

ABREVIATIONS:

ACTH :	Hormone Adénocorticotrope
ADS :	Anomalies du Développement Sexuel
AMH :	Hormone Anti-mullerienne
3 βHSD :	3 β - hydroxystéroïde déshydrogénase
DSD :	Disorders of Sex Development
DOC :	Désoxycorticostérone
F :	Féminin
FIG :	Figure
FSH :	Hormone folliculo-stimulante
HCG :	Human Chorionic Gonadotrophic
HPO17 :	17 hydroxy-progestérone
HLA :	Human leucocyt antigen
LH :	Hormone Lutéinisante
M :	Masculin
NE	Notre Etude
OGE :	Organes génitaux externes
OGI :	Organes génitaux internes
SDHEA :	Sulfate de déhydroépiandrostérone
SRY :	Sex Determining Région of Y chromosome
TDF :	Testis Determining Factor

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation la région lombaire d'un embryon de 4 semaines.....	5
Figure 2 : Principe de la différenciation sexuelle	9
Figure 3 : Différenciation du tractus génital interne.....	11
Figure 4: Différenciation des organes génitaux externes	13
Figure 5 : Classification de PRADER.....	18
Figure 6: Clitoridoplastie selon le procédé de Mollard	28
Figure 7: Vaginoplastie de Hendren et Crawford.....	29
Figure 8: Lambeau selon Fortunoff	30
Figure 9 : Labioplastie.....	31
Figure 10: Uretroplastie selon KOYANAGI	33
Figure 11: Les différentes étapes de la technique d'urétroplastie en deux temps selon BRACKA	35
Figure 12 : Anomalie du développement sexuel avec deux orifices, l'un urétral et le Second vaginal tous cathétérisables.....	71
Figure 13: Génitoplastie féminisante.....	71
Figure 14: Mini laparotomie exploratrice montrant des organes génitaux internes de type féminin sur un phénotype masculin, avec des organes génitaux externes type masculin.....	72

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Nouvelle nomenclature des anomalies de différenciation sexuelle...	16
Tableau II : Répartition des patients en fonction de l'âge à la consultation.....	44
Tableau III: Répartition des patients en fonction de la profession de la mère. ..	45
Tableau IV: Répartition selon la profession du père	45
Tableau V: Répartition des patients selon l'origine géographique	46
Tableau VI: Répartition des patients selon le degré de consanguinité	46
Tableau VII: Répartition des patients en fonction du stade de la classification de PRADER.....	48
Tableau VIII: Répartition selon le caryotype et l'examen clinique	49
Tableau IX: Répartition selon le bilan hormonal	49
Tableau X: Répartition des patients en fonction des résultats de l'échographie	50
Tableau XI: Répartition des patients selon les résultats de la génitographie	51
Tableau XII: Répartition des patients selon la laparoscopie exploratrice	51
Tableau XIII: Répartition des patients selon le type de génitoplastie en fonction du génotype.....	52
Tableau XIV: Répartition des patients en fonction des complications	53
Tableau XV: Sexe majoritaire selon les auteurs.....	55
Tableau XVI: Comparaison du taux de consanguinité selon les auteurs	56
Tableau XVII: Prévalence selon les auteurs	56
Tableau XVIII: Comparaison du bilan paraclinique selon les auteurs.....	58

TABLE DE MATIERES

Introduction.....	1
Rappels et revue de la littérature	3
1- Rappels embryologiques	4
1-1-Développement de la gonade	4
1-2-Voies génitales internes indifférenciées	6
1-3-Voies génitales externes indifférenciées.....	6
1-3-1-L'étape génétique chromosomique.....	7
1-3-2-L'étape gonadique.....	8
1-3-3-La différenciation en testicule.....	8
1-3-4-La différenciation en ovaire	8
1-4-L'étape gonophorique.....	10
1-5-Voies génitales externes.....	12
1-6- Le gène SRY	14
2- Données endocrinologiques	14
2-1-Chez l'homme	14
2-2- Chez la femme	14
3-Diagnostic positif.....	16
3-1-Diagnostic anténatal.....	16
3-2- Diagnostic post-natal	17
3-2-1-Chez le nouveau- né et dans l'enfance	17
3-2-1-1- Classification de PRADER.....	17
3-2-2- chez le grand enfant.....	19

3-2-2-1-Phénotype masculin	19
3-2-2-2-Phénotype féminin	19
3-3-Diagnostic étiologique	19
3-3-1-Les anomalies 46 XX DSD.....	19
3-3-1-1- Syndrome de perte de sels	20
3-3-1-2 - Déficit en 21 hydroxylase	20
3-3-1-3- Déficit en 11 β hydroxylase	21
3-3-1-4-Déficit en 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase	21
3-3-2-Les anomalies 46 XY DSD.....	21
3-3-3-Les dysgénésies gonadiques 46 XY	22
3-3-4-Les dysgénésies gonadiques 46 XX.....	22
4-Traitement.....	22
4-1-But.....	22
4-2-Moyens et méthodes	23
4-2-1-Moyens médicaux.....	23
4-2-1-1- Traitement hormonal	23
4-2-1-2-Traitement des blocs surrénaliens.....	23
4-2-1-3-Traitement androgénique.....	24
4-2-2-Moyens chirurgicaux	24
4-2-2-1-La chirurgie de féminisation.....	24
4-2-2-1-1-La clitoridoplastie	24
4-2-2-1-2-La vaginoplastie.....	28
4-2-2-1-2-1-La vaginoplastie selon la technique de Hendren et Crawford ..	29

4-2-2-1-2-1-2-La vaginoplastie par un abouchement vaginal bas: technique de Fortunoff ou lambeau selon Fortunoff.....	30
4-2-2-2-chirurgie de masculinisation.....	32
4-2-2-2-1-Chirurgie de l'hypospadias.....	32
4-2-2-2-1-1-Uretroplastie selon KOYANAGI.....	33
4-2-2-2-1-2-Uretroplastie selon BRACKA.....	34
4-2-2-3-Exérèse des structures mülleriennes	35
4-2-3-Autres moyens.....	35
4-3-Indications	35
4-3-1-DSD 46 XY	35
4-3-2-Ovotestis DSD (XX, XY, XX/XY).....	36
4-3-3-DSD 46 XX.....	36
4-3-4- Si pas déficit androgénique.....	36
4-4-Résultats	36
Notre étude.....	38
Patients et methode	39
1-Cadre d'étude.....	40
1-1-Description des lieux	40
1-2- Personnel.....	40
1-3- Activités du service.....	40
2-Patients et méthode	41
2-1-Patients	41
2-1-1-Critères d'inclusion	41
2-1-2- Critères de non inclusion	41

2-2-Méthode.....	41
2-2-1-Type et période d'étude	41
2-2-2-Collecte des données	41
2-2-3-Paramètres étudiés	41
2-2-4- Traitement des données	42
Résultats.....	43
1-Aspects épidémiologiques.....	44
1-1-Fréquence	44
1-2- Age à la consultation	44
1-3- Sexe d'élevage.....	44
1-4- Profession de la mère.....	45
1-5-Profession du père	45
1-6-Origine géographique	46
1-7-Consanguinité	46
1-8- Antécédent anténatal.....	47
1-9-Exposition aux pesticides et aux médicaments à effet tératogène.....	47
2-Aspects diagnostiques.....	47
2-1-Diagnostic anténatal.....	47
2-2-Diagnostic post-natal	47
2-2-1-Motif de consultation.....	47
2-2-2-Examen clinique	47
2-2-2-1-Phénotype féminin	47
2-2-2-1-1-Tubercule génital	47
2-2-2-1-2-Bourrelets génitaux	47

2-2-2-1-3-Sinus urogénital	48
2-2-2-2-Phénotype masculin	48
2-2-2-2-1- Tubercule génital et classification de PRADER	48
2-2-3-Bilans paracliniques.....	49
2-2-3-1-Bilan génétique	49
2-2-3-1-1-Caryotype	49
2-2-3-1-2-Gène SRY	49
2-2-3-2-Bilan hormonal.....	49
2-2-3-3-Bilan d'imagerie.....	50
2-2-3-3-1-Echographie	50
2-2-3-3-2-Génitographie	51
2-4- Laparoscopie diagnostique.....	51
2-5-Histologie	52
3-Aspects thérapeutiques	52
3-1-Laparotomie exploratrice	52
3-2-Génitoplastie.....	52
4-Complications	53
Discussion.....	54
Conclusion	60
References bibliographiques	63
Iconographie	70
Annexes	73

INTRODUCTION

Les anomalies du développement sexuel correspondent aux atypies congénitales, gonadiques, chromosomiques ou anatomiques, du développement sexuel [13]. Ces anomalies constituent l'un des plus grands challenge pour l'endocrinologue, le généticien, le radiologue, le chirurgien pédiatre, et le psychologue. Les données épidémiologiques de la France en 2017, décomptent sur 800.000 naissances par an en moyenne, 200 personnes atteintes d'une malformation génétique du développement sexuel soit une naissance sur 4000 [33]. Aux états-unis, la prévalence est de 1 à 2% par an [26]. En Afrique une étude réalisée en 2004 au Sénégal dans le service de chirurgie pédiatrique à l'hôpital Aristide le Dantec retrouvait une prévalence de 2,4 cas/an [13]. Partant du fait qu'il s'agit très souvent d'un problème majeur de santé publique avec des conséquences sur la reproduction, toute la problématique réside sur le fait de l'annonce d'une telle pathologie à la naissance aux parents ainsi que les moyens financiers permettant sa prise en charge et surtout le déterminisme du sexe pour une vie sociale épanouie de l'enfant. Nous avons initié cette étude portant sur la prise en charge des anomalies du développement sexuel dans le service de chirurgie pédiatrique du centre hospitalier Aristide le Dantec, avec comme but, de dresser le bilan rétrospectif de la prise en charge des anomalies du développement sexuel et plus spécifiquement, déterminer la prévalence des anomalies du développement sexuel ainsi que les aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs. Pour ce faire, nous allons articuler ce travail autour de deux parties. Dans une première partie, nous effectuerons des rappels et une revue de la littérature, dans une deuxième partie nous exposerons notre travail personnel portant sur les méthodes et les résultats obtenus que nous allons comparer avec la littérature avant de terminer par une conclusion.

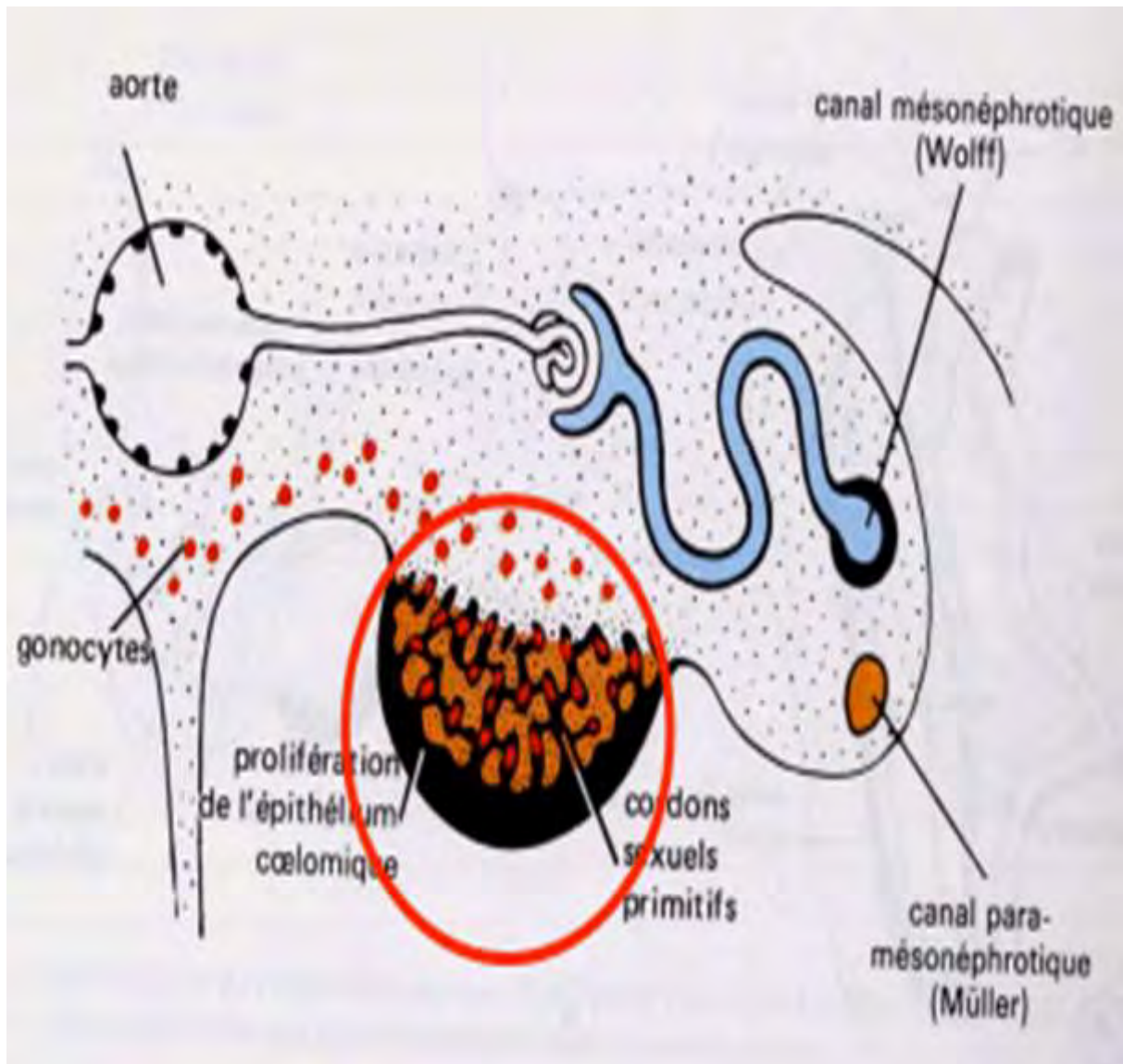
RAPPELS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

1- RAPPELS EMBRYOLOGIQUES

1-1-Développement de la gonade

La gonade embryonnaire apparaît au cours de la 5^{ème} 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 premier 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 se mettent en relation avec les tubes mésonéphrotiques. Parallèlement, les cellules germinales initialement localisées dans l'épaisseur de la paroi vitelline proche de l'émanation allantoidienne, tout en se divisant, migrent par des mouvements amoeboïdes et sous la dépendance des substances chimiotactiques vers les crêtes génitales (figure 1) [5].



