine avant même la différenciation histologique. Elle repose sur la synthèse d'oestradiol par aromatisation des dérivés androgéniques au niveau de la thèque interne.**

**Ainsi, la fonction endocrine semble -t- elle être également contrôlée par des facteurs gonadiques intrinsèques. Le rôle de l'oestradiol vis à vis de la différenciation testiculaire est, à ce jour, inconnu.**

**L'ovaire contient des ovogonies qui vont subir une succession de développement pour donner des follicules ovariens vers la vingtième semaine de gestation.**

**Les dérivés Mullériens vont persister et se développer en utérus, trompes de Fallope, col cervical et vagin.**

**Les facteurs hormonaux intervenant dans la différenciation sexuelle sont multiples et variés. Leurs mécanismes d'action ne sont pas toujours clairement élucidés [3].**



**Fig.13: Facteurs hormonaux contrôlant la différenciation sexuelle [16]**

## **8-ANOMALIES DES VOIES GENITALES :**

### **A-ANOMALIES DES VOIES GENITALES MASCULINES :**

#### **A .1-HYPOSPADIAS :**

##### **-ETUDE ANATOMO-CLINIQUE :**

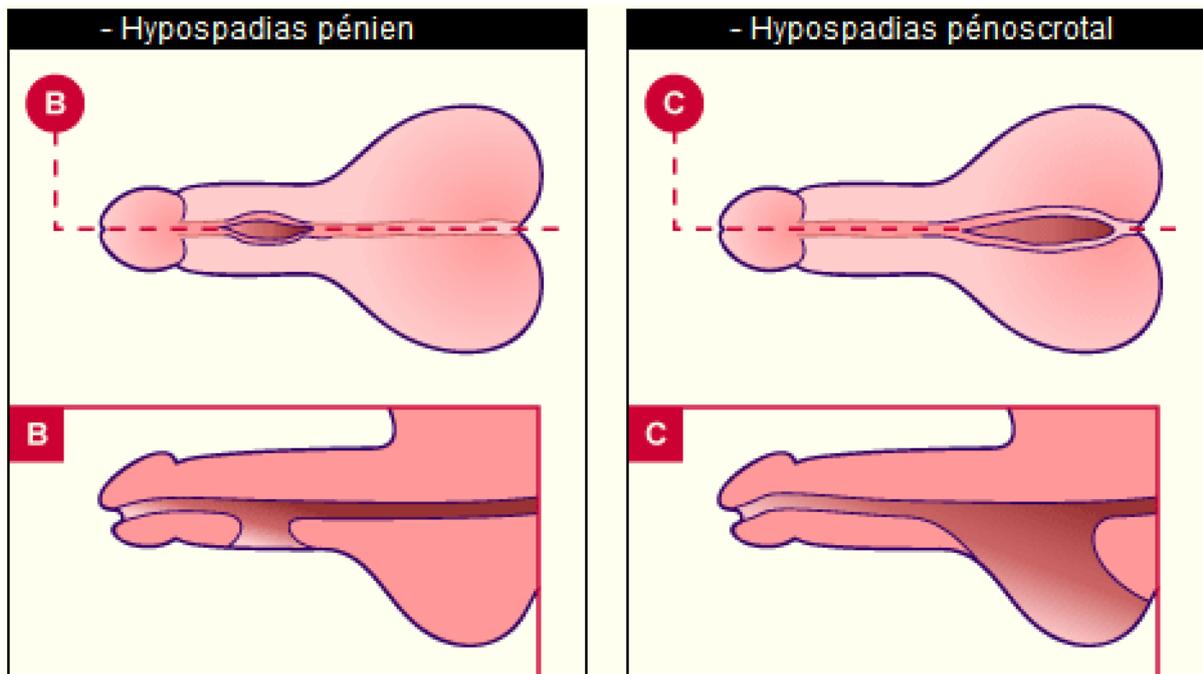
*L'hypospadias est dû à l'absence de fermeture de la gouttière urétrale qui s'effectue à la 11ème semaine de gestation par la fusion des plis urétraux ainsi qu'à l'absence de canalisation du gland.*

*Il se traduit par des abouchements anormaux de l'urètre sur la face ventrale de la verge ou au niveau du scrotum, voire du périnée. Lorsque la fusion des plis urétraux fait totalement défaut, le méat urétral apparaît sous la forme d'une fente sagittale occupant toute la longueur du pénis. Il n'existe pas de classification standard des différents types d'hypospadias. La plus couramment utilisée est celle présentée par Duckett; elle est basée sur la position anatomique du méat après correction de la courbure de la verge. Les hypospadias sont classés en fonction des localisations suivantes: glandulaire ou balanique, coronal ou balanopréputial, pénien distal, pénien moyen, pénien proximal, pénoscrotal, scrotal et périnéal, ces localisations sont regroupées en :*

*-HYPOSPADIAS ANTERIEURS : formes balaniques et balanopréputiales représentant 50 % des cas .*

*-HYPOSPADIAS MOYENS : formes péniennes distales, moyennes et proximales représentant 30 % des cas .*

*-HYPOSPADIAS POSTERIEURS : formes péno-scrotales, scrotales et périnéales représentant 20 % des cas.*



**Fig.14:Hypospadias pénien, Hypospadias pénoscrotal.**

**NB : L'hypospadias est souvent associé à des malformations de la verge pouvant gêner la miction et ultérieurement l'activité sexuelle. Les malformations suivantes sont les plus fréquemment rencontrées :**

**Prépuce incomplet, sténose du méat (plus fréquente dans les formes antérieures), déviation du raphé médian, enlèvement de la verge dans le scrotum, micropénis par hypoplasie des corps caverneux et enfin courbure de la verge (sa fréquence augmente avec la gravité de l'hypospadias).**

**Certaines malformations, comme la hernie inguinale ou la cryptorchidie sont plus fréquemment associées à un hypospadias.**

**La fréquence de l'hypospadias à la naissance est très variable selon les études et est évaluée entre 1/1 000 et 8/1 000 nouveaux-nés selon les pays (ICBDMS, 2002) ; Duckett (1998) rapporte une incidence de 1/300 nouveaux nés masculins aux USA.**

### **-Etiologies:**

*L'hypospadias est le résultat d'un défaut du développement au cours des semaines 8 à 14 de la grossesse. Il est dû à une masculinisation insuffisante de l'appareil génital du petit garçon causant une divergence du corps spongieux, la partie érectile de la verge entourant l'urètre. Dans de nombreux cas, la cause de l'hypospadias n'est pas identifiée. Il s'agirait d'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. Il peut toutefois s'agir d'une malformation congénitale héréditaire, mais cette forme familiale ne représente que 10 % de la totalité des cas d'hypospadias. [23]*

### **-Facteurs de risque:**

*Plusieurs facteurs de risque sont identifiés tels que le recours à un traitement hormonal progestatif au cours des premiers mois de la grossesse, l'âge (supérieur à 35 ans) ou le surpoids de la mère. De récentes études mettent en cause l'exposition in utero du fœtus à certains perturbateurs endocriniens, contenus notamment dans les peintures et solvants, les détergents et les pesticides. Les résultats d'une étude menée en avril 2011 par l'équipe de Charles Sultan, professeur en endocrinologie pédiatrique au CHU de Montpellier, faisait scandale en révélant qu'une hormone de synthèse, contenue dans un médicament, le Distilbène, était nocive sur plusieurs générations et avait sa part dans l'augmentation des hypospadias pénis. [23]*

### **-TRAITEMENT :**

*La chirurgie du pénis hypospade est délicate et doit être réalisée par un opérateur entraîné; Grâce à une meilleure compréhension de l'anatomie du pénis hypospade basée sur le concept de la gouttière urétrale, les techniques chirurgicales ont beaucoup évolué ces*

*dernières années. L'intervention chirurgicale, lorsque celle-ci est nécessaire, est réalisée dans les premiers mois de la vie du nourrisson, généralement entre 3 et 18 mois. Plusieurs types de chirurgie sont possibles, en fonction du type et de la sévérité de l'hypospadias. La spongioplastie est souvent privilégiée. Elle peut s'effectuer en plusieurs étapes : correction de la divergence spongieuse, placement de l'ouverture de l'urètre au bon endroit, correction de la courbe du pénis, réparation de la peau autour de l'ouverture de l'urètre. Un bébé présentant un hypospadias ne doit pas être circoncis, car le prépuce peut être utilisé par le chirurgien. Un hypospadias non-opéré peut conduire à des problèmes, comme la difficulté à uriner debout ou une interprétation compliquée des rapports sexuels. [23]*