Haut



Gauche

Figure 1 : Représentation la région lombaire d'un embryon de 4 semaines [5]

1-2-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 30^{ème} 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 [6].

1-3-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 de développement.

1-3-1-L'étape génétique chromosomique

Le premier stade de la différenciation sexuelle est 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 sexuels 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 homo- gamétique 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].

1-3-2-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.

1-3-3-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 [3]. 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 [6].

1-3-4-La différenciation en ovaire

Les cordons sexuels primitifs sont segmentés par envahissement mesenchymateux en amas cellulaires irréguliers. Ces amas contenant des îlots de gonocytes sont situés au niveau de la région médullaire de l'ovaire. 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 apparaîtrait plus précocement qu'il n'y semblerait sur les critères morphologiques.

En effet dès la huitième semaine, l'ébauche ovarienne est capable de transformer les androgènes en œstrogènes et de synthétiser de petites quantités d'œstradiol (figure 2) [5].

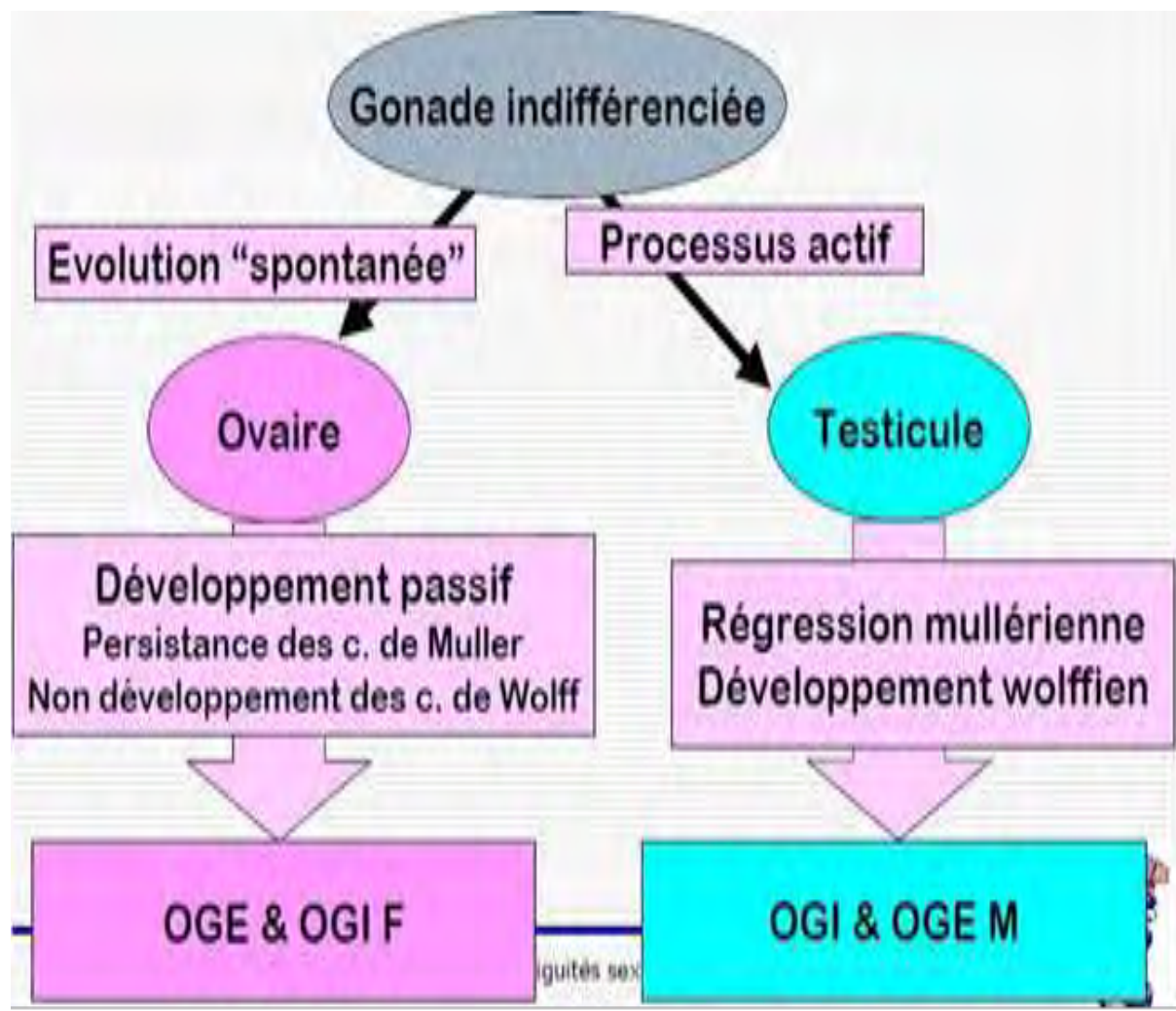
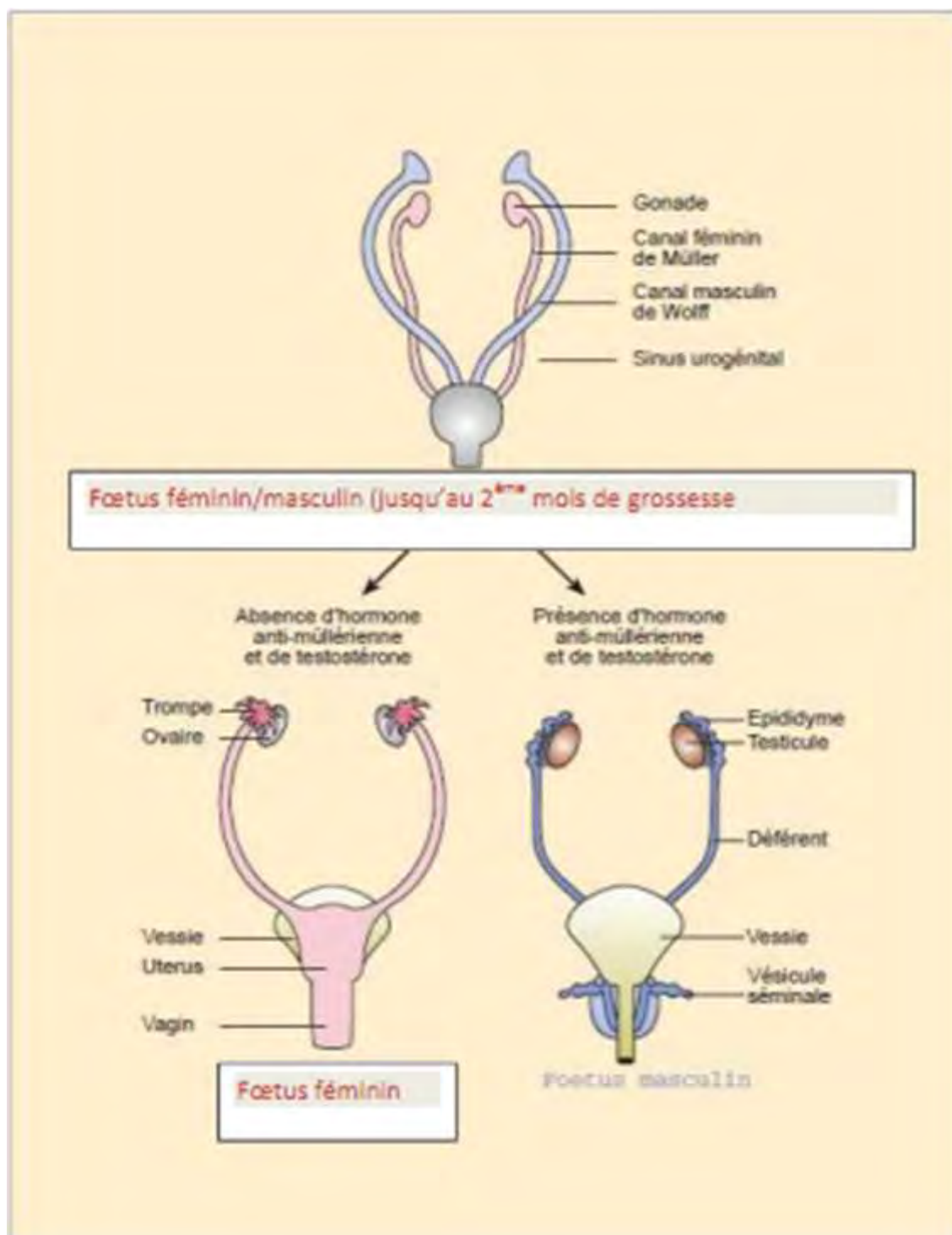


Figure 2 : Principe de la différenciation sexuelle [5]

1-4-L'étape gonophorique

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 (figure 3) [5].

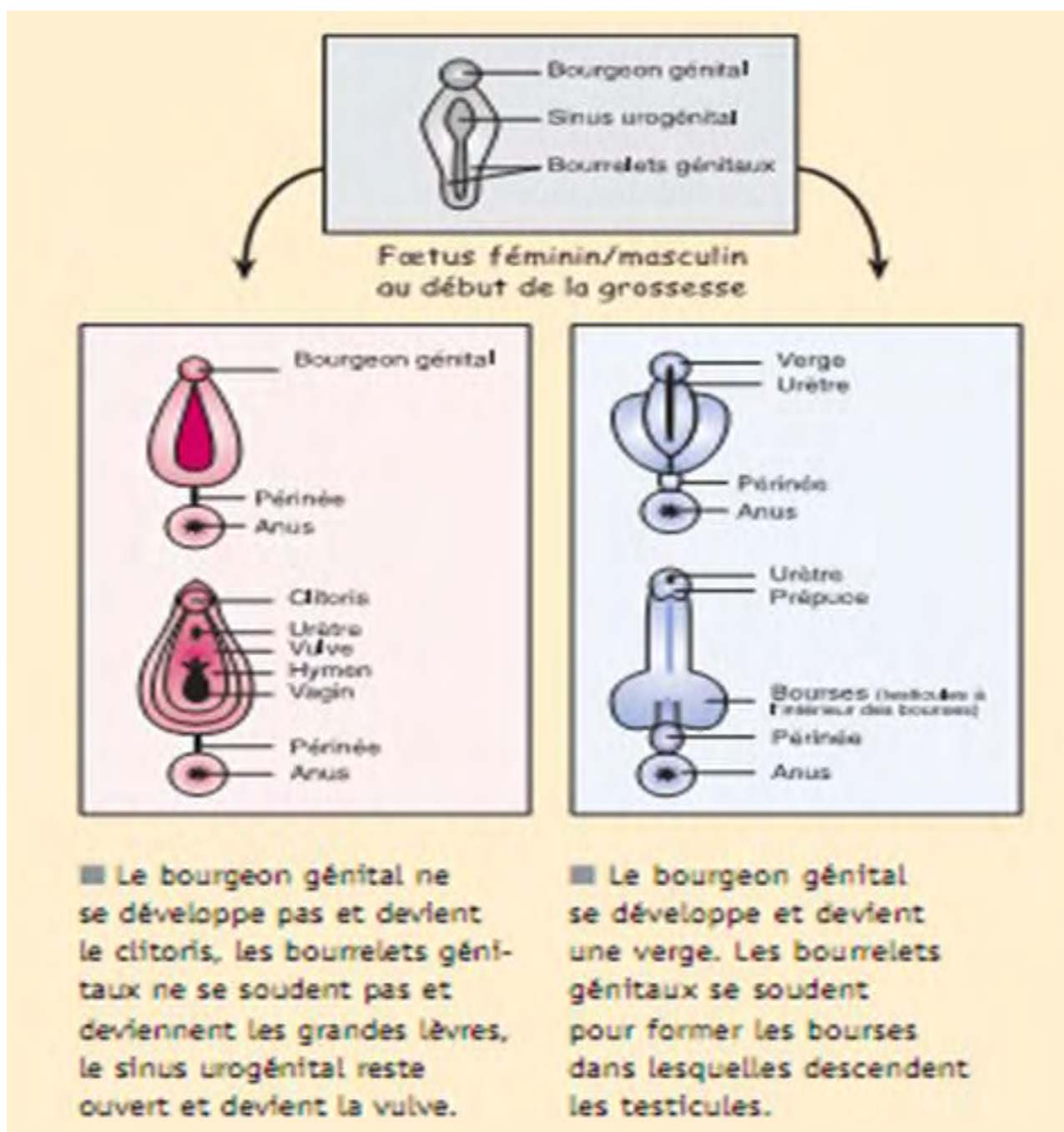


Haut
Gauche

Figure 3 : Différenciation du tractus génital interne [5]

1-5-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 32 ème 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 (figure 4) [30].



Haut
Droit

Figure 4: Différenciation des organes génitaux externes [30]

1-6- Le gène SRY

Il est localisé sur le bras court du chromosome Y. Cette partie terminale du bras court du chromosome Y, est considérée comme la région minimale, permettant une réunion des deux sexes.

2- Données endocrinologiques

2-1-Chez l'homme

La présence du testicule est essentielle pour la différenciation phénotypique dans le sens masculin. Le testicule va intervenir selon deux mécanismes d'abord, l'hormone anti-Müllérienne AMH sécrétée dès la 8ème semaine par les cellules de Sertoli qui va provoquer la régression des canaux de Müller et la testostérone sécrétée par les cellules de Leydig entre la 11ème et la 17ème semaine, qui va être responsable de la différenciation masculine des canaux de Wolff et du Sinus urogénital. Le sinus urogénital contient une enzyme la 5-alpha réductase qui transforme la testostérone en dihydrotestostérone (DHT) qui se lie au récepteur et qui va induire la différenciation des OGE [3].

2-2- 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'œstradiol 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'œstradiol 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 20eme semaine de gestation. Les dérivés Müllériens vont persister et se développer en utérus, trompes de Fallope, col cervical et vagin. [20].

2-3-Classification des anomalies du développement sexuel

Après la réunion du consensus de Chicago en Novembre 2005 qui a regroupé 50 experts en matière de troubles de la différenciation sexuelle, une nouvelle classification a vu le jour. Intitulée « anomalies de développement sexuel » ou « Disorder of sex development » [9].

Elle a pour but d'éliminer des termes comme pseudohermaphrodisme inter- sexe ambiguïté sexuelle « sex- reversal » la nomenclature proposée est la suivante (Tableau I) [9].

Nomenclature propose
46 XY DSD
46 XX DSD
DYSGENESIE GONADIQUE DSD OVOTESTIS 46 XX DSD TESTICULAIRE 46 XY DYSGENESIE COMPLETE

Tableau I: Nouvelle nomenclature des anomalies de différenciation sexuelle [23]

3-Diagnostic positif

3-1-Diagnostic anténatal

Le diagnostic anténatal des anomalies du développement sexuel, se fait à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, par l'échographie anténatale qui nous renseigne sur les discordances au niveau du phénotype du fœtus.

Un DSD est évoqué en anténatal devant :

- L'incertitude sur le diagnostic de sexe ou son changement au cours du suivi échographique ;
- Une anomalie morphologique visualisée (courbure, et/ou taille anormale du bourgeon génital, localisation et aspect des gonades, hydrocolpos, anomalies des bourses, aspect des grandes lèvres);
- Des malformations associées.

L'échographie fœtale nous renseigne chez le fœtus masculin avec l'aspect du tubercule génital, la verge, l'existence ou non des testicules et les malformations associées comme l'exstrophie vésicale.

Chez le fœtus féminin, les anomalies concernent les grandes lèvres et le clitoris et la plus fréquente demeure la virilisation des organes génitaux externes avec

une fusion des grandes lèvres et une hypertrophie clitoridienne.

3-2- Diagnostic post-natal

3-2-1-Chez le nouveau- né et dans l'enfance

On peut noter à l'examen clinique,

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

Ces trois composants des OGE sont particuliers et évoquent des organes génitaux indifférenciés, pouvant aller d'un axe féminin complet à un axe masculin complet. Cet examen clinique initial permet de reconnaître l'anomalie du développement sexuel.

3-2-1-1- Classification de PRADER

Selon la classification de Prader, on distingue 5 stades :

- Stade I: appareil féminin avec hypertrophie clitoridienne ;
- Stade II: fusion postérieure des grandes lèvres, orifices urétral et vaginal distincts ;
- Stade III: la fusion des grandes lèvres se complète et entoure un orifice unique débouchant sur un sinus urogénital ;
- Stade IV: organe péno-clitoridien recouvert d'un capuchon préputial incomplet, fusion complète des formations labioscrotales, orifice urogénital unique situé à la base de la verge en hypospadias scrotal ou pénien postérieur;
- Stade V: verge bien développée avec un orifice urogénital situé à l'extrémité Du gland, recouvert par un prépuce circonférentiel et complet (figure 5) [7].

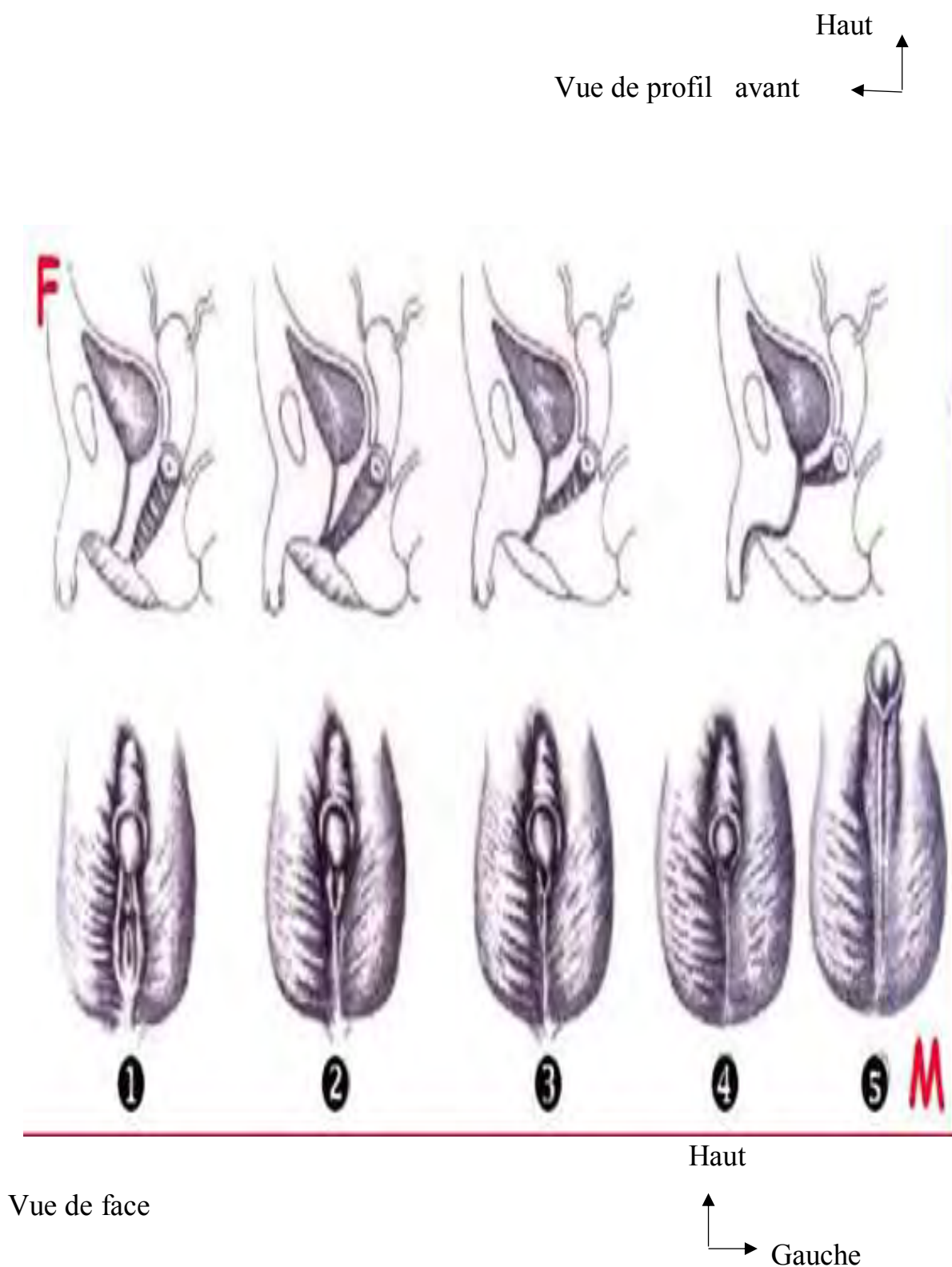


Figure 5 : Classification de PRADER [7]

3-2-2- chez le grand enfant

3-2-2-1-Phénotype masculin

L'on peut citer parmi les signes retrouvés chez le grand enfant, l'infantilisme qui correspond à certaines dysgénésies testiculaires ou parfois certains syndromes de Klinefelter. La puberté retardée et incomplète peut être due à certaines dysgénésies testiculaires chez les patients 46 XY DSD avec des organes génitaux internes de type féminin et apparition d'une gynécomastie. La puberté dissociée est marquée par le développement pubertaire des caractères sexuels secondaires (dépendant de la testostérone) à l'exception de la pilosité faciale (dépendant de la DHT) [5].

3-2-2-2-Phénotype féminin

L'on peut citer l'infantilisme et une aménorrhée primaire correspondant au syndrome de Turner ou certaines dysgénésies gonadiques pures les dysgénésies ovariennes ou un déficit en testostérone. L'infantilisme et l'hypertrophie clitoridienne sont plutôt l'apanage des dysgénésies gonadiques pures ou gonocytomes. La pseudo puberté hétérosexuelle correspond aux patients 46 XX DSD. la puberté retardée et incomplète correspond à certaines dysgénésies ovariennes.

3-3-Diagnostic étiologique

3-3-1-Les anomalies 46 XX DSD

Elle est représentée par l'hyperplasie congénitale des surrénales.

3-3-1-1- Syndrome de perte de sels

L'hyperplasie congénitale des surrénales ou syndrome de perte de sels rend compte de 95% des cas des anomalies 46 XX DSD [25].

Le point de départ de ce syndrome consiste en une déficience de trois enzymes de la corticosurrénale [25] la 21 hydroxylase, la 11 β hydroxylase et la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 β 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'androgène.

3-3-1-2 - Déficit en 21 hydroxylase

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 hydroxyprogestérone est sécrétée en excès ($> 50\text{ng/ml}$) 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. elle ne provoque pas de trouble de la différenciation chez le mâle puisqu'elle n'interfère pas avec la

synthèse de la testostérone[6- 7].

3-3-1-3- Déficit en 11 β hydroxylase

Dans ce syndrome on peut observer la triade: OGE ambigus, 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 urogénital résulte de la production excessive d'androgènes surrénaliens au cours de la vie fœtale. La delta 4 androsténédione et le sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHEA) sont élevés, le cortisol est normal ou bas, et l'ACTH est élevée.

3-3-1-4-Déficit en 3 β 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 ya accumulation plasmatique de prégnénolone. la 17OHP est un peu élevée.

3-3-2-Les anomalies 46 XY DSD

Elles sont caractérisées par la présence de testicules et d'un caryotype 46 XY
Chez des sujets porteurs d'organes génitaux externes et/ ou internes ambigus, on retrouve aussi un hypocortisolisme et une pseudo-puberté précoce. Elles constituent une entité clinique hétérogène dont le diagnostic étiologique, souvent difficile, repose sur les examens paracliniques essentiellement biologiques de réalisation et d'interprétation délicate, mais également radiologique voire même des explorations coelioscopiques et chirurgicales.

L'explication physiopathologique est complexe et les mécanismes invoqués sont nombreux [1].

3-3-3-Les dysgénésies gonadiques 46 XY

Les dysgénésies gonadiques 46 XY (DG) constituent une variété clinique où le développement de la gonade fœtale est anormal et comprennent les dysgénésies complètes et partielles.

C'est le résultat de délétions ou mutations ponctuelles du gène SRY, de duplication du locus sur le chromosome X, ou de certaines mutations autosomiques.

3-3-4-Les dysgénésies gonadiques 46 XX

. Ce type de dysgénésie ovarienne est dû à une mutation du gène codant pour le récepteur de la FSH. Ce syndrome se transmet sur le mode autosomique récessif. Elle peut parfois être associée à des cas de trisomie 13 ou 18. Elles se caractérisent par un phénotype féminin, une stature normale, un infantilisme sexuel, les bandelettes fibreuses bilatérales, une aménorrhée et une élévation du taux de FSH et de LH.

4-Traitement

4-1-But

Restaurer une anatomie génitale fonctionnelle, permettant les rapports sexuels.

- Supporter la reproduction

- Eviter une virilisation ou une féminisation à la puberté chez un individu élevé dans le sexe opposé
- Réduire le risque de cancer gonadique
- Supporter le développement d'une identité individuelle et sociale évitant une stigmatisation et permettant aux parents d'élever l'enfant dans les meilleures conditions possibles.

4-2-Moyens et méthodes

4-2-1-Moyens médicaux

4-2-1-1- Traitement hormonal

Il consiste à corriger un déficit ou supplémenter un manque, moyen utilisé pour les cas d'anomalies du développement sexuel avec une cause endocrinologique : on peut citer entre autres : la supplémentation en androgènes ou en glucocorticoïdes.

4-2-1-2-Traitement des blocs surrénaliens

La supplémentation en glucocorticoïdes permet de freiner l'ACTH et la sécrétion d'androgènes. L'hydrocortisone est administrée à la dose de 18 à 25 mg/ m² par jour en 2 ou 3 prises. L'adjonction de minéralocorticoïdes à la dose de 25 à 100 µg de fludrocortisone et de sel (2 à 3 g/ jours) est nécessaire s'il existe un syndrome de perte de sel [11].

4-2-1-3-Traitement androgénique

En cas de déficit ou de castration, le traitement androgénique est nécessaire.

La testostérone administrée entre 9 et 12 mois en 3 injections de 25 mg d'une forme retard à 3 semaines d'intervalle permet une augmentation du volume de la verge sauf si l'anomalie des organes génitaux est en rapport avec un trouble de la réceptivité aux androgènes [11]. Le déclenchement de la puberté masculine se fait quand l'âge osseux est supérieur à 13 ans par des injections mensuelles de 250 mg de testostérone retard. Le déclenchement de la puberté féminine peut être rendu nécessaire après gonadectomie précoce.

Il se fait quand l'âge osseux est supérieur à 11 ans, d'abord par de petites doses d'éthinyl- oestradiol: 10 mg par jour pendant 3 mois, puis par une association oestroprogestative permettant des cycles artificiels et des menstruations s'il existe un uterus [3].

4-2-2-Moyens chirurgicaux

On distingue essentiellement deux gestes à savoir la génitoplastie féminisante et Masculinisante.

4-2-2-1-La chirurgie de féminisation

La chirurgie de féminisation est axée autour de trois principaux gestes qui sont la clitoridoplastie, la vaginoplastie, la labioplastie

4-2-2-1-1-La clitoridoplastie

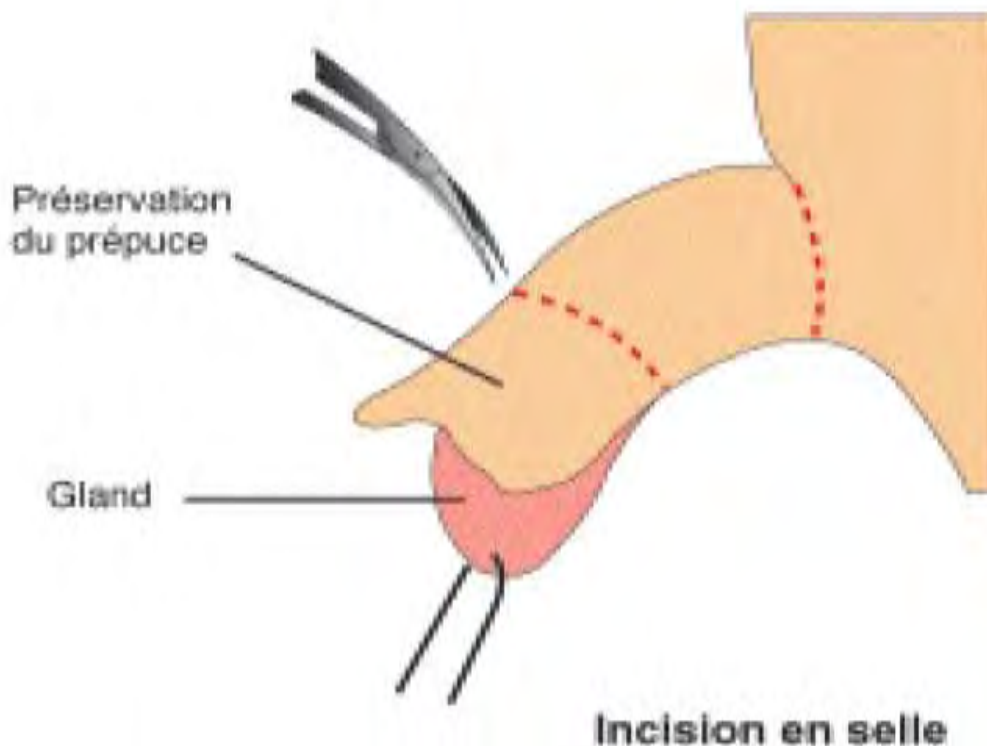
Actuellement, le procédé standard de reconstruction d'un nouveau clitoris utilise généralement un lambeau vasculo- nerveux pédiculé qui remplit la plupart du

temps les conditions cosmétiques et fonctionnelles requises.