## **A .2-CRYPTORCHIDIE :**

### **-DESCRIPTION CLINIQUE :**

*La migration testiculaire débute dès le 3ème mois de gestation, le canal inguinal est franchi au 06ème mois et le testicule atteint le scrotum au 08ème mois.*

*La cryptorchidie se définit comme une anomalie de migration du testicule le long de son trajet normal de descente entre la région rétro-péritonéale et la région inguinale ; très rarement il s'agit d'une ectopie testiculaire au sens strict, le testicule n'ayant pas suivi le trajet physiologique, il peut alors être retrouvé en position périnéale, pubienne, crurale ou controlatérale.*

*La cryptorchidie est caractérisée par l'absence du testicule dans une bourse (unilatérale) ou les deux bourses (bilatérale).*

*Les cryptorchidies avec testicules palpables représentent 80 % des cas ; le diagnostic différentiel est le testicule oscillant qui correspond à un réflexe crémastérien exagéré.*

***Dans ce cas, le testicule est descendu dans le scrotum, mais se retire dans le canal inguinal à la moindre stimulation.***

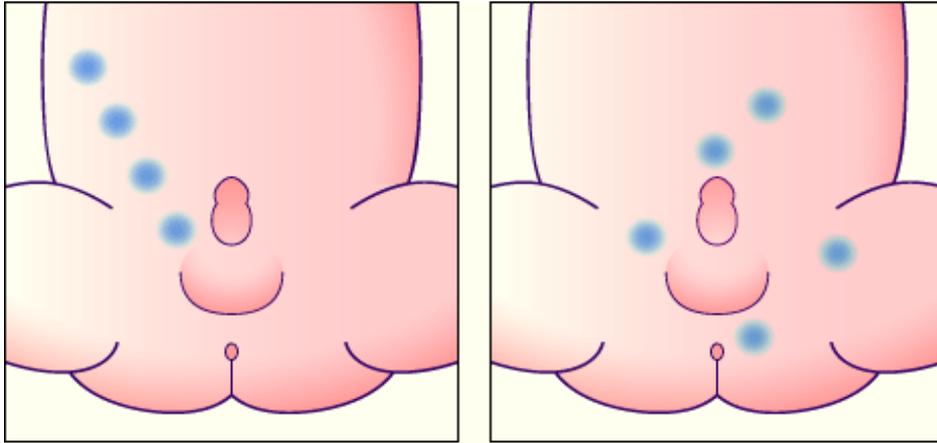
***Une cryptorchidie est diagnostiquée chez environ 20 % des prématurés et 3 % des nouveaux-nés à terme ; dans 70 % des cas diagnostiqués à la naissance, le ou les testicules migrent vers le scrotum spontanément au cours des trois premiers mois de vie ; à l'âge d'1 an, 0,8 % des enfants présentent une cryptorchidie.***

***Le fait que la migration testiculaire puisse se poursuivre jusqu'à l'âge d'1 an est remis en question par des publications récentes. Wenzler et Al (2004), dans une étude portant sur 1 235 enfants vus en chirurgie urologique, rapporte qu'aucune descente spontanée n'a été constatée après l'âge de 6 mois.***

***De plus dans cette étude la proportion de migration testiculaire spontanée est de seulement 6,9 % chez les enfants réexaminés à l'âge d'1 an ou plus tard mais l'étude porte uniquement sur les enfants adressés en consultation dans le service.***

***Les cryptorchidies sont généralement diagnostiquées à la naissance mais la découverte peut être plus tardive ; dans ce cas, il peut s'agir soit d'un retard de diagnostic soit d'une cryptorchidie acquise secondairement.***

***Les pathologies les plus fréquemment associées à une cryptorchidie sont une hernie inguinale dans 3,5 à 20 % des cas suivant les études, une hydrocèle pour 14,2 % des nouveaux-nés et pour 6,1 % à l'âge de 3 mois et un hypospadias dans 2,7 à 5,7 % des cas (Gruner et Al. 1992).***



**Fig.15: Cryptorchidies, Ectopie testiculaire.**

**-Etiologies:**

**- Causes génétiques :**

- **mutation du gène de l'insuline-like hormone de type 3 ou de son récepteur ;**
- **mutation du gène du récepteur aux androgènes ;**
- **mutation du gène de la 5 alpha-réductase de type 2 ;**
- **mutation du gène de l'hormone anti-müllérienne ou de son récepteur de type II ;**
- **anomalies cytogénétiques (syndrome de Klinefelter...).**
- **syndromes polymalformatifs (trisomie 21, syndrome de Noonan, syndrome de Di-George, etc.).**

**- Anomalies de la « mini-puberté » (de la décharge de gonadotrophines hypophysaires qui se produit normalement au cours de la première année de vie).**

**- Syndrome de dysgénésie testiculaire, résultant de l'action des perturbateurs endocriniens (polluants chimiques, tels que les phtalates) sur un terrain génétique prédisposant.[23]**

**-TRAITEMENT :**

**Le traitement hormonal qui consiste en une série d'injections de gonadotrophines chorioniques (HCG) dont le dosage dépend de**

***l'âge est peu employé en raison de l'inconstance de son efficacité ; Il semble être plus efficace vers l'âge de cinq ans.***

***Le traitement chirurgical est proposé soit après traitement médical, soit en première intention.***

***Dans le cas d'une cryptorchidie avec testicule palpable, le premier temps de l'intervention est la réalisation d'un examen sous anesthésie générale pour éliminer le diagnostic de testicule oscillant.***

***L'orchidopexie par voie inguinale permet la descente et la fixation du testicule dans la bourse ; si le testicule est non palpable, une exploration laparoscopique permet un diagnostic rapide et fiable. Bugel (1998) rapporte une étude prospective menée par le Groupe d'études en coeliochirurgie infantile (GECI) sur 232 cas qui retrouve 36 % de testicules intra-abdominaux, 1 % d'agénésie complète, 14 % de cordons borgnes et 49 % de pédicules et déférents pénétrant l'anneau inguinal. L'âge idéal de l'intervention se situe entre 2 et 3 ans, voire moins de 2 ans pour certains praticiens.***

***Cette intervention précoce permettrait peut-être de limiter l'hypofertilité liée à des lésions histologiques de la lignée germinale. Cependant, il arrive que l'intervention soit encore effectuée tardivement, certains enfants étant adressés en consultation vers 5-6 ans.***

***L'association à une hernie inguinale constitue un cas particulier. En raison du risque d'étranglement herniaire, l'intervention doit être précoce même dans les premiers mois après la naissance.***

### **A .3-MICROPENIS :**

***Dès la naissance, on parle de micropénis si le pénis d'un petit garçon est d'une longueur inférieure à 01,9 centimètres (après étirement et mesuré depuis l'os du pubis jusqu'au bout du gland) et si cette petite taille n'est associée à aucune malformation du pénis.***

#### **§PHYSIOPATHOLOGIE :**

***La verge commence à se développer dès la 07ème semaine de la grossesse, sa croissance dépend des hormones fœtales, le pénis contient des corps spongieux et caverneux, les corps spongieux entourant l'urètre, canal qui conduit l'urine vers l'extérieur ; le pénis se développe au fil des années sous l'action de la testostérone ; son développement s'amplifie au moment de la puberté.***

***Le développement de la verge est sous une double dépendance :***

- liée à la sécrétion des androgènes pour l'essentiel++++***
- non liée à la sécrétion des androgènes soit par des phénomènes d'amplification biochimique du signal soit lié à d'autres facteurs de croissance indépendants des androgènes. Le micropénis est généralement dû à une sécrétion inadaptée de testostérone pendant le 02ème et 03ème trimestre.***

#### **§DIAGNOSTIC :**

***Le diagnostic de micropénis passe par la mesure de la verge ; lors de cette mesure, le médecin commence par étirer 3 fois la verge, en tirant doucement au niveau du gland ; puis il la relâche ; la mesure se pratique avec une règle rigide à partir de l'os du pubis, sur le côté ventral.***

***Si un micropénis est diagnostiqué, un bilan hormonal est réalisé pour rechercher la cause du micropénis et le soigner au mieux; A***

***l'entrée de la puberté, la limite pour parler de micropénis est de 04 centimètres, puis inférieure à 07 centimètres à la puberté.***

### **§ETIOLOGIE :**

***Les causes d'un micropénis sont variables, elles peuvent être hormonales (cas le plus fréquent), liées à une anomalie chromosomique, à une malformation congénitale, ou encore idiopathiques, dans une étude récemment publiée, sur les 65 patients suivis, 16 soit près d'un quart, n'ont pas découvert la cause de leur micropénis sachant que les facteurs environnementaux aussi jouent probablement un rôle. Une étude menée au Brésil a ainsi suggéré une cause environnementale à l'apparition d'un micropénis: l'exposition à des insecticides au cours de la grossesse pourrait ainsi augmenter le risque de malformation génitale.***