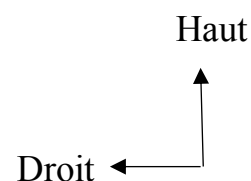
Ce lambeau a été décrit au début par Hinderer [10], plus tard par Brown [11] et amélioré par Mollard.

Nous décrivons ici la technique de clitoridoplastie selon Mollard.

Une des techniques qui illustre ce procédé (figure 6) [18].

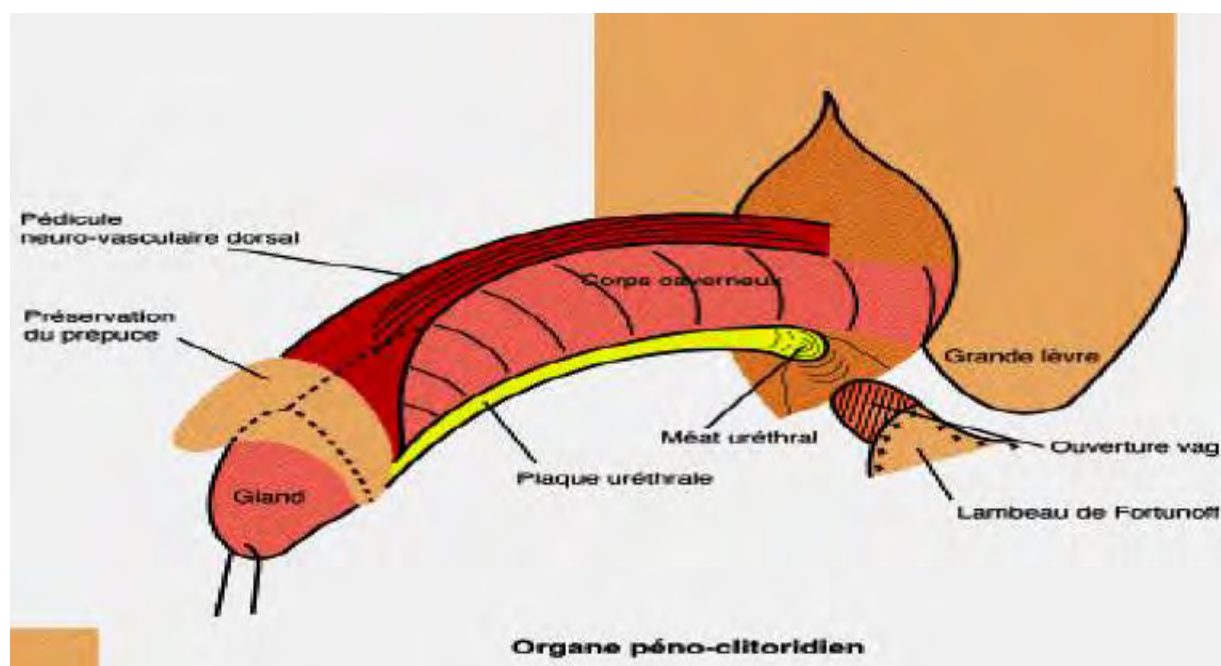


A : Incision en selle

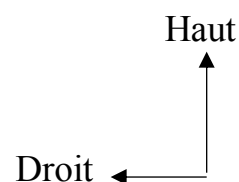


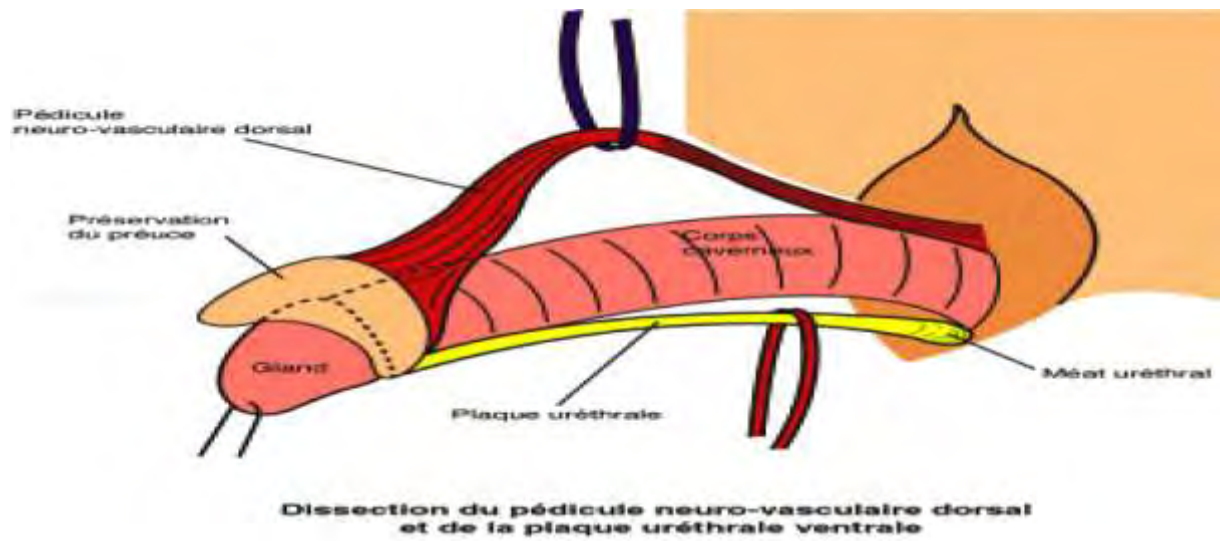
Le premier temps correspond à l'incision en selle, selon le tracé d'incision préalablement défini. Le deuxième et le troisième temps correspondent respectivement à l'exposition de l'organe pénoclitorien et la dissection du

pédicule neuro-vasculaire dorsal ainsi que de la plaque uréthrale. La dernière étape consiste en la clitoridoplastie proprement dite.

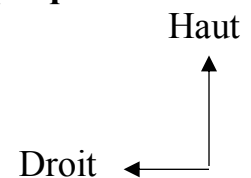


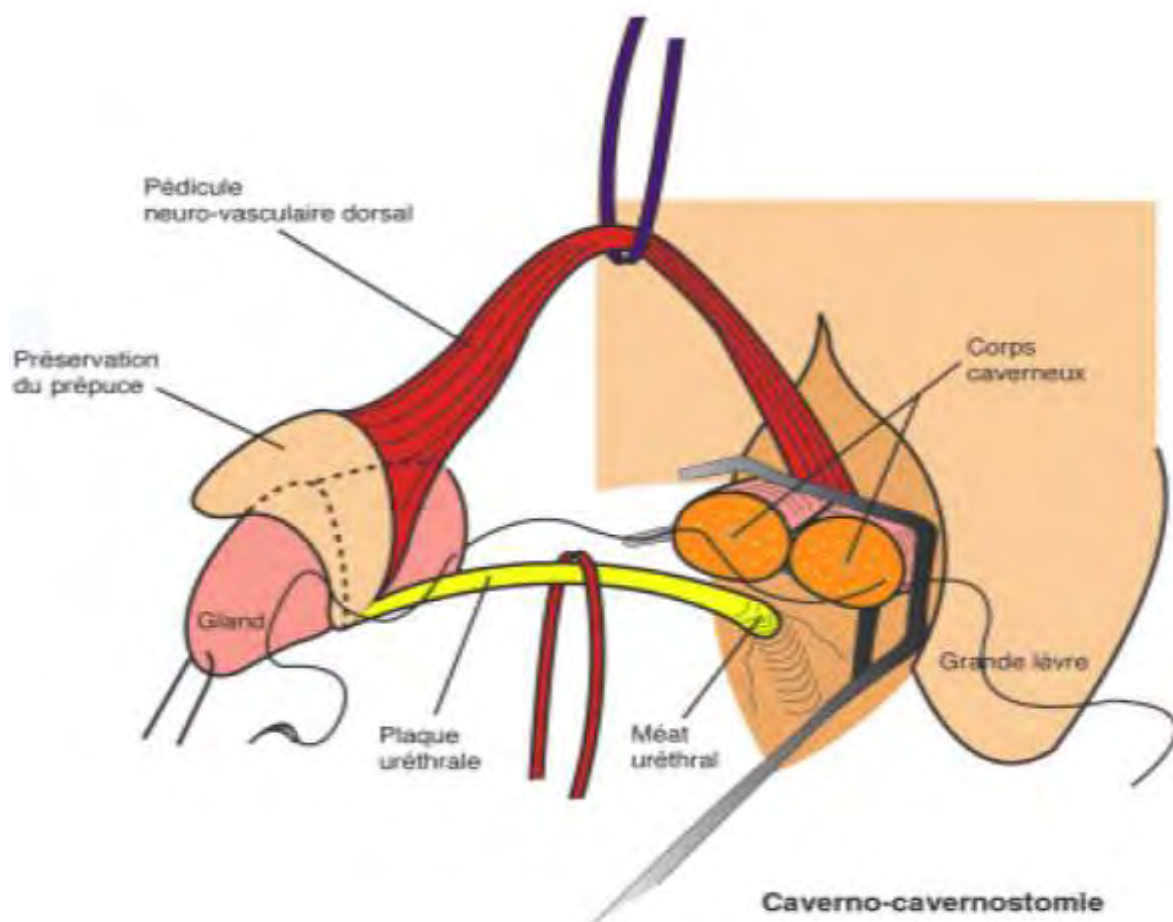
B : Organe pénoclitorien





C : dissection du pédicule neuro-vasculaire dorsal et de la plaque uréthrale ventrale





D : Clitoridoplastie

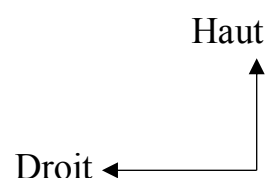


Figure 6: Clitoridoplastie selon le procédé de Mollard [18]

4-2-2-1-2-La vaginoplastie

Le choix de la technique chirurgicale la plus appropriée est conditionné par les résultats de l'examen clinique, de l'échographie, de la génitographie et de l'exploration endoscopique précédemment réalisés. Il dépend du niveau de confluence entre vagin et urètre.

4-2-2-1-2-1-La vaginoplastie selon la technique de Hendren et Crawford

Malgré de nombreuses modifications le principe de cette technique reste le même: séparation des tractus urinaires et génitaux, reconstruction de la continuité de l'urètre; abouchement vaginal au niveau périnéal [17]

Dilater l'introitus (orifice vaginal) après deux semaines. Les parents doivent poursuivre les dilatations à domicile. Il est nécessaire que les dilatations se poursuivent jusqu'au début de l'activité sexuelle (figure 7) [15].

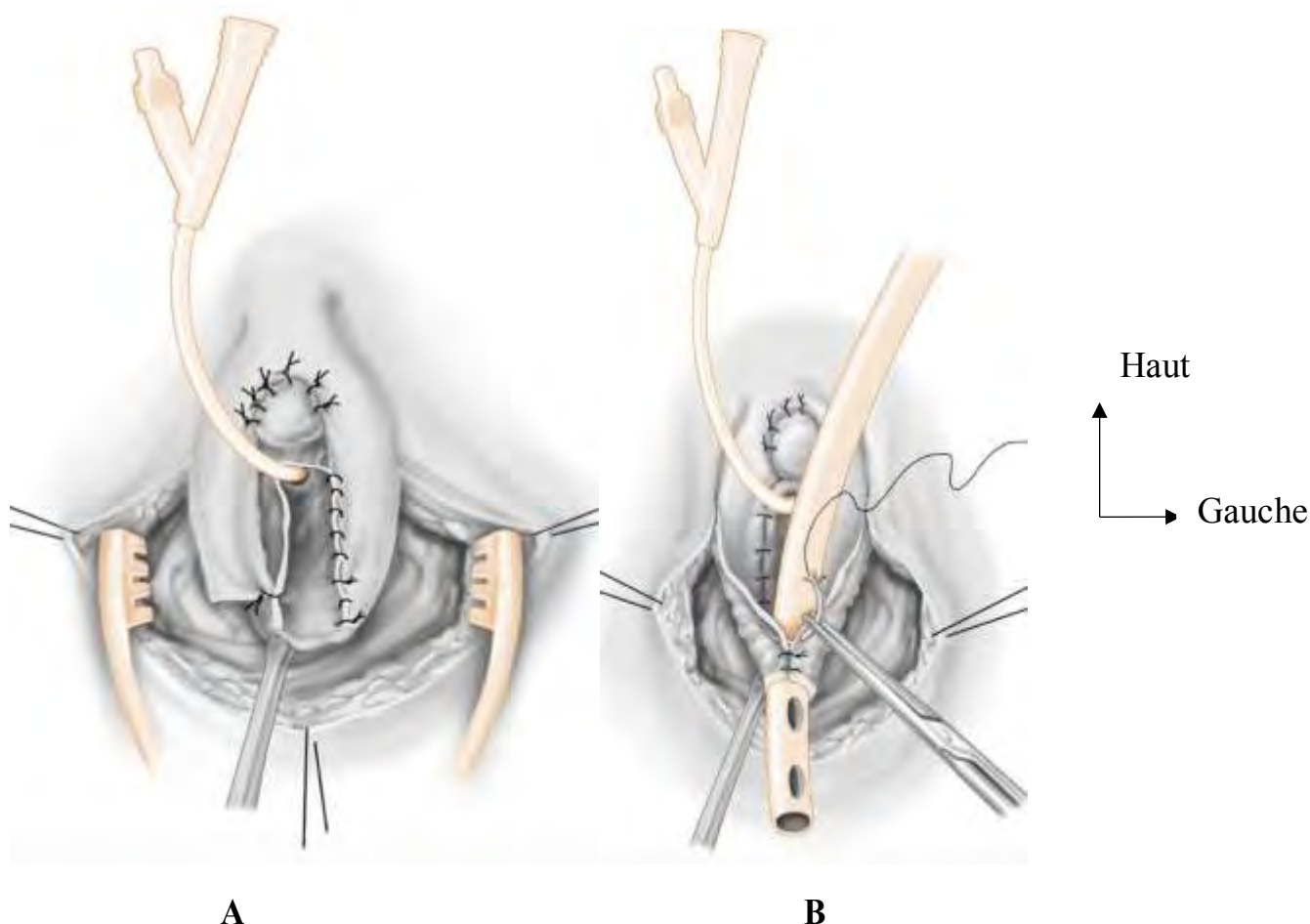


Figure 7: Vaginoplastie de Hendren et Crawford [17]

A: Lignes d'incisions avec séparation des tractus urinaires et génitaux.

B: Reconstruction de la continuité de l'urètre, avec abouchement vaginal au niveau périnéal

4-2-2-1-2-1-2-La vaginoplastie par un abouchement vaginal bas: technique de Fortunoff ou lambeau selon Fortunoff

Elle utilise un lambeau formé à partir de la peau périnéale, et suturé au vagin à 6 heures. Ceci permet de former la paroi postérieure et inférieure du vagin (figure 8) [9, 27].

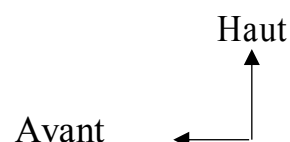
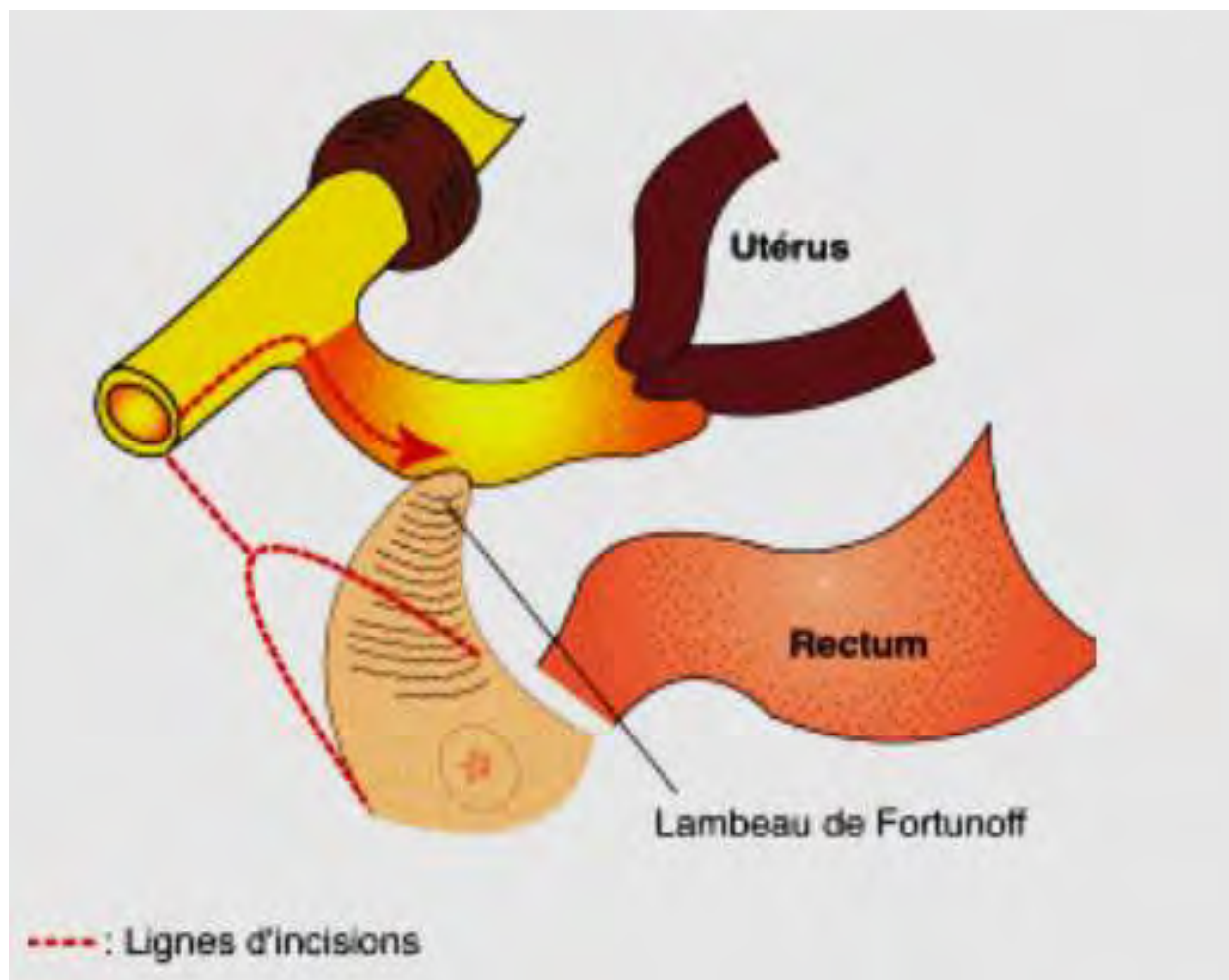


Figure 8: Lambeau selon Fortunoff [9]

4-2-2-1-3-La labioplastie

La labioplastie est une technique chirurgicale qui consiste à réaliser une plastie des grandes lèvres et des petites lèvres c'est le 3eme temps de la génitoplastie féminisante.

Elle est entièrement dédiée à la réfection esthétique des organes génitaux externes. La réalisation d'une plicature de ce type répond aux principes décrits selon les techniques chirurgicales ci-dessous (figure 9) [17].

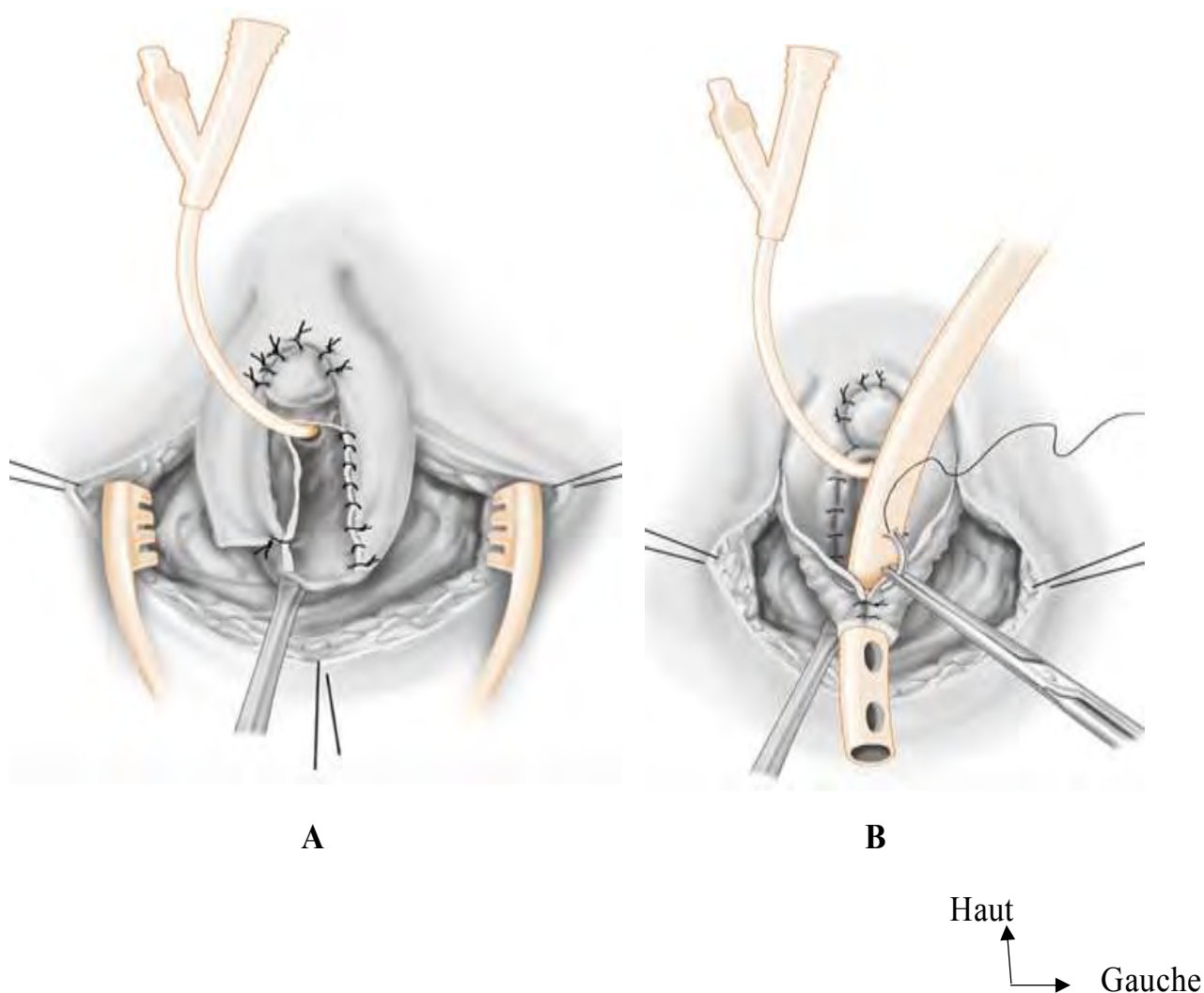


Figure 9 : Labioplastie [17]

A: fils repères et lignes d'incision avec un plan de dissection

B: sutures avec labioplastie

4-2-2-2-chirurgie de masculinisation

La chirurgie de masculinisation repose sur:

L'orchidopexie, la chirurgie d'un hypospadias, l'excérèse des structures mülleriennes persistantes.

4-2-2-2-1-Chirurgie de l'hypospadias

L'hypospade se définit comme une hypoplasie de la face ventrale de la verge.

Trois anomalies sont associées à des degrés variables: un abouchement ectopique de l'orifice urétral; une courbure ventrale de la verge; une anomalie du prépuce avec excès de peau à la face dorsale et un manque cutanée à la face ventrale. Le segment manquant d'urètre est remplacé par une plaque urétrale allant de l'orifice ectopique jusqu'au sommet du gland entre les deux corps caverneux et un corps spongieux hypoplasique.

Plusieurs techniques sont décrites pour les formes postérieures

4-2-2-2-1-1-Uretroplastie selon KOYANAGI

C'est une technique d'uretroplastie qui se fait en deux temps mais réalisable en une seule étape (figure 10) [28].