***La plupart des cas des micropénis seraient finalement dus à un déficit hormonal lié à la testostérone fœtale au cours de la grossesse.***

***Dans d'autres cas, la testostérone est convenablement produite mais les tissus composant la verge ne réagissent pas à la présence de cette hormone, on parle alors d'insensibilité des tissus aux hormones. [23]***

***Traitement:***

***-Médical:***

***Chez le jeune enfant, en cas d'anomalie hormonale, le traitement peut se composer d'injections de testostérone fiées en fonction de l'âge. Ce traitement bien suivi fait augmenter la taille du pénis. Lorsque le micropénis est dû à des tissus de la verge insensibles à la testostérone, ce traitement hormonal n'a pas d'effet.***

***Plus le micropénis est détecté tôt, plus le traitement est mis en place rapidement, plus il sera efficace. Un traitement peut aussi se révéler nécessaire au moment de la puberté. Après la puberté, le traitement hormonal n'est plus efficace car les tissus ne réagissent plus de la même façon.***

***-Chirurgical:***

***A l'âge adulte, lorsque le micropénis n'a pas été traité ou lorsque le traitement n'a pas été suffisamment efficace, la chirurgie est possible. Elle ne présente toutefois pas des résultats toujours convaincants.***

***La section du ligament suspenseur de la verge, qui va du pénis au pubis, peut être proposée. Elle ne modifie en rien le pénis mais le détache partiellement du pubis, le faisant paraître plus long. Le gain observé est de 1 à 2 cm à l'état flaccide et 1,7 cm en érection. Cet allongement est acquis au prix d'un pénis instable en érection, puisqu'il est moins bien attaché au pubis, ce qui peut rendre la pénétration moins facile.***

***L'injection de graisse autologue consiste à injecter de la graisse du sujet sous la peau de son pénis. Cela n'allonge en rien la verge, mais la rend visuellement plus épaisse. Seule une partie de la graisse mise en place n'est pas résorbée par le corps au fil du temps (10 à 50 % selon les sujets). La résorption peut être inégale et entraîner un aspect de verge « en chapelet ».[23]***

## **9-PATHOLOGIES DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE D'ORIGINE GENETIQUE ET HORMONALE « AMBIGUITE SEXUELLE » :**

***Si à un stade embryonnaire précoce l'évolution vers le phénotype masculin ou féminin se fait de manière incomplète, il en résulte un***

**«état intersexué» ou hermaphrodisme dans lequel l'histologie des gonades et l'anatomie des organes génitaux externes sera ambiguë.**

### **Classification de Prader des ambiguïtés sexuelles :**

**-Type 1 : vulve normale avec hypertrophie clitoridienne.**

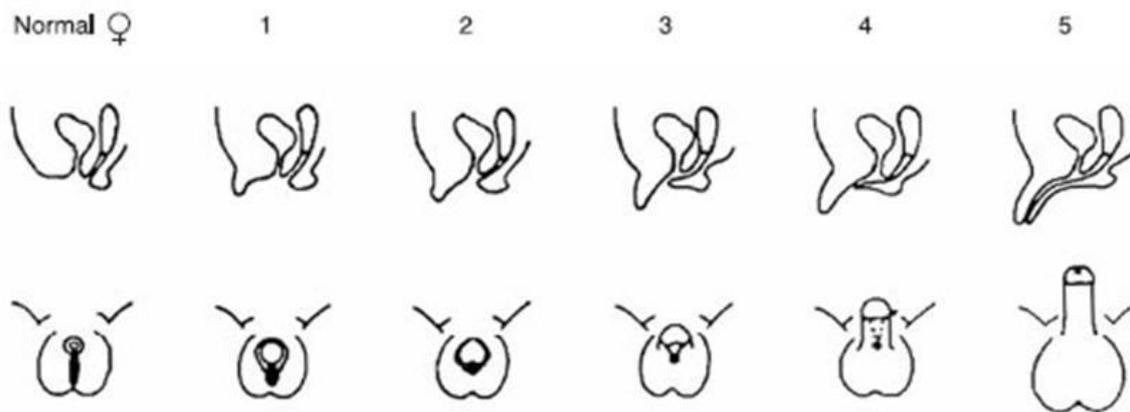
**- Type 2 : large vestibule en entonnoir s'ouvrant à la base du clitoris (sinus urogénital à 02 orifices séparés pour l'urètre et le vagin), grandes lèvres séparées ou partiellement soudées.**

**- Type 3 : clitoris volumineux à la base duquel s'ouvre l'orifice unique d'un sinus urogénital étroit dans lequel se jettent urètre et vagin, grandes lèvres partiellement soudées.**

**- Type 4 : aspect de garçon avec verge hypoplasique et souvent coudée. Hypoplasie périnéale, orifice unique d'allure urétrale s'ouvrant à la face inférieure (hypospadias) correspondant à un sinus urogénital dans lequel s'abouche à quelques cms du méat un vagin hypoplasique, grandes lèvres soudées.**

**Dans le type 4 bis le vagin ne communique pas avec le sinus et ne peut donc pas être démontré par la génitographie.**

**- Type 5 : aspect de garçon cryptorchide. Le vagin s'abouche très haut dans l'urètre. Dans le type 5 bis, le vagin ne communique pas avec l'urètre.**



Grade 1 = genitalia of female appearance, with just an enlarged phallus; Grade 2 = phallus further enlarged, associated with posterior fusion of the labioscrotal folds, without a urogenital sinus; Grade 3 = significant increase in phallus size, associated with almost complete fusion of the labioscrotal folds, and the presence of a urogenital sinus with perineal opening; Grade 4 = phallus with penile appearance, associated with complete fusion of labioscrotal folds, and a urogenital sinus with perineal opening at the base or ventral surface of the phallus; Grade 5 = phallus with the appearance of a well-developed penis, associated with complete fusion of the labioscrotal folds, and a urogenital sinus and opening in the body of the phallus or balanic area.

**Fig.16: Classification de Prader.**

**Selon le type de l'ambigüité sexuelle :**

**Dans 60% des cas, il s'agit d'un pseudo-hermaphrodisme féminin .**

**§ Le caryotype est 46XX.**

**§ Il existe 2 ovaires.**

**§Les OGI sont de type féminin jusqu'au 1/3 supérieur du vagin.**

**§Les OGE sont évalués selon la classification de Prader, absence de gonade palpée dans les bourrelets génitaux , la masculinisation est d'origine hormonale par hyperandrogénie .**

**Les étiologies sont:**

**§ Endogène, c'est l'hyperplasie congénitale des surrénales, cause la plus fréquente des pseudohermaphrodismes féminins (90%).**

**§Exogène en rapport avec une hormonothérapie ou une tumeur sécrétante maternelle.**

**Dans 35% des cas, c'est un pseudohermaphrodisme masculin**

***§le caryotype est 46XY.***

***§ Il existe 2 testicules.***

***§L'aspect des OGE et OGI est variable.***

***Les étiologies sont :***

***- Un défaut gonadique de différenciation (dysgénésie gonadique représentant 30% des cas).***

***-Une disparition après différenciation (syndrome du testis évaporé).***

***- Un déficit hormonal (exceptionnel) en gonadotrophine ou hormone antimüllérienne.***

***-Un défaut d'action périphérique de la testostérone ou insensibilité totale (testicule féminisant) ou partielle ou déficit en 5 alpha réductase qui entraîne une conversion insuffisante de la testostérone en dihydrotestostérone, d'où un défaut de différenciation masculine des OGE.***

***-Un syndrome polymalformatif ( DRASH, WAGR ..)***

***Dans 30% des cas restent idiopathiques.***

***Dans 5%, il s'agit d'un hermaphrodisme vrai.***

## ***1 : Hermaphrodisme :***

***Dans l'espèce humaine le terme hermaphrodisme (vrai ou pseudo) est parfois encore employé pour désigner l'intersexuation.***

***Le terme d'hermaphrodisme appliqué aux humains a commencé à être employé par la médecine vers la fin du XIXe siècle.***

***Une partie des médecins considèrent l'hermaphrodisme comme une pathologie ; une personne atteinte de cette condition est le plus souvent infertile, même si on rapporte des cas d'ovulations ou de***

*spermatogénèse ; les taux de testostérone et d'oestrogènes ont souvent tendance à s'inhiber l'un et l'autre.*

### **1-a -Hermaphrodisme vrai :**

*L'hermaphrodisme vrai est très rare, Il s'agit d'individus possédant à la fois un tissu testiculaire et un tissu ovarien.*

*Le caryotype des hermaphrodites résulte d'altérations au niveau des gonosomes(chromosomes sexuels) pouvant donner des mosaïques (environ 30%) à deux populations cellulaires résultant de la fusion de deux zygotes de sexe différent.*

*Environ 60% des patients ont un caryotype 46, XX, alors que 10% ont un caryotype 46, XY ; pour les caryotypes 46, XX l'analyse moléculaire montre la présence du SRY dans une minorité des cas ce qui laisse supposer l'existence d'une mutation liée à l'X ou à un autosome qui serait responsable du développement testiculaire. Plusieurs mécanismes sont probablement impliqués dans cette pathologie et restent encore mal compris à l'heure actuelle.*

### **-CARACTERISTIQUES PHYSIQUES :**

*Chez les hermaphrodites vrais le phénotype est dépendant de l'importance de l'impact du chromosome Y qui déterminera l'imprégnation androgénique ultérieure et donc le degré de différenciation des organes génitaux externes dans le sens masculin ou féminin.*

*Ainsi chaque personne est un cas particulier ; les gonades des hermaphrodites présentent en général un ovotestis où cohabitent les tubules séminifères et les follicules.*

*Il est également possible d'observer un ovaire ou ovotestis d'un côté et un testicule de l'autre, à noter que la taille et l'intelligence de ces individus sont normales.*

## **1-b-Pseudo-hermaphrodisme :**

**Anomalie congénitale de la différenciation sexuelle se caractérisant par la présence de chromosomes sexuels et de gonades (testicules et ovaires) normaux mais associées à des organes génitaux externes ressemblants à ceux de ceux de l'autre sexe.**

**Les pseudohermaphrodismes se distinguent des hermaphrodismes car ceux-ci portent des glandes génitales ou gonades (testicules et ovaires) ; bien distinctes c'est-à-dire masculines pour l'homme et féminines par la femme, alors que les organes génitaux quant à eux sont totalement ou en partie seulement développés dans le sens opposé à celui des gonades.**

**Les chromosomes sexuels sont XX pour la fille et XY pour le garçon. On distingue deux types de pseudo-hermaphrodisme : le pseudo-hermaphrodisme féminin et le pseudo-hermaphrodisme masculin. Pour résumer les individus atteints de pseudo-hermaphrodisme possèdent soit des cellules ovariennes soit des cellules testiculaires mais jamais les deux, Ils se caractérisent par une discordance entre leurs sexes chromosomiques (XX pour la fille et XY pour le garçon) et leurs caractères sexuels apparents correspondant à l'appareil sexuel visible de l'extérieur.**

**L'hermaphrodisme vrai quant à lui se définit par la présence chez un même individu d'appareil génital féminin et masculin (ovaires et testicules) correspondant à une ambiguïté sexuelle.**

**Ce développement des organes sexuels, où l'on voit coexister à la fois des esquisses, des germes plus ou moins complets et différenciés de tissu (regroupement de cellules) masculin ou féminin, survient très rarement.**

**Le terme de pseudo-hermaphrodisme ou d'hermaphrodisme ne doit pas être confondu avec celui d'hommasse qui est un adjectif**

*caractérisant une femme ayant des manières d'homme ;on parle par exemple d'une femme aux manières hommasses, viriles.*

### *\* Pseudo-hermaphrodisme chez l'homme :*

*Le pseudo hermaphrodite masculin a des gonades et un caryotype (46, XY) masculins associés à des voies génitales ainsi que des organes génitaux externes ambigus.*

*Le pseudo-hermaphrodisme masculin est le résultat d'une anomalie précoce du fonctionnement des testicules s'accompagnant d'un défaut de sécrétion des hormones androgènes (masculines) ou encore d'une insensibilité aux hormones mâles à la suite d'un déficit des récepteurs des cellules spécifiques,dans ce cas le sujet a un caryotype ( nombre de chromosomes contenus dans ses cellules) normal de 46 XY et des testicules mais ces organes génitaux externes ne sont pas vraiment masculins.*

*Autrement dit, au cours de l'embryogenèse (formation de l'embryon dans l'utérus de la mère) les sujets génétiquement masculins sont insensibles aux hormones mâles à la suite d'un manque de récepteurs situés sur les cellules de leur organisme. La cause de ce dysfonctionnement (mauvais fonctionnement) est une enzymopathie (anomalie enzymatique) ; les enzymes sont des protéines permettant certaines réactions de biochimie (chimie du vivant).*

*La différenciation masculine des organes génitaux externes est sous la dépendance de la dihydrotestostérone DHT, cette hormone dérive de la testostérone et peut être déficiente isolément (déficit par mutation de la 5 alpha-réductase).*

*Si, en revanche, les mutations affectent les enzymes requis pour la synthèse de la testostérone, les conséquences vont affecter toutes*

*les structures dépendantes des androgènes pour leur différenciation, notamment les canaux de Wolff et de Müller.*

**-Caractéristiques physiques lors de déficience isolée en 5 alpha réductase :**

*L'absence en DHT, résulte en une fusion incomplète des plis labio-scrotaux avec hypospadias scrotal (ouverture de l'urètre à la face inférieure du pénis au niveau du scrotum).*

*Les testicules ectopiques souvent différenciés et normaux sont producteurs d'AMH (donc les canaux de Müller dégénèrent).*

*La production de testostérone à la puberté peut faire évoluer les organes génitaux externes vers une différenciation masculine ,ces sujets peuvent être fertiles ; le développement psychique est masculin.*

**-Caractéristiques physiques lors de déficience en testostérone :**

*Toutes les structures dépendantes des androgènes pour leur différenciation sont affectées ;en absence de différenciation des canaux de Wolff, les testicules ne descendent pas, les organes génitaux externes et comportement sont féminins.*

*En l'absence de production de testostérone à la puberté pas de développement tardif des organes génitaux externes vers un phénotype masculin. Toutefois en raison de la production d'AMH par les testicules, les canaux de Müller dégénèrent.*

**-Récepteurs aux androgènes anormaux ou testicule féminisant :**

*Maladie récessive liée au chromosome X, caractérisée par une anomalie des récepteurs aux androgènes.*

***En effet, le taux des hormones androgènes est normal, mais les cellules cibles sont résistantes et le développement se fait comme si leurs récepteurs étaient absents, les testicules sont présents et sécrètent de l'AMH, ainsi les canaux de Müller régressent.***

***En l'absence de sensibilité des tissus cibles à la testostérone les canaux de Wolff dégénèrent, il existe parfois un vagin rudimentaire. Les organes génitaux externes sont féminins ainsi que le développement psychique, les testicules ectopiques (intra-abdominaux, inguinaux ou dans les grandes lèvres) sécrètent des oestrogènes qui permettent un développement mammaire à la puberté.***

***Le risque de cancer testiculaire est accru en raison notamment de leur localisation ectopique, néanmoins une résection préventive précoce des testicules résulte en une ménopause précoce et en l'absence de développement mammaire, elle reste donc discutée.***

### **\* Pseudo-hermaphrodisme chez la femme :**

***Il s'agit de nouveau-nés au caryotype normal 46XX ayant une virilisation des Organes Génitaux Externes (OGE) avec des Organes Génitaux Internes (OGI) féminins normaux.***

***L'hypertrophie du clitoris est l'augmentation de la taille du clitoris avec une longueur supérieure à 01cm.***

***L'hypertrophie du clitoris peut être secondaire à une sécrétion anormale d'androgènes. Le dosage en urgence du taux plasmatique de 17OHP et de testostérone permet de rechercher d'une part une Hyperplasie Congénitale des Surrénales et d'autre part une sécrétion gonadique de testostérone (taux normal < 0,3 ng/mL chez un nouveau-né féminin). Lorsqu'un doute persiste, on peut vérifier que le caryotype est bien 46,XX.***

***La principale cause est l'hyperplasie surrénale congénitale qui est une urgence néonatale du fait de l'hypoaldostéronisme (perte de sel) et de l'insuffisance surrénalienne aigüe.***

***Le pseudo-hermaphrodite féminin a des ovaires et un caryotype 46, XX avec des organes génitaux externes ambigus.***

### **-Caractéristiques physiques :**

***Les organes génitaux externes sont virilisés à des degrés variables, clitoris péniforme avec hypospadias, scrotum vide, et parfois oblitération vaginale.***

***Les organes génitaux internes (ovaires, trompes utérus et vagin) sont normaux et une grossesse est possible ; Il peut y avoir une virilisation complète des organes génitaux externes avec un aspect masculin normal à la naissance, mais toutefois une absence de testicules dans les bourses.***