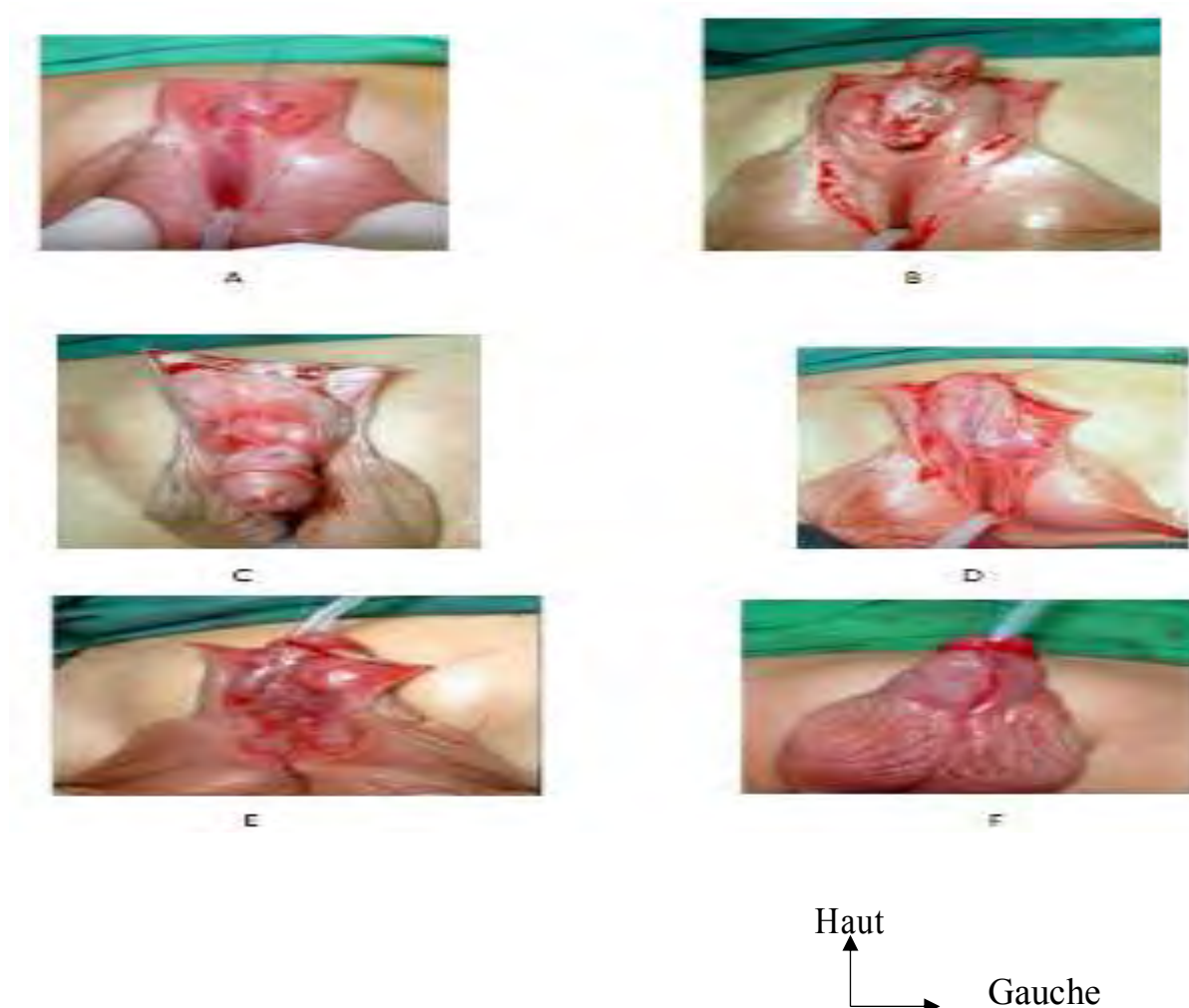


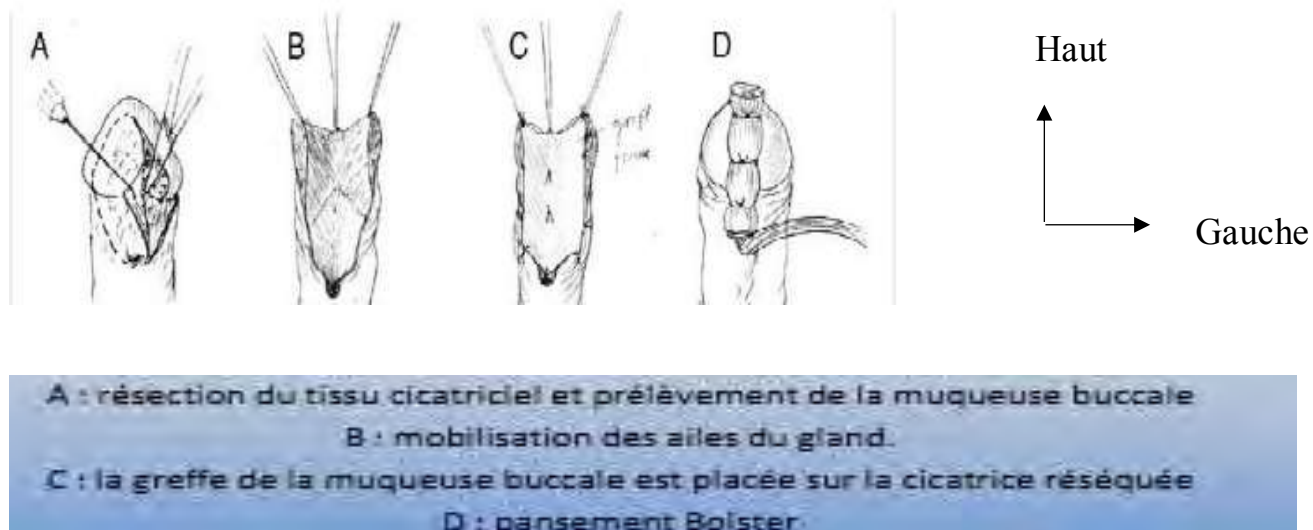
Figure 10: Uretroplastie selon KOYANAGI [28]

Légende:

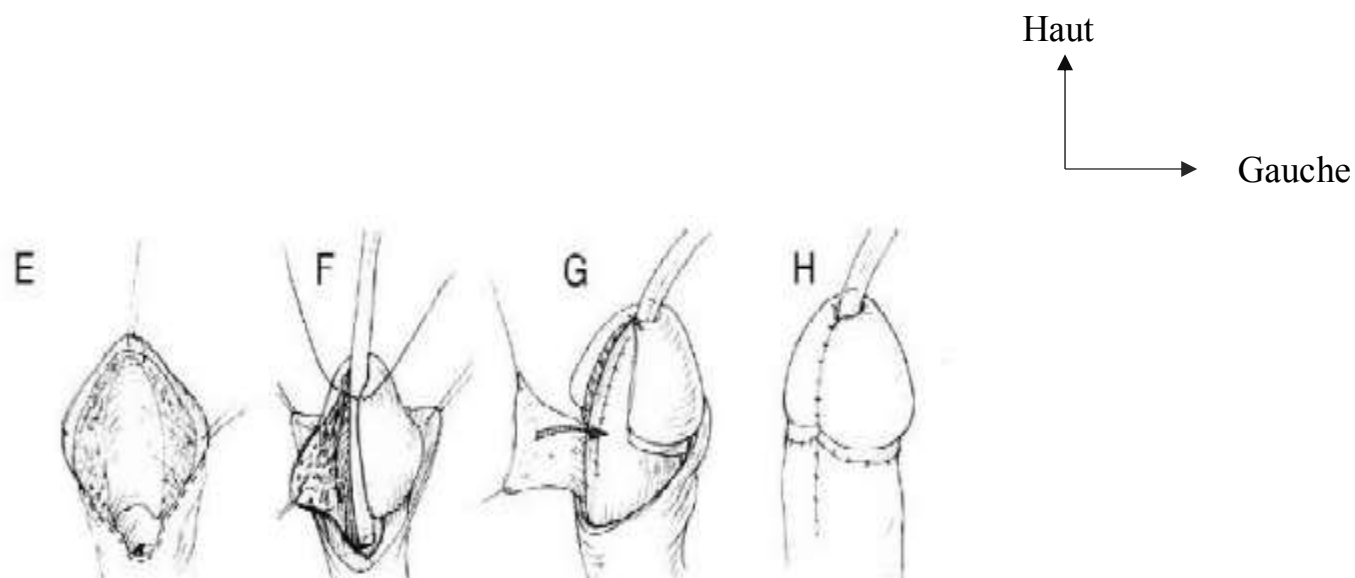
- A: aperçu des incisions des volets
- B: les volets de la base du meat sont décrits
- C: verge essentiellement dégantée
- D: les parties dorsales des deux volets sont suturées
- E: La tubularisation du neo-urètre est terminée et atteint la pointe du gland facilement
- F: la réparation est terminée

4-2-2-2-1-2-Uretroplastie selon BRACKA

Correspond à une procédure de réparation en deux temps utilisant les lambeaux de greffon de la muqueuse vésicale ou labiale (figure 11) [15].



Première étape



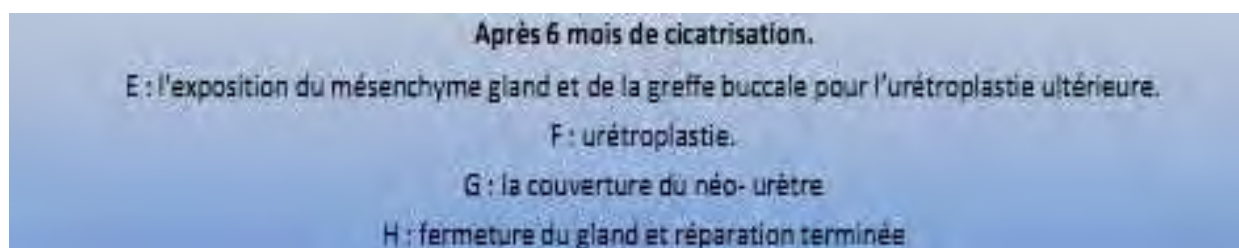


Figure 11: Les différentes étapes de la technique d'urétroplastie en deux temps selon BRACKA [15].

Deuxième étape

4-2-2-3-Exérèse des structures mülleriennes

La chirurgie des résidus müllériens peut se faire par trois voies essentiellement

- L'endoscopie urinaire: permet de mettre en évidence l'utricule prostatique afin de réaliser le geste.
- La coelioscopie: permet l'exérèse des dérivés müllériens tout en laissant une cicatrice esthétique, elle est également moins délabrante et plus confortable pour le chirurgien.
- La chirurgie ouverte: Elle est délabrante et inconfortable pour le chirurgien.

4-2-3-Autres moyens

- Soutien psychologique
- Assistance sociale

4-3-Indications

4-3-1-DSD 46 XY

- si déficit androgénique : insensibilité partielle :
- sexe en fonction de la réponse des organes génitaux à la testostérone.

Si androgène(+) :♂

Si androgène(-) : ♀

- Si déficit en 5 α réductase : cerveau est virilisé.
- Garder en ♂ à cause de l'emprunte de Y sur le cerveau.
- testicule féminisant : enfant élevé en fille.

On fait une orchidectomie à la puberté si avant on instaure un traitement hormonal à base d'oestrogénothérapie.

4-3-2-Ovotestis DSD (XX, XY, XX/XY)

Respecter le sexe dans lequel il a été élevé

4-3-3-DSD 46 XX

-choisir le sexe féminin quelque soit le degré de virilisation des organes génitaux externes

-conseil génétique :

Anténatal ≤ 10 SA : dexamétazone

Postnatal : hydrocortisone en 2 à 3 prises

+

Fluoro hydrocortisone (si perte de sel)

-rééquilibration hydro électrolytique par une augmentation en ration de sel jusqu'à 2g /24h

-surveillance clinique et biologique

-génitoplastie féminisante

4-3-4- Si pas déficit androgénique

- DSD 46 XX avec tissu gonadique de type ovarien: génitoplastie féminisante

- DSD 46 XY avec tissu gonadique de type testiculaire: génitoplastie masculinisante

4-4-Résultats

Les résultats sont généralement satisfaisants avec un résultat cosmétique assez probants. Cependant des cas de sténose vaginale ou de recurrence

d'hypertrophie clitoridienne peuvent être retrouvées devant les génitoplasties féminisantes et les cas de micropénis ou alors de récurrence d'hypospadias ou fistules sont l'apanage de la génitoplastie masculinisante toutefois, la fonction de reproduction est par ailleurs généralement conservée [27].



NOTRE ETUDE

PATIENTS ET METHODE

1-Cadre d'étude

1-1-Description des lieux

Le service de chirurgie pédiatrique comporte, une salle de staff, une salle de consultation pour les enfants malades, une salle de pansement, une salle de plâtre, une salle de garde pour les médecins en spécialisation, une salle de garde pour les infirmiers, les salles d'hospitalisation d'une capacité de 24 lits, une cabine individuelle, une salle d'hospitalisation de néonatalogie d'une capacité de 7lits, une salle de réveil d'une capacité de 5lits, 2 salles pour le bloc opératoire , une salle d'archive où sont tenus les dossiers et 4 bureaux respectivement pour le professeur assimilé, le maître de conférence titulaire, la secrétaire et le surveillant de service.

1-2- Personnel

Le personnel médical est constitué par le professeur assimilé de chirurgie pédiatrique, le maître de conférence titulaire, les internes des hôpitaux, les médecins en spécialisation de chirurgie pédiatrique. Le personnel paramédical d'hospitalisation est composé d'un surveillant du service, des infirmiers dans les salles d'hospitalisaiton, une sage-femme d'état, des aides-soignantes, les garçons de salle. Le personnel paramédical du bloc opératoire est composé de l'infirmier d'etat surveillant du bloc, des infirmiers-instrumentistes, les brancardiers, les techniciennes de surface. Le personnel administratif est composé de deux secrétaires du service et le major du service.

1-3- Activités du service

Les activités du service sont: les soins, l'enseignement, et la recherche.

2-Patients et méthode

2-1-Patients

2-1-1-Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude, tout enfant âgé de 0-15 ans ayant bénéficié d'une prise en charge pour anomalie du développement sexuel.

2-1-2- Critères de non inclusion

Nous n'avons pas inclus dans notre étude les enfants pour lesquels les dossiers n'étaient pas complets. Soit un total de cinq dossiers.

2-2-Méthode

2-2-1-Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude retrospective et descriptive, allant du 1^{er} janvier 2016 au 31 Decembre 2019.

2-2-2-Collecte des données

Nos données ont été recueillies à partir des registres des protocoles opératoires ainsi que les dossiers des malades exploitables. Ces données ont été collectées et reportées sur une fiche d'enquête préalablement établie.

2-2-3-Paramètres étudiés

Les paramètres épidémiologiques sont : Age, la profession du père et de la mère, le sexe d'élevage, origine géographique.

Nous avons réparti l'âge en trois tranches : [0-5ans [; [5-10ans [et [10-15 ans]

Les paramètres cliniques sont: le motif de consultation, les antécédents, l'examen du sinus urogénital, l'examen du bourgeon génital, l'examen des bourrelets génitaux et la classification de PRADER.

Sur le plan de l'examen clinique : les données de l'examen clinique ont été comparées au phénotype.

Il s'agit des anomalies avec phénotype masculin et féminin et pour lesquels nous avons étudié respectivement : le bourgeon génital, le sinus urogénital, l'examen des bourrelets génitaux.

Les paramètres para-cliniques : l'échographie abdomino-pelvienne, la génitographie, le dosage hormonal (testostérone, progestérone, FSH, LH, 17alphahydroxy-progestérone, la dihydro-epiandrosterone), le caryotype, le gène SRY, l'histologie gonadique.

Sur le plan de la chirurgie, nous avons étudié les paramètres suivants :

Abord : La coelioscopie exploratrice, la laparotomie exploratrice.

Gestes : la génitoplastie féminisante, la génitoplastie masculinisante,

Les paramètres évolutifs : les suites postopératoires, l'évolution.

2-2-4- Traitement des données

La saisie des données à été faite avec le logiciel word 2018 et l'analyse des données avec le logiciel SPSS PASW STATISTICS 18.

RESULTATS

1-Aspects épidémiologiques

1-1-Fréquence

Sur la période allant de 2016 à 2019, nous avons enregistré 20 cas soit une prévalence de 5 cas par an.

Nous avons enregistré en fonction du caryotype :

DSD 46 XX : 13 cas soit 65 %

DSD 46 XY : 7 cas soit 35%

1-2- Age à la consultation

La moyenne d'âge était de 4,75 +/- 0,25 ans avec des extrêmes allant de 2 mois à 13 ans.

La majorité des patients avait consulté avant l'âge de 5ans soit 15 cas (Tableau II).

Tableau II : Répartition des patients en fonction de l'âge à la consultation.

Age	Effectif	Fréquence%
[0-5[15	75
[5-10[1	5
[10-15]	4	20
Total	20	100

1-3- Sexe d'élevage

Au cours de notre étude la plupart de nos patients soit 11 cas étaient élevés comme une fille. Les neuf cas restants étaient élevés comme des garçons.

1-4- Profession de la mère

La majorité des mamans étaient des femmes au foyer soit 16 cas (tableau III).

Tableau III: Répartition des patients en fonction de la profession de la mère.

Profession de la mère	Effectifs	Fréquence %
Femme au foyer	16	80
Commerçante	2	10
Coiffeuse	2	10
Total	20	100

1-5-Profession du père

La profession de commerçant était la plus représentée avec 6 cas (tableau IV).

Tableau IV: Répartition selon la profession du père

Profession du père	Effectifs	Fréquence %
Fonctionnaire	2	10
Commerçant	6	30
Cultivateur	5	25
Eleveur	2	10
Chauffeur	5	25
Total	20	100

1-6-Origine géographique

Nos patients provenaient pour la plupart de dakar et sa banlieue (Tableau V).

Tableau V: Répartition des patients selon l'origine géographique

Origine géographique	Effectif	Fréquence%
Dakar	10	50
Touba	4	20
Tivaouane	2	10
Kaolack	2	10
Tambacounda	2	10
Total	20	100

1-7-Consanguinité

La notion de consanguinité a été retrouvée chez 12 patients dont 10 étaient du 2^{ème} degré (Tableau VI).