***Le pseudo-hermaphrodisme féminin concerne des individus qui sont génétiquement féminins et le plus souvent d'origine hormonale. Comme pour le pseudo-hermaphrodisme masculin, le pseudo-hermaphrodisme féminin est le résultat d'une perturbation enzymatique qui se déroule au niveau des glandes surrénales du fœtus, le sujet atteint de pseudo-hermaphrodisme féminin a un caryotype féminin normal à savoir 46 XX, il est bien porteur de glandes génitales féminines (ovaires) qui sont bien différenciés, mais ces organes génitaux externes sont proches des organes génitaux masculins.***

***Ceci s'explique par une imbibition hormonale mâle entraînant la formation de caractères sexuels mâles ; une des causes les plus fréquentes de pseudo-hermaphrodisme féminin est l'hyperplasie surrénalienne congénitale, il s'agit d'une affection de nature héréditaire atteignant les glandes surrénales, entraînant une***

***augmentation de volume de celles-ci et une production démesurée, exagérée d'androgènes (hormones mâles).***

***On distingue plusieurs variétés de déficits enzymatiques dont toutes se caractérisent par un virilisme***

***(accentuation des caractères masculins) dû à un excès de sécrétion de la partie des glandes surrénales à l'origine de la fabrication des hormones androgènes, ce mécanisme s'accompagne ou pas d'une élévation de la tension artérielle et d'une perte de liquide par l'organisme (déshydratation), le fœtus a dans ce cas reçu des doses d'androgènes (hormones mâles).***

***Chez certains individus on constate une imprégnation hormonale (les cellules reçoivent des hormones) d'origine maternelle, c'est le cas par exemple quand la maman présente une tumeur des glandes surrénales ou des ovaires entraînant une virilisation (accentuation des caractères mâles), ceci peut également survenir quand la maman prend des progestatifs durant la grossesse.***

## **CHOIX DU SEXE :**

***La décision est collégiale dépendant de l'anatomie génitale externe et des possibilités de reconstruction, de l'anatomie génitale interne et de ses capacités fonctionnelles, de la cause exacte de l'ambiguïté. Le choix doit être rapide, il faut absolument éviter d'avoir à modifier le sexe choisi. Du point de vue chirurgical, l'intervention de féminisation est plus simple (créer un vagin et réduire un organe clitorido pénien) et donne de meilleurs résultats que l'intervention de virilisation pour laquelle il faut un pénis mesurant au minimum 20 à 25 mm à la naissance, avec des corps caverneux et répondant à la stimulation. Un test de stimulation thérapeutique aux***

*androgènes est en effet essentiel , le choix se fait au cas par cas mais en général :*

*-Les pseudo-hermaphrodites féminins sont tous élevés en filles.*

*- Pour les hermaphrodites vrais, le choix est possible mais il est préférable de choisir le sexe féminin .*

*-Pour les pseudo-hermaphrodites masculins (PHM), importance du test aux androgènes dans la décision d'orientation du sexe.*

### ***Les PHM élevés en filles :***

*o Les insensibilités totales aux androgènes ainsi que les insensibilités partielles en cas de non réponse aux androgènes.*

*o Les anomalies de synthèse de la testostérone de phénotype féminin .*

### ***Les PHM élevés en garçons :***

*o le déficit en 5 réductase avec traitement médical par la dihydrotestostérone.*

*o les PHM idiopathiques.*

*§Le traitement chirurgical se fera de façon précoce et si possible en un seul temps.*

## ***2 :SYNDROME DE TURNER :***

*Dysgénésie ovarienne avec phénotype féminin et caryotype 45, XO, quelques rares cas de mosaïques 45, XO / 46, XX (ou 45, XO / 46, XY qui présentent alors un phénotype masculin) ; les organes génitaux externes féminins sont normaux, mais le système génital interne est inachevé et les ovaires sont atrophiés.*

***A l'âge de la puberté il y a une absence de développement des seins et une aménorrhée primaire, les femmes ont une petite taille (pas de poussée de croissance) et présentent de manière caractéristique un cou palmé.***

***La stérilité est définitive mais l'appareil génital est normal et permet une vie sexuelle ; un traitement substitutif hormonal est indispensable dès l'enfance.***

### **Physiopathologie :**

***Le syndrome de Turner est la conséquence visible de l'absence chez la fille d'un chromosome sexuel X , on sait que la différenciation sexuelle est sous la dépendance de deux chromosomes sexuels : X et Y ,dans la combinaison génétique XY, le chromosome Y induit la transformation de la gonade primitive en testicule.***

***Le testicule est responsable chez l'embryon de la transformation des voies génitales indifférenciées en tractus génital mâle, sans chromosome Y, pas de testicule, donc pas de développement des canaux de Wolff, pas de régression des canaux de Muller et finalement évolution femelle, de manière spontanée, du tractus génital.***

***C'est le chromosome Y qui provoque le phénotype masculin, sans chromosome Y, le développement de l'embryon se fait sur le mode féminin "par défaut".***

***Dans la combinaison génétique XX, le deuxième chromosome X tient sous sa dépendance la différenciation de la gonade primitive en ovaire, sans ce deuxième chromosome X, la gonade primitive reste à l'état indifférencié, dans le syndrome de Turner (X0) :***

***- le phénotype est féminin (l'aspect extérieur est celui d'une fille) puisqu'il n'y a pas de chromosome Y; mais il n'y a pas d'ovaire puisqu'il n'y a pas de deuxième chromosome X.***

***La fréquence du syndrome de Turner est de 1/2500 naissances de fille, l'anomalie chromosomique XO est retrouvée dans 15% des cas d'avortements spontanés précoces d'origine chromosomique.***

### **Causes et facteurs de risque :**

***Le diagnostic est porté :***

***§ In utero sur un caryotype fait en raison de l'âge avancé de la mère ou d'anomalies échographiques ;***

***§ En période néonatale devant un lymphoedème congénital localisé sur le dos des pieds et des mains, remontant parfois sur les jambes et les avant-bras , cet oedème se résorbe et laisse place à une peau mobile, trop lâche ;***

***§ Dans l'enfance devant une petite taille.***

***§ A l'âge pubertaire devant une absence de développement des seins ou une aménorrhée primaire .***

***§ A tout âge devant une cardiopathie.***

***-Certaines anomalies morphologiques sont évocatrices : visage un peu rond, palmures du cou rejoignant les épaules, nombreux naevi sur la peau, thorax bombé en bouclier élargi avec des mamelons hypoplasiques très écartés.***

***- La radiographie du squelette montre une ostéoporose diffuse et de nombreux signes ; Les malformations viscérales les plus fréquemment associées sont la coarctation de l'aorte et les anomalies rénales ; le niveau intellectuel est le plus souvent normal.***

***-Les ovaires sont remplacés par une bandelette nacrée fibreuse visible par coelioscopie.***

***- La taille adulte varie sans traitement de 142 à 147 cm.***

## **Examens et analyses complémentaires :**

***Devant l'absence de puberté, les gonadotrophines, LH et FSH, sécrétées par l'hypophyse sont augmentés pour tenter de stimuler des ovaires qui n'existent pas. Leur dosage dans le sang est parfois utile pour le diagnostic à cet âge.***

***Le frottis buccal étudiant la chromatine nucléaire des cellules desquamées montre l'absence de corpuscule de Barr (une fille normale doit avoir un corpuscule de Barr qui correspond à l'un des deux chromosomes X)***

***. Le caryotype permet le diagnostic, dans certains cas, il s'agit de "mosaïque" : certaines cellules ont un caryotype 46 XX et d'autres 45 X0. Dans ce cas, il est impossible de se prononcer formellement sur la possibilité de puberté spontanée et la stérilité.***

***La coelioscopie permet parfois de préciser les chances de maternité en jugeant de l'existence et de l'état des ovaires.***

## **Traitement :**

***Les traitements utilisés pour augmenter la taille sont l'hormone de croissance (GH) et les oestrogènes. Le traitement par GH conduit à une taille adulte supérieure à 150 cm dans plus de 50% des cas.***

***Les oestrogènes sont utilisés pour induire un développement des caractères sexuels secondaires et une accélération pubertaire de la vitesse de croissance, un traitement oestroprogestatif est ensuite entrepris. La stérilité est en principe définitive mais l'appareil génital est normal et permet une vie sexuelle satisfaisante.***

***Les progrès de la fécondation in vitro ont rendu possible des grossesses chez ces femmes.***

### **3 :SYNDROME DE KLINEFELTER :**

*Le syndrome de Klinefelter touche des hommes dont le caryotype contient trois chromosomes sexuels : 2 X et 1 Y.*