Tableau VI: Répartition des patients selon le degré de consanguinité

Degré de consanguinité	Effectifs	Fréquence %
1 ^{er} degré	1	8,4
2 ^{ème} degré	10	83,2
3 ^{ème} degré	1	8,4
Total	12	100

1-8- Antécédent anténatal

1-9-Exposition aux pesticides et aux médicaments à effet tératogène

Nous n'avions pas retrouvé, d'antécédents d'exposition aux pesticides, ni même aux médicaments à effet tératogène, ou encore un quelconque facteur pouvant expliquer la survenue de l'anomalie.

2-Aspects diagnostiques

2-1-Diagnostic anténatal

L'échographie anténatale faite dans le cadre des consultations prénatales n'avait pas diagnostiqué d'anomalie du développement sexuel ou encore des signes en faveur chez tous les patients.

2-2-Diagnostic post-natal

2-2-1-Motif de consultation

Tous les patients avaient consulté pour une malformation des organes génitaux externes.

2-2-2-Examen clinique

2-2-2-1-Phénotype féminin

Le phénotype était majoritairement féminin dans 12 cas et masculin dans les 8 autres cas.

2-2-2-1-1-Tubercule génital

Le tubercule génital était hypertrophié dans 10 cas et normal dans les 10 autres cas.

2-2-2-1-2-Bourrelets génitaux

Les patients avaient des bourrelets génitaux lisses type féminin dans 13 cas et striés dans les 7 autres cas.

2-2-2-1-3-Sinus urogénital

Les patients avaient présenté pour la plupart deux orifices à l'examen clinique soit 10 cas.

2-2-2-2-Phénotype masculin

2-2-2-2-1- Tubercule génital et classification de PRADER

L'examen retrouvait un micro-pénis chez 7 patients (la taille n'étant pas préciser sur aucun dossier).

Le stade II de la classification de PRADER était retrouvé chez 12 patients (Tableau VII).

Tableau VII: Répartition des patients en fonction du stade de la classification de PRADER

PRADER	Effectifs	Fréquence %
Stade I	1	7,7
Stade II	12	92,3
Total	13	100

2-2-3-Bilans paracliniques

2-2-3-1-Bilan génétique

2-2-3-1-1-Caryotype

Le caryotype était 46 XY chez 7 patients et 46 XX chez 13 patients (Tableau VIII).

Tableau VIII: Répartition selon le caryotype et l'examen clinique

Caryotype			
Clinique	46 XY	46 XX	Total
Pénis hypospade	1	06	07
Sinus urogénital	6	07	13
Total	7	13	20

2-2-3-1-2-Gène SRY

Le gène SRY était présent chez 6 patients et chez 14 patients ce gène n'était pas retrouvé.

2-2-3-2-Bilan hormonal

Le bilan hormonal était normal dans 60% (Tableau IX).

Tableau IX: Répartition selon le bilan hormonal

HPO17	Effectifs	Fréquence %
Normal	12	60
Progestérone		
Normal	12	60
Testostérone		
Normal	12	60
Dihydroépiandrosterone		
Normal	12	60
Non réalisé	8	40
Total	20	100

2-2-3-3-Bilan d'imagerie

2-2-3-3-1-Echographie

Les organes génitaux internes étaient de type féminin, chez 13 patients et de type masculin chez 7 patients (Tableau X).

Tableau X: Répartition des patients en fonction des résultats de l'échographie

Echographie	Effectif	Fréquence %
OGI type masculin	7	35
Présence des gonades		
Dans chaque sac		
OGI type féminin et	13	65
Visualisation de l'utérus		
et ses annexes		
Total	20	100

2-2-3-3-2-Génitographie

Elle a mis en évidence chez 13 patients des organes génitaux internes de type féminin. dont 7 patients avec deux orifices et 6 patients avec un seul orifice (Tableau XI).

Tableau XI: Répartition des patients selon les résultats de la génitographie

Génitographie	Effectif	Fréquence %
Un seul orifice, absence des OGI type féminin	7	35
Deux orifices OGI type Féminin	7	35
Un seul orifice OGI type féminin	6	30
Total	20	100

2-4- Laparoscopie diagnostique

La laparoscopie exploratrice faite sur 6 patients avait retrouvé un utérus et ses annexes chez 3 patients (50 %) et la présence des canaux déférents chez 3 patients soit 50% (Tableau XII).

Tableau XII: Répartition des patients selon la laparoscopie exploratrice

Laparoscopie exploratrice	Effectifs	Caryotype	Fréquence%
Visualisation d'un utérus et ses annexes	3	46 XX	50
Présence d'une gonade avec des canaux déférents et absence de visualisation de l'utérus	3	46XY	50
Total	6	46XX / XY	100

2-5-Histologie

Le tissu gonadique était de type ovarien chez 13 patients avec un caryotype 46 XX et de type testiculaire chez 7 patients avec un caryotype 46 XY.

3–Aspects thérapeutiques

3-1-Laparotomie exploratrice

Les anomalies DSD avec des organes génitaux internes de type féminin ont été retrouvées chez 10 patients ayant un caryotype de type 46 XX et les anomalies DSD avec des organes génitaux internes type masculin (canaux déférents) chez 4 patients ayant un caryotype 46 XY.

3-2-Génitoplastie

Sept patients avec ADS 46 XY avaient bénéficié d'une génitoplastie masculinisante et les treize autres avec ADS 46 XX d'une génitoplastie féminisante (Tableau XIII).

Tableau XIII: Répartition des patients selon le type de génitoplastie en fonction du génotype.

Génotype 46 XY	Techniques	Effectifs	Fréquence%
Génitoplastie	Onlay	1	5
Masculinisante	Magpi	1	5
	Bracka en deux temps	5	25
Génotype 46 XX			
Génitoplastie	Vaginoplastie	12	60
Féminisante	clitoridoplastie		
Génitoplastie	Clitoridoplastie labioplastie	1	5
féminisante	gonadectomie		
Total		20	100

4-Complications

L'infection du site opératoire et le lâchage des sutures étaient retrouvées chez deux patients après la génitoplastie masculinisante. L'aspect esthétique était représenté par les synéchies cutanées chez sept patients après la génitoplastie féminisante. L'évolution était favorable dans la majorité des cas. Nous n'avions pas eu d'observation particulière avec un recul de six mois (Tableau XIV).

Tableau XIV: Répartition des patients en fonction des complications

Complications	Effectif	Fréquence %
Génitoplastie masculinisante		
Infection du site opératoire	2	10
Lâchage des sutures	2	10
Pas de complications	3	15
Complications Génitoplastie		
Féminisante		
Infection du site opératoire	2	10
Lâchage des sutures	4	20
Synéchies cutanées	7	35
Total	20	100

DISCUSSION

Les anomalies du développement sexuel étaient de 20 cas sur 4 ans avec une prévalence de 5cas/an. Nos résultats sont supérieurs à celui de Diouf [13] et de Hammou [16] avec une prévalence respectivement de 2,33cas/an et 3 cas/an. Cette différence pourrait s'expliquer par notre période d'étude relativement longue. Au cours de notre étude l'âge moyen était de 4,75 ans, avec des extrêmes allant de 2 mois à 13 ans. Birraux [8] retrouvait, un âge médian de 5 ans et 11 mois. La prédominance du sexe lors du dépistage était similaire à celle de Smiti [32] avec 66% de sexe féminin et différente de celle de Hammou [16] à prédominance masculine avec 56% (tableau XV).

Tableau XV: Sexe majoritaire selon les auteurs

Auteurs	Année	Pays	Sexe majoritaire
Smiti [32]	2016	Maroc	F (66%)
Hammou [16]	2015	Algérie	M (56%)
Notre étude	2020	Sénégal	F (65%)

Nous avons eu 12 patients avec une notion de consanguinité retrouvée. Ce qui pose le problème de l'importance du bilan pré-nuptial afin et surtout vérifier si l'on est génétiquement compatible. Cependant, il convient tout de même de rappeler que les habitudes et certains comportements pendant la grossesse, comme certains traitements hormonaux ou alors l'utilisation de certains produits industriels à usage domestique, dont les pesticides, avec un effet tératogène, pourraient être responsables d'ambiguïté sexuelle.

Nos résultats sont assez comparables à ceux de Amri 78% [4] et Sallahi 80% [30] (tableau XVI).

Tableau XVI: comparaison du taux de consanguinité selon les auteurs

Auteurs	Année	Pays	Consanguinité
Amri [4]	1997	Maroc	78%
Sallahi [30]	2003	Maroc	80%
Notre étude	2020	Sénégal	80%

Le développement du tubercule génital intermédiaire entre le clitoris et le pénis est la principale manifestation de l'anomalie du développement sexuel [24]. Au cours de l'examen physique on s'attachera à préciser et à apprécier la position de l'orifice urétral [21]. L'ambiguïté sexuelle peut se manifester également au décours d'une autre malformation locorégionale, comme le démontre parfaitement Birraux [8] dans sa série. Nos résultats selon le caryotype en termes de prévalence sont assez similaires à ceux de Diouf [13] qui retrouve 75% de DSD 46 XY et de Alaoui [2] avec 56% de DSD 46 XY (tableau XVII).

Tableau XVII: Prévalence selon les auteurs

Auteurs	Année	Pays	DSD46XX	DSD46 XY
Diouf [13]	2004	Sénégal	75%	25%
Alaoui [2]	2011	Maroc	56%	44%
Notre étude	2020	Sénégal	65%	35%

Le caryotype est indispensable dans l'établissement de la carte génétique devant toute anomalie de la différenciation sexuelle, car il permet déjà de s'orienter sur le genre et sur le sexe. Cependant, il reste un examen très coûteux et donc pas à la portée du patient lambda, d'où la difficulté dans la réalisation de cet examen également [24].

On remarque que la coelioscopie est un grand intérêt quand au couple échographie et génitographie. Elle permet de faire des biopsies et de poser le diagnostic. Ftouhi [14] Cependant elle n'est pas faite de façon courante chez nous. Comme bilan d'imagerie, une échographie abdominale et une génitographie avait été réalisé dans la prise en charge des anomalies de la différenciation sexuelle. Ces examens morphologiques apportent des arguments relatifs à l'aspect des organes génitaux internes. Nos résultats se rapprochent un peu de celui de Diouf [13] et Smiti [32] car près de 50% des patients ont réalisé ces examens morphologiques (tableau XVIII).

Tableau XVIII: Comparaison du bilan paraclinique selon les auteurs

DSD	Ftouhi(Maroc) 1999	Smiti (Maroc) 2016	NE (Sénégal) 2020
46 XY	Echographie : absence d'organes génitaux de type Féminin (90%) Génitographie : confirme le diagnostic	Echographie : absence OGI type féminin Visualisation des testicules (75%) Génitographie : confirme le diagnostic La coelioscopie confirme le diagnostic sur 6 cas réalisés	Echographie : OGI de type masculin 35% Génitographie : confirme le diagnostic : La colioscopie faite chez 3 patients confirme le diagnostic.
46 XX	Echographie : OGI type féminin Génitographie : OGI type féminin	Echographie : OGI type féminin Génitographie confirme le diagnostic Coelioscopie : réalisée chez 6 patients confirme les OGI type féminin.	Echographie : OGI type fémininin 65 % Génitographie : confirme le diagnosctic La coelioscopie faite chez 3 patients confirme le diagnostic

L'exploration réalisée, chez 6 patients par une coelioscopie exploratrice et chez 14 patients par une laparotomie exploratrice, plus biopsie gonadique, nous a permis de distinguer 13 cas de DSD avec du tissu gonadique de type ovarien et 7 Cas de DSD avec du tissu gonadique de type testiculaire. Ces résultats sont superposables à celui de Biraux [8] avec près de 95% des patients et ceux de Hicham [19]

Le traitement des anomalies du développement sexuel reposait donc sur deux grands principes selon l'étiologie de l'anomalie. On distingue donc le principe du traitement médical ou celui du traitement chirurgical. Celui-ci devra se faire dans une collaboration multidisciplinaire, avec les endocrinologues pédiatres, les chirurgiens pédiatres, les radiologues, les généticiens et les psychologues.

Nous avons réalisé 13 cas de génitoplastie féminisante et 7 cas de génitoplastie masculinisante

Nos résultats sont superposables à celui de de Diouf [13] avec autant de génitoplastie soit près de 90%. Les complications sont généralement axées autour des infections du site opératoire, les synéchies ou alors les lâchages de sutures alors que en cas de génitoplastie masculinisante, celle-ci était marquée par un micro-pénis. Cependant avec un recul la majorité de nos patients dans notre série ont eu des suites post-opératoires simples avec une évolution favorable soit près de 60% des cas, similaire à celui Alaoui [2].

CONCLUSION

Conclusion

Les anomalies du développement sexuel, correspondent aux atypies congénitales gonadiques chromosomiques et anatomiques liées au sexe. Ces anomalies constituent l'un des plus grands challenge pour l'endocrinologue le généticien le radiologue, le chirurgien pédiatre, le pédopsychiatre et le psychologue. L'épidémiologie en France rapporte une naissance/4000 en 2017. Aux Etats-Unis, une prévalence estimée de 1 à 2%. Au Sénégal en 2004 la prévalence était de 2,4 cas/an. La pertinence de cette pathologie réside dans le diagnostic de l'anomalie en anténatal et surtout le souci majeur de faire le diagnostic le plus tôt possible avec une prise en charge multidisciplinaire, ce qui reste un défi dans notre contexte avec les moyens souvent limités. Notre étude s'est déroulée dans le service de chirurgie pédiatrique du centre hospitalier universitaire Aristide Le Dantec. Le service de chirurgie pédiatrique prend en charge tous les enfants de 0-15 ans issus de toutes les couches sociales et provenant des régions du Sénégal et même de la sous-région. L'objectif général était d'évaluer la prise en charge des anomalies du développement sexuel dans le service et plus précisément de déterminer les aspects épidémio-cliniques diagnostiques thérapeutiques et évolutifs des anomalies du développement sexuel. Nous avons mené ainsi une étude retrospective et descriptive allant du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2019. Nous avons inclus dans notre étude tous les enfants âgés de 0-15 ans ayant consulté pour anomalie du développement sexuel et ayant bénéficié d'une prise en charge chirurgicale. Nous avons enregistré 20 cas d'enfants sur une période de 4 ans soit une prévalence de 5cas/ an. Les anomalies DSD représentaient en fonction du génotype 13cas de DSD 46 XX et 7cas de DSD 46XY. L'âge moyen était de 4,75+/-0,25ans avec des extrêmes allant de 2 mois à 13 ans. Le diagnostic anténatal n'avait pas été fait, le sexe d'élevage féminin représentait la majorité à 65%. Nos patients provenaient de dakar et l'intérieur du pays à 50%. La notion de consanguinité a été retrouvée chez 12 patients dont 10, étaient de

2^{ème} degré. 10 patients avaient des bourrelets génitaux lisses donc de type féminin. A l'examen clinique 10 patients présentaient deux orifices et 9 patients avaient des gonades palpées en position inguinale. La classification stade II de PRADER était la plus retrouvée chez 12 patients. Le gène SRY était présent chez 6 patients. Le bilan hormonal était normal dans la majorité des cas, l'imagerie montrait des organes génitaux internes de type féminin chez 13 patients et de type masculin chez 07 patients. Le tissu gonadique à l'histologie était de type ovarien chez 13 patients et de type testiculaire chez 07 patients. Nous avons réalisé 13 génitoplasties féminisantes et 7 génitoplasties masculinisantes. L'infection du site opératoire et le lâchage des sutures étaient retrouvés chez 2 patients en post-opératoire après génitoplastie masculinisante et les synéchies cutanées, chez 7 patients, après génitoplastie féminisante. L'évolution était favorable sur un recul de 06 mois, dans la majorité des cas excepté 4 cas de micropénis observé après génitoplastie masculinisante.

A l'issue de ce travail nous formulons les recommandations suivantes.

Aux autorités sanitaires:

- Faciliter l'accès aux moyens d'explorations génétique, radiologique et biologique pour la recherche étiologique des anomalies du développement sexuel, afin que cela soit possible pour tout patient.

Aux professionnels de la santé

- Encourager la collaboration multidisciplinaire et le travail en équipe pour des résultats plus satisfaisants.
- Réaliser des sessions de formation continue afin d'avoir une mise à jour précise sur la pathologie.

A la population

- Informer la population, sur les anomalies du développement sexuel afin d'avoir un dépistage précoce.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Abbadi F

Pseudohermaphrodismes masculins à propos de 27 cas

[Thèse de médecine] : Université Sidi Mohamed Ben Abdellah de Fes :
2017 ; N° 360.

[2] Alaoui Y

Prise en charge des anomalies de la différenciation sexuelle à propos de 16 cas :

[Thèse de médecine] Université Sidi Mohamed Ben Abdellah de Fes :
2011; N° 87.

[3] Alizai N, Batchelor A, Thomas N, Liford R

Feminizing génitoplastie for congenital adrenal hyperplasia:

What happens at puberty?

J Urol 1999 ; 161 : 1588-1591.

[4] Amri F, Chouachi B, Fejji.S, Kharrat H, Nouri A

Hyperplasie congénitale des surrénales :

Aspects épidémiologiques et évolutifs à propos de 36 observations

[Thèse de médecine] Université Sidi Mohamed Ben Abdellah de Fes
1997 ; N° 5.

[5]Barchoux S, Linquette M

Généralités sur les états intersexués :

Encycl.Méd.Chir 2005 ; 10 : 1-1980.

[6] Berta P, Lobaccardo M, Medlej R

PCR analysis and sequency of SRY sex détermination gene in patients with bilateral congénital anorchia :

Clin Endocrynology 1959 ; 19 :1110-1120.

[7] Berta P, Poulat F

Généralités sur la détermination du sexe et du chromosome Y

Encycl.Méd.Chir 1991 ; 12 : 410-414.

[8] Birraux J, Mure P

Mise à jour de la série camerounaise, après la prise en charge de 20 cas de DSD :

Réunion du club francophone d'urologie pédiatrique

30 août-1 septembre 2018 à paris

Disponible sur le site www.sccpcameroun.com, consulté le 12/12/2020.

[9] Bouvatier C, David M

Centre de référence des maladies du développement sexuel :

Pédiatrie 2000 ; 20 : 144-145.

[10] Brown J,

A single-stage operative technique for castration vaginal construction and périneoplasty in transsexual England

Arch Sex Behav 1978 ; 7 :313.

[11] Campo C, Forest M, Perreti E

Cas familial de pseudohermaphrodisme masculin par déficit en 17-Cétoréductase :

Ann Endocrinol 1979 ; 40 : 545-546.

[12] Demède D, Gorduza D, Mouriquand P

Hypospadias.

Pédiatric, urology, saunders publisher 2001 ; 30 :120-125.

[13] Diouf W

Prise en charge chirurgicale des ambiguïtés sexuelles à l'unité de chirurgie pédiatrique de l'hôpital Aristide Le Dantec, à propos de 24 cas :

[Thèse de médecine] Université Cheikh Anta Diop de Dakar ; 2004 ; N°35.

[14] Ftouhi B

Les pseudohermaphrodismes masculins à propos d'une série de 29 cas :

[Thèse de médecine] Université de Rabat ; 1999 ; N° 19.

[15] Gehaeart J, Oesterling E

Approche de la chirurgie reconstructrice :

Enfant présentant les anomalies du développement sexuel

J.Paediatr 2000 ; 13 : 1079-1084.

[16] Hammou B

Prise en charge des anomalies congénitales génito-sexuelles dans le service d'urologie pédiatrique de l'hôpital canastel d'Oran.

[Thèse de médecine] Université d'Oran ; 2015 ; N° 64.

[17] Henslet W

Vaginal replacement in children and young adults:

J.Urol 1998; 159: 1035-1038.

[18] Hicham E

Actualité de prise en charge en matière de dysgénésie gonadique:

[Thèse de médecine] Université Sidi Mohamed Ben Abdellah de Fes ; 2011 ; N⁰ 57.

[19] Hicham I

Les ambiguïtés sexuelles à propos de 18 cas:

[Thèse de médecine] Université Sidi Mohamed Ben Abdellah de Fes ; 2000; N⁰ 19.

[20] HIND D

Hermaphrodisme vrai et dysgénésie gonadique mixte :

[Thèse de médecine] Université de Rabat ; 2000 ; N^o 345.

[21] Hutson D, Low Y

Rules for clinical diagnosis in babies with ambiguous genitalia :

J.Paediatr Child Health 2000 ; 6 : 406-413.

[22] Kon S, Terng P

The prepuce free flap: dissection feasibility study and clinical application of superthiinn new flap:

Plast Reconstr Surg 1998; 102: 1075.

[23] Kusk K, Kotecki, M, Wodja N

Incomplete masculinisation of XX subjects : Carrying the SRY gene chromosome

1999 ; 6 : 452-456.

[24] Lee P, Witchel S

.Génital surgery females with congénital adrenal hyperplasia the past five decades :

J Paediatr Endocrinol Metabol 1976 ; 15 : 1473-1477.

[25] Mallet D, Marby D

Le deficit en cytochrome P450 oxydo-réductase:une nouvelle forme d'hyperplasie congénitale des surrénales :

Biochimie endocrinienne et moléculaire 1999 ; 10 : 1470-1474.

[26] Minto C, Creighton S

Management intersex

BMJ 2001 ; 30 : 1264-1265.

[27] Mollard P, Viguier J

Chirurgie des ambiguïtés sexuelles, techniques indications et résultats :

Centre de référence des maladies du développement sexuel

Pédiatrie 2002 ; 10 : 154-155.

[28] Mouriquand P, Knight E, Philips J

Female hypospadias case report:

J Pediatr 1995; 30: 1738-1740.

[29] Rink A, Richard D, Yerkes C

Surgical management female genital anomalies and disorders of sexual:

Pediatric urology saunders, Elsevier 2001; 4: 6-7.

[30] Sallahi S

Les ambiguïtés sexuelles à propos de 18 cas :

[Thèse de médecine] Université de Rabat ; 2003 ; N° 413.

[31] Sekkatreda S

Troubles de réceptivité périphérique aux androgènes à propos de 4 cas :

[Thèse de médecine] Université Sidi Mohamed Ben Abdellah de Fes ; 2000; N°14.

[32] Smiti Y

Les anomalies de la différenciation sexuelle chez l'enfant :

Etude descriptive et analytique à propos de 79 cas

[Thèse de médecine] Université de Rabat ; 2016 ; N°71.

[33] Variations du développement sexuel

Lutter contre la stigmatisation et les excisions disponible sur le site <www.senat.fr> le 23 février 2017, consulté le 12/11/2020.

ICONOGRAPHIE

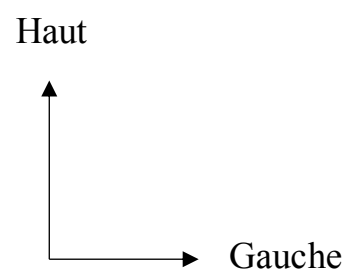


Figure 12 : anomalie du développement sexuel avec deux orifices, l'un urétral et le Second vaginal tous cathétérissables

[Service de chirurgie pédiatrique, centre hospitalier Aristide Le Dantec: Dr Njakou Wilson]

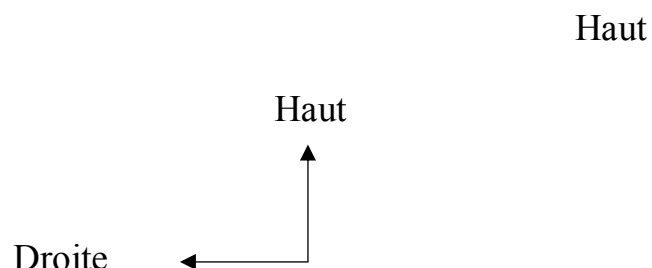


Figure 13: génitoplastie féminisante

[Service de chirurgie pédiatrique centre hospitalier Aristide LeDantec : Dr Njakou Wilson]



Figure 14: Mini laparotomie exploratrice montrant des organes génitaux internes de type féminin sur un phénotype masculin, avec des organes génitaux externes type masculin

[Service de chirurgie pédiatrique du centre hospitalier d'enfants Albert Royer:
Dr A.P Diawara]

ANNEXES

Fiche d'enquête

I-Etat civil

1-Nom :

2-Prénom :

3-Age :

4-Sexe d'élevage :

6-Profession du père/..... Tel :

7- Profession de la mère/.....

8- A- Personnel : a-syndrome trisomique

b- syndrome polymalformatif

-B-Familiaux : a- cas similaire 1-oui 2-non

b - consanguinité 1-oui 2-non

c-degré de consanguinité : 1-1^{er} degré

2-2^{eme} degré

3-3^{eme} degré

II-Examen clinique

9-Motif de consultation :

10- Examen uro-génital :

➤ Phénotype : 1-Masculin 2- Féminin

A- Bourgeon génital : 1-oui 2-non

B- Bourrelet : 1-lisse 2-strié

➤ Fusion postérieure 1-oui 2-non

➤ Méat urétral :

Hypospadias 1-oui 2-non

Si oui a-antérieur b-moyen c-postérieur

C-Gonades palpées

-Nombre :

-Position :.....

-Asymétrie :.....

-Sinus Uro-génital : 1/ OUI 2/Non

D-Nombre d'orifice :.....

E-stade pubertaire :.....

F-Autres malformations :.....

G-Sein :

-Gynécomastie : 1-oui 2-non

I-Classification de PRADER DSD :.....

II-Examens radiologiques

K-Echographie abdomino-pelvienne.....

.....

J-Génitographie :.....

.....

III-Examens biologiques

a-17 alpha hydroxy-progestérone

b- testostérone

c-progestérone

d-oestrogène

f-dihydrotestostérone

g-FSH

h-LH

i-Dihydroépiandrosterone

j-si autres préciser :

IV-Examen bactériologique :

➤ ECBU + AntibioGramme :.....

➤ Antibiothérapie curative :.....

V- Cytogénétique

a-Caryotype :.....

b-Gène SRY :.....

VI- Explorations :

a-Coelio-exploratrice :.....

.....

b-Laparotomie exploratrice :.....

.....

.....

VII- Biopsie gonadique :.....

.....

.....

VIII-Traitement :

a-Génitoplastie masculinisante :

-Urétroplastie en 1 temps :

MAGPI – ONLAY- DUPLAY-SNODGRASS-KOYANAGI

-Urétroplastie en 2 temps selon BRACKA

b-Génitoplastie féminisante :

-vaginoplastie selon fortunoff

-Vaginoplastie selon la technique de HENDREN et Crawford

IX- Soins post-opératoires : a-simples b-complicées

X- Complications :

1-fistules urétrales

2-lâchage des sutures

3-infection du site opératoire

4-génitoplastie incomplète

5-infection urinaire

6-rétention aigue d'urine sur sonde urinaire

XI- Evolution :

a-favorable après chirurgie

b-Reprise génitoplastie

Résumé

Introduction

Les anomalies du développement sexuel, correspondent aux atypies congénitales gonadiques chromosomiques et anatomiques liées au sexe. L'épidémiologie en France rapporte une naissance/4000. Au Sénégal en 2004 la prévalence était de 2,4 cas/an. Le but de notre étude était d'évaluer la prise en charge des anomalies du développement sexuel dans le service.

Patients et Méthodes : Il s'agit d'une étude retrospective et descriptive allant du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2019. Ont été inclus dans notre étude tous les enfants âgés de [0-15ans], ayant consulté pour anomalie du développement sexuel et ayant bénéficié d'une prise en charge chirurgicale.

Résultats : Nous avons enregistré 20 cas d'enfants sur une période de 4 ans soit une prévalence de 5cas/ an. Les anomalies DSD représentaient en fonction du génotype 13cas de DSD type 46 XX et 7cas de DSD type 46XY. L'âge moyen était de 4,75+/-0,25 ans avec des extrêmes, allant de 2 mois à 13 ans. Le diagnostic anténatal n'avait pas été posé. L'examen clinique au moment du diagnostic retrouvait deux orifices chez dix patients avec une classification stade II de PRADER qui était la plus retrouvée chez 12 patients. Le bilan hormonal était pour la plupart normal, l'imagerie montrait des organes génitaux internes de type féminin chez 13 patients et masculin chez 07 patients. Nous avons réalisé 13 génitoplasties féminisantes et 7 génitoplasties masculinisantes. L'évolution était favorable sur un recul de 06 mois.

Conclusion : les anomalies du développement sexuel sont fréquentes et nécessitent une prise en charge multidisciplinaire, qui reste un challenge dans notre contexte, avec des moyens souvent limités.

Mots clés: Prader, anomalies du développement sexuel, génitoplastie, résultats