*Le chromosome supplémentaire peut provenir aussi bien du père que de la mère. L'âge maternel élevé semble constituer un facteur de risque, car il augmente la proportion de méiose anormales, produisant des ovules avec deux chromosomes X au lieu d'un seul.*

*Dans 10 à 20 % des cas, l'individu est composé d'une mosaïque de cellules, certaines ayant 46 chromosomes (XY) et d'autres 47 (XXY). Les cellules à 47 chromosomes sont dues à une séparation anormale des chromosomes lors des divisions cellulaires qui ont suivi la formation de la cellule-œuf, les conséquences du syndrome sont souvent moins importantes chez les individus mosaïques.*

#### **Description clinique :**

*Comme dans la population générale, il y a une grande variation phénotypique dans le syndrome de Klinefelter, il est possible de dresser un tableau clinique commun.*

*La mère a une grossesse normale (n'est pas émaillée de complications).*

*Le phénotype est habituellement normal à la naissance et le reste jusqu'à la puberté, souvent, la puberté a lieu à un âge habituel mais il peut exister un retard pubertaire.*

*L'atrophie des testicules est constante ceci contraste avec le développement normal de la verge et du scrotum .*

*Les testicules restent petits, mous, indolores à la pression, les caractères sexuels secondaires en particulier la pilosité peuvent être*

*peu développés ; la verge est le plus souvent de taille normale, parfois hypoplasique.*

*Le morphotype est variable, certains sujets sont longilignes, avec des membres longs et une taille supérieure à celles des membres de la fratrie.*

*Il existe cependant des sujets de morphologie masculine normale et parfois rarement des sujets avec un retard staturo-pondéral, la gynécomastie n'est pas constante (1/3 à 1/4 des adolescents ou adultes 47,XXY).*

*Elle apparaît vers 12 - 13 ans. Elle peut être uni ou bilatérale, chez les sujets pubères, la gynécomastie est souvent asymétrique, elle peut apparaître après la puberté, elle est parfois beaucoup plus tardive, elle est habituellement juste au dessus des variations physiologiques et requiert exceptionnellement une intervention chirurgicale.*

*Le développement intellectuel est normal dans la majorité des cas (QI normal), près d'un tiers des enfants 47,XXY peut présenter un retard d'acquisition du langage et des difficultés d'apprentissage de la lecture et de l'écriture.*

*Une prise en charge précoce et adaptée de ces éventuelles difficultés est fondamentale (orthophoniste), sur le plan psychologique, le sujet 47,XXY peut avoir des excès d'affectivité ou d'agressivité, une intolérance à la frustration, la confiance en soi fragile demande à être restaurée.*

### **Causes du syndrome de Klinefelter :**

*L'apparition de ce syndrome est la conséquence d'un "accident génétique" : l'enfant est porteur de ce syndrome alors que les parents ne le sont pas.*

***Ce sont les chromosomes Y qui portent les gènes entraînant le développement des testicules, et de ce fait, la production d'hormones sexuelles et le développement sexuel en général.***

***Une mauvaise séparation des chromosomes parentaux lors de la fabrication des spermatozoïdes ou des ovocytes (processus de méiose) est à l'origine de cette anomalie chromosomique : 53% des cas maternels et 47% paternels, (Equivaut à 50 - 50) Dans 15 à 20% des cas, ce chromosome X supplémentaire n'est pas présent dans toutes les cellules.***

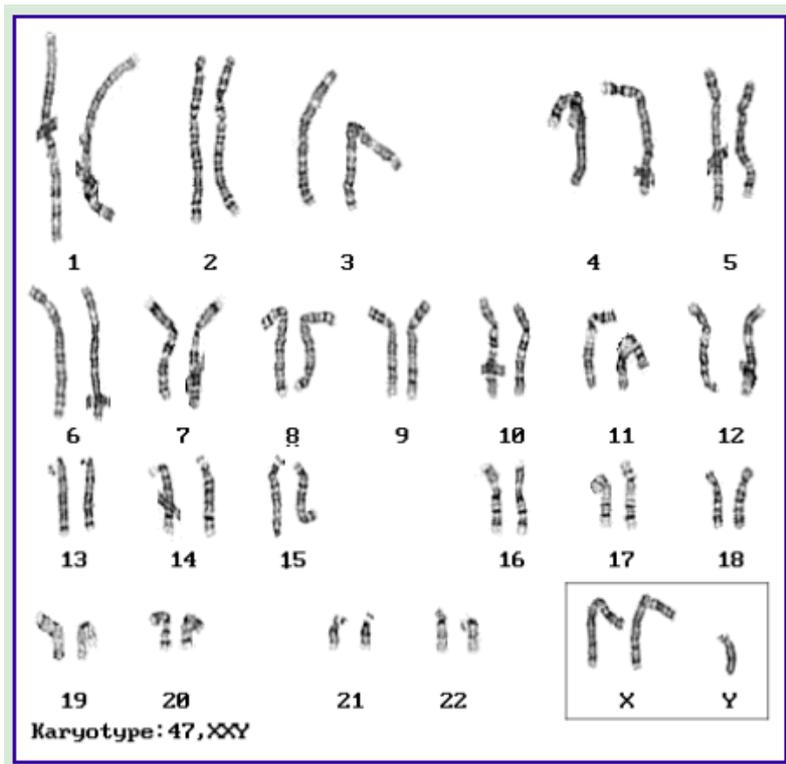
***Certaines cellules possèdent 46 chromosomes (formule 46,XY), et d'autres cellules en ont 47 (caryotype 47,XXY) : on parle de mosaïque), le pronostic est alors meilleur que dans la forme non mosaïque.***

***Dans cette forme, la mauvaise séparation des chromosomes s'est produite plus tard, lors de la division des cellules de l'œuf déjà fécondé (processus de mitose), dans ce cas, les conséquences du syndrome sont généralement moins importantes.***

### **Le traitement du syndrome de Klinefelter :**

***Une administration de testostérone lors de la puberté permet de limiter l'apparition des symptômes, d'éviter par exemple le développement des glandes mammaires et de favoriser la pilosité. Poursuivi à l'âge adulte, le traitement prévient l'ostéoporose.***

***Pour traiter l'infertilité, une assistance médicale à la procréation peut être proposée, avec par exemple une ICSI (injection intracytoplasmique de spermatozoïdes) quand des spermatozoïdes sont présents.***



**Fig.17:Caryotype XXY.**

#### **4 :Hyperplasie congénitale des surrénales: (HCS)**

*L'hyperplasie congénitale des surrénales rend compte de 95% des cas des anomalies 46,XX DSD [24].*

*Le point de départ de ce syndrome consiste en une déficience de trois enzymes de la corticosurrénale [25] : la 21 hydroxylase, la 11 $\beta$  hydroxylase et la 3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 $\beta$ HSD).*

*Le déficit de chacun de ces enzymes amène à une production insuffisante de cortisol, d'où une élévation de la sécrétion antéhypophysaire d'ACTH (corticotropine). Cette élévation du taux circulant d'ACTH entraîne une hyperplasie de la corticosurrénale et une accumulation des stéroïdes en amont du blocage enzymatique. Ces précurseurs stéroïdiens sont alors dérivés, par des chaînes métaboliques pathologiques, vers l'hyperproduction d'androgènes.*

*La virilisation sera d'autant plus marquée que le trouble biochimique sera sévère, en outre, dans les formes graves, un déficit de sécrétion en aldostérone conduit à un syndrome de perte de sel menaçant le pronostic vital.*

***La 17 hydroxyprogesterone est sécrétée en excès(>50ng/ml), d'où les taux élevés de prégnanétriol dans les urines, et cet excès, par une compétition avec l'aldostérone, aggrave probablement la défaillance minéralotrope.***

***La delta 4 androsténédione est élevée, le cortisol est normal ou bas, et l'ACTH est élevée.***

***Cette maladie génétique héréditaire, autosomique récessive, est intimement liée au locus HLA sur le chromosome 6 [26-27].***

***Elle ne provoque pas de trouble de la différenciation chez le mâle puisqu'elle n'interfère pas avec la synthèse de la testostérone.***

### ***b-Déficit en 11 $\beta$ hydroxylase :***

***Dans ce syndrome, on peut observer la triade: OGE ambigu, rétention de sel et hypertension artérielle. C'est l'accumulation de désoxycorticostérone (DOC) qui détermine l'hypertension artérielle et la rétention de sel. La virilisation du sinus uro-génital résulte de la production excessive d'androgènes surrénaliens en cours de vie fœtale.***

***La delta 4 androsténédione et le sulfate de déhydroandrosténédione (SDHEA) sont élevés, le cortisol est normal ou bas, et l'ACTH est élevée.***

### ***c-Déficit en 3 $\beta$ hydroxystéroïde déshydrogénase :***

***L'anomalie est ici moins marquée et l'on constate essentiellement une hypertrophie clitoridienne.***

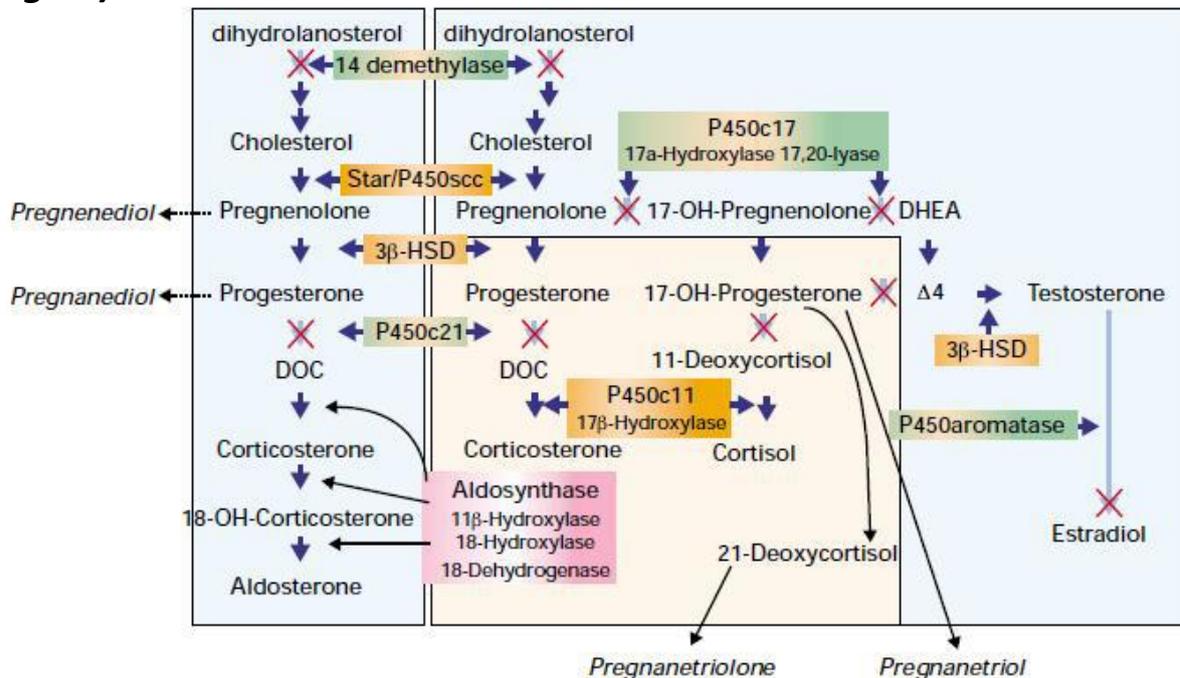
***Il peut également exister un syndrome de perte de sel.***

***L'anomalie biochimique s'exerce à un stade précoce de la stéroïdogénèse surrénalienne puisqu'elle empêche aussi bien la formation de glucocorticoïdes que de minéralocorticoïdes et d'androgènes. Il y a accumulation plasmatique de prégnénolone, de DHA et de SDHA ; la 17OHP est un peu élevée.***

### ***d-déficit en cytochrome P450 oxydo-réductase :***

***La découverte de mutations du gène POR qui est localisé sur le***

**chromosome 7q11.23 et qui code le cytochrome P450 oxydo-réductase explique presque la totalité de la symptomatologie. (Fig.18).**



**Fig.18: Biosynthèse du cholestérol et des stéroïdes dans le déficit en POR [28]**

**∅ Le diagnostic sera évoqué :**

**-A la naissance devant un tableau suggérant :**

**• Un Déficit en 21 hydroxylase atypique chez un nourrisson 46, XX:**

**Il s'agit d'un nouveau-né 46,XX qui présente une virilisation des OGE, mais qui ne s'aggrave pas après la naissance.**

**Néanmoins les taux de 17 hydroxyprogesterone sous ACTH correspondent plus à une forme non classique de déficit en 21 hydroxylase.**

**Cette discordance entre l'importance de l'ambiguïté et la biologie en faveur d'une forme non classique doit faire rechercher d'autres symptômes (virilisation de la mère lors de la grossesse, malformations surtout osseuses du syndrome d'Antley-Bixler), et évoquer ce déficit en POR.**

**• Une anomalie 46, XX DSD avec virilisation de la mère lors de la grossesse.**

**• Une anomalie 46, XY DSD:**

***Il s'agit le plus souvent d'une hypomasculinisation d'un nouveau-né 46,XY pouvant aller du micropénis à un hypospade sévère périnéal. Mais une hétérogénéité clinique existe comme l'atteste l'existence de garçons avec des organes génitaux externes normaux. Le profil biologique évoque un déficit isolé en 17-20 lyase appelé aussi déficit en 17-20 desmolase. Lorsque le séquençage du gène CYP17 s'avère négatif, il faut rechercher une mutation du gène POR.***

***- A la puberté :***

***Il existe un retard pubertaire avec un faible développement des seins. Les ovaires sont polykystiques. Certains kystes peuvent se rompre comme il est classique dans le déficit en 17  $\alpha$  hydroxylase et entraîner parfois une ovariectomie.***

***- Devant un syndrome d'Antley-Bixler :***

***Ce syndrome congénital est caractérisé par des malformations de la région crânio-faciale et des anomalies du squelette. La forme classique associe une craniosynostose (soudure prématurée des os du crâne) et une hypoplasie de l'étage moyen de la face avec un nez aplati et proéminent, un hypertélorisme orbital et des oreilles très développées et écartées. Les autres anomalies squelettiques sont une synostose radio-humérale ou radio-cubitale (soudure des os adjacents), arachnodactylie et une courbure du fémur.***

***Devant ce tableau, il faut rechercher une anomalie des OGE et faire une étude des stéroïdes lors d'un test à l'ACTH.***

***Le diagnostic biologique :***

***Pour un diagnostic correct, les dosages de la progestérone, la 17 OHP, la corticostérone, le 21 désoxycortisol et le cortisol devraient être demandés.***

***Lors d'un test à l'ACTH, l'augmentation de la 17 OHP et du 21 désoxycortisol sont en faveur d'une forme non classique. La valeur maximale de la 17OHP est supérieure à 12 ng/ml. La progestérone et la corticostérone sont toujours élevées.***

***Le diagnostic moléculaire :***

***Se fait par le séquençage du gène POR.***

## **Traitement :**

***Le but du traitement de l'HCS est double : Il permet de corriger les déficits hormonaux, en limitant l'exposition aux androgènes et en diminuant le rétrocontrôle négatif du déficit en cortisol sur la sécrétion d'ACTH.***

***Il repose classiquement sur une supplémentation quotidienne en glucocorticoïdes et en minéralocorticoïdes :***

***-Chez l'enfant : la supplémentation en glucocorticoïdes repose sur l'hydrocortisone, la dose, adaptée à la surface corporelle, est d'environ 30 mg/m<sup>2</sup> dans la première année de vie puis comprise entre 8 et 15 mg/m<sup>2</sup> pendant l'enfance, en 2 à 3 prises par jour.***

***Le risque de crise d'insuffisance surrénale impose de doubler, voire tripler les doses d'hydrocortisone en cas de stress ou de maladie intercurrente, et de réaliser une injection sous cutanée d'hydrocortisone en cas de signes hémodynamiques, troubles de la conscience ou prise per os impossible.***

***Le risque de crise d'insuffisance surrénale impose de doubler, voire tripler les doses d'hydrocortisone en cas de stress ou de maladie intercurrente, et de réaliser une injection sous cutanée d'hydrocortisone en cas de signes hémodynamiques, troubles de la conscience ou prise per os impossible.***

***La substitution en minéralocorticoïdes repose sur la 9- $\alpha$  fludrohydrocortisone acétate (fludrocortisone) à la dose de 50 à 100  $\mu$ g/jour, Les besoins en fludrocortisone peuvent être importants au cours de la première année de vie en raison d'une résistance néonatale physiologique aux minéralocorticoïdes. De ce fait, une***

*supplémentation en sel à raison de 1-2 g/jour divisée en 4 prises est proposée.*

*L'administration d'hydrocortisone en continu en sous-cutané par pompe permet de reproduire la sécrétion physiologique du cortisol chez des patients porteurs d'HCS, conjointement à la diminution des taux de 17-OHP, ACTH et d'androsténédione et à l'amélioration de la qualité de vie.*

*Des formulations à doses pédiatriques seront commercialisées, ce qui permettra d'éviter les préparations officinales sources d'erreurs.*

*Une autre stratégie est l'inhibition directe de la synthèse des androgènes surrénaliens, pour diminuer la dose d'hydrocortisone reçue et éviter le surdosage en glucocorticoïdes.*

*L'efficacité et la sécurité d'emploi de ces deux thérapeutiques doivent être cependant vérifiées dans des études ultérieures et chez l'enfant.*

## **5 : Autres causes:**

*Parfois les androgènes sont d'origine maternelle, auquel cas, la virilisation perd toute évolutivité après la naissance et aucun désordre hormonal ne peut être décelé chez le nourrisson ou l'enfant.*

*L'hyperandrogénie maternelle peut être le fait:*

- d'une tumeur ovarienne,*
- d'une hyperplasie virilisante surrénale insuffisamment traitée durant la grossesse,*
- de la prise de médicaments virilisants (testostérone et ses dérivés, anabolisants de synthèse, certains progestagènes de synthèse) [6].*

# *Conclusion*

***L'anomalie de différenciation sexuelle correspond à un aspect non ou mal différencié des organes génitaux externes. Le diagnostic doit être fait en période néo-natale, c'est une urgence pour deux raisons:***

***-Il peut s'agir d'une hyperplasie congénitale des surrénales, à l'origine d'un syndrome de perte de sel, constituant une urgence métabolique, nécessitant une prise en charge immédiate.***

***-La détermination du sexe doit être rapide pour attribuer un sexe à l'enfant, constituant ainsi une urgence sociale, afin d'assurer une bonne intégration dans la société.***

***Etant donné que le diagnostic doit être fait en période néonatale, un dépistage est indispensable, et ce par le moyen de l'examen clinique systématique du premier jour de vie. Cet examen doit être complet, intéressant tous les appareils, et méticuleux.***

***Le diagnostic s'avère difficile dans la plupart des cas, car le bilan est coûteux, et la majorité des patients ont un niveau socio-économique bas et aussi parce que la biologie moléculaire est en cours de développement.***

***La prise en charge est 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 familles.***

***Le traitement reste de longue haleine: médical coûteux et chirurgical en plusieurs étapes.***

# *Bibliographie*

**[1] Rappaport 1984 : Livre d'endocrinologie pédiatrique.**

**[2] SEKKAT REDA SALIMI: Troubles de réceptivité périphérique aux androgènes à propos de 4 cas. Thèse de médecine n° 14/2000.**

**[3] ABBAD HIND : Hermaphrodisme vrai et dysgénésie gonadique mixte.**

**Thèse de médecine N°345/2000.**

**[4] Anatomie du corps humain.**

**[5] D.K. EDMONDS MBBS, FRANZCOG .FRANZCOG: Congenital malformations of the genital tract. Obstetrics and Gynecology clinics, volume 27, number H- Y, March 2000.**

**[6] LINQUETTE M. et SAVARY J.-B : Généralités sur les états intersexués. Encycl.méd.chir., paris, Glandes, 10033A-10, 1-1980.**

**[7] F.Poulat P. BERTA: Détermination du sexe et chromosome Y. Annales d'endocrinologie (PARIS) 1991,52,410-414.**

**[8] LANGMAN : Embryologie médicale. Edition Masson et cie, P 173-192.**

**[9] PERLMAN R, AMIEL TISON CL, DEBOIS JC : Périnatalogie. Pédiatrie pratique, édition Malone, 1985, P 526-593.**

**[10] EL IDRISSE HICIAM: Les Aspects cytogénétiques de l'ambiguïté sexuelle à propos de 99 cas. Thèse de médecine no 218/1998.**

**[11] GOMPEL A, MOWSZOWICZ J, POITOUT PH: Pseudohermaphrodismes masculins. Edition technique-EMC(Paris-France) Endocrino-nutrition, 1 0-033-B- 10, 1993 BATTINI R. BERTELLONI S. FEDERICO G. BROWN TR. SAGGESE G.:**

**Endocrinological receptorial and molecular evaluation of male**

***Pseudohermaphroditism 1J. Endocrinol invest 1993:16:5.***

***[12] MOWSZOWICZ L. BERTHAUIT I. MESTAYER C. WRIGHT F. KUTTENN F. MAUVAIS..JARVIS P. : Les 5 alpha réductases: physiologie et pathologie. Annales d'endocrinologie 1995 :56 :555-559.***

***[13] WACHTEL SS; OHNO S; KOOG, C; BOY SE E.A: Possible role for H- Y antigen in the primary determination.***

***Nature 1975, 235-236.***

***[14] SANDRINE BARBAUX; ERIC VILAN; KEN-Mc EL REAVEY; MARC FELLOUS: «Le point sur le déterminisme du sexe chez les mammifères ». Médecine/Science 1995, II ,529-36.***

***[15] HENRY ANHALT DO; E.KIRK, NEELY MD; RA YMOND L; HINTZ MD: Ambiguous genitalia.***

***[16] A. Cheikhelard, D. Luton, P. Philippe-Chomette, J. Léger, E. Vuillard, C. Garel, M. : Le diagnostic prénatal des ambiguïtés sexuelles est-il fiable? Hôpital Robert Debré, Paris.***

***[17] ALIZAI N.K., THOMAS D.F.M., LILFORD R.J. BATCHELOR A.G.G, JOHNSON:***

***N.Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: What happens at***

***puberty ? s.l. : J. Urol., 1999, Vol. 161. 1588-1591.***

***[18] BARGY F. et COUPRIE C. : Les ambiguïtés sexuelles.***

***Encycl Méd.chir. (Paris-France), pédiatrie, 4107 B50, 9-1989,8 P.***

***[19] EL HOUSSE HICHAM: Actualité de prise en charge en matière de dysgénésie gonadique. Thèse de médecine N ° 18/2011.***

**[20] O'Shaughnessy PJ, Baker PJ, Monteiro A, Cassie S, Bhattacharya S, Fowler PA: Developmental changes in human fetal testicular cell numbers and messenger ribonucleic acid levels during the second trimester. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec; 92(12): 4792–801.**

**[21] Haider SG. Leydig cell steroidogenesis: Unmasking the functional importance of mitochondria. *Endocrinology.* 2007 Jun; 148(6): 2581-2 .**

**[22] Raivio T, Wikstrom AM, Dunkel L: treatment of gonadotropin-deficient boys with recombinant human FSH: Long-term observation and outcome. *Eur J Endocrinol.* 2007 Jan; 156(1): 105-11.**

**[23] Sultan C., et al. Hypospadias: interactions between environment and genetics. *Molecular and cellular Endocrinology, Elsevier, 2011 , page 89.***

**[24] JOB JC. PIERSON M: *Endocrinologie pédiatrique et croissance. Les états intersexuels. Médecine/sciences 1978, 2, 273-293.***

**[25] GLASSBERG K.I: *Classification des ambiguïtés sexuelles. journées urologiques de Necker. Masson, Paris, 1990.***

**[26] Amrhein J.A, Klingsmith G.J, Mc Kusik V.A, Migeon C.J: *Partial androgen insensitivity; the Refenstein syndrome revisited. N. Engl.J.Med, 1977, 297, 350-360***

**[27] Amrhein J.A, Meyer W. J, Johns H.W. Jr et coll: *Androgen insensitivity in man: evidence for genetic heterogeneity. Proc. Natl Acad. sci, 1976, 73, 891.***

**[28] Yves Morel, Delphine Mallet et Michel David : *Le déficit en Cytochrome P450oxydo-réductase : une nouvelle forme d'hyperplasie congénitale des surrénales.***

***Laboratoire de biochimie Endocrinienne et Moléculaire, EA3739, Hôpital Debrousse, 69322 LYON.***

# *Annexe*

**Mère:** .Age: .Origine:

**GP:**

.Profession:

.Antécédents: - Médicaux:  
- Chirurgicaux:  
-Obstétricaux:

.Stérilité:

.Anomalies des OGE dans la famille:

**Père:** .Age: .Origine:

.Profession:

.Consanguinité: .Degré:

.Antécédents: - Médicaux:  
- Chirurgicaux:

**Nné :** .Naissance: .Accouchement:

.Terme: .APGAR:

. Sexe:

.Poids de naissance: .Taille:

.Examen clinique de tous les appareils:

. Malformations associées:

. Examen des OGE:

**Mâle: .Micropenis: Femelle:**

**.Hypertrophie du clitoris:**

***.Ectopie testiculaire:***

***.Hypospadias:***

***Langueur:***  
***clitoris:***

***Verge:***

***Siège de l'orifice:***

***Siège:***

***Testicules:***