

Troubles du développement sexuel chez l'enfant tunisien : 15 ans d'expérience d'un service d'endocrinologie pédiatrique

Essaddam. L ^(1,2), Jendoubi. J ^(1,2), Hrizi. H ^(1,2), Guedri. R ^(1,2), Fitouri. Z ^(1,2), Ben Becher. S ^(1,2)

⁽¹⁾ Service de pédiatrie, urgences et consultations-Hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis

⁽²⁾ Faculté de Médecine de Tunis-Université Tunis El Manar

RÉSUMÉ :

Les troubles de la différenciation sexuelle (TDS) chez l'enfant ont été peu étudiés en Tunisie. L'objectif de notre travail était de décrire les caractéristiques cliniques et les diagnostics étiologiques chez les enfants suivis pour TDS au service de pédiatrie urgences et consultations à l'hôpital Béchir Hamza. Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective examinant les dossiers de tous les patients diagnostiqués avec TDS à l'unité d'endocrinologie pédiatrique de l'hôpital d'enfants Béchir Hamza en Tunisie. Ce travail a intéressé une période de 15 ans (2020-2005).

Quarante-cinq cas ont été inclus dans l'étude. 19 patients avaient comme caryotype un « 46, XX DSD » et 20 avaient un « 46, XY DSD ». «Sex chromosome DSD» a été identifié chez six enfants. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 2,4 ans. Une consanguinité a été rapportée chez 16 patients (%35).

La circonstance de découverte la plus fréquente était des organes génitaux « ambigus », qui étaient présents chez 76 % des patients.

L'hyperplasie congénitale des surrénales était la cause sous-jacente la plus fréquente de 46, XX DSD (n = 15). Sept (16 %) enfants ont dû changer de sexe.

Des chirurgies correctives ont été réalisées chez vingt patients.

La prise en charge des enfants atteints de TDS nécessite une équipe multidisciplinaire pour le diagnostic, le traitement médical, chirurgical, le conseil génétique et l'accompagnement psychosocial de ces patients. Il est toujours nécessaire de former les équipes médicales et paramédicales et les étudiants en médecine pour un diagnostic précoce.

Mots clés : enfants ; troubles du développement sexuel ; Tunisie

ABSTRACT :

The aim of this study was to describe clinical characteristics and aetiological diagnosis in children with disorders of sex development (DSD) presenting to the emergency and consultations pediatric service of Béchir Hamza hospital.

This is a retrospective descriptive study reviewing the records of all patients diagnosed with DSD at the Paediatric Endocrine Unit in Tunisia Béchir Hamza children hospital. This work interested a period of 15 years (2020-2005).

Forty-five cases were included in the study. The investigations showed that 19 had "46, XX DSD" and 20 had "46, XY DSD". "Sex chromosome DSD" was identified in six. The mean age at the time of diagnosis was 2.4 years. Consanguinity was reported in 16 patients (%35).

The most common presenting symptom was "ambiguous" genitalia, which was present in 76 % of patients. Congenital adrenal hyperplasia was the most frequent underlying cause of 46, XX DSD (n=15). Six patients with 46, XY DSD had gonadal dysgenesis and all patients with sex chromosome DSD had mixed gonadal dysgenesis. Seven (16 %) children needed sex reassignment.

Corrective surgeries were performed in twenty patients.

Management of children with DSD requires a multidisciplinary team for the diagnosis, medical, surgical treatment, genetic counselling, and psychosocial support of these patients.

There is always a need to train health care workers and medical students for early diagnosis.

Keywords : children; disorders of sex development; Tunisia.

Corresponding author :

Dr Jihne Jendoubi :

E-mail: Jihne.jendoubi@yahoo.com

Introduction :

Les TDS sont des affections congénitales avec un développement atypique du sexe chromosomique, gonadique ou anatomique [1].

L'incidence de cette pathologie est estimée à 1:4500 à 1:5000 naissances vivantes [2]. Naître avec un TDS constitue une urgence médicale et psychologique qui nécessite une prise en charge par un expert [3].

La prise en charge de ces patients nécessite une équipe multidisciplinaire composée d'un endocrinologue pédiatre, d'un chirurgien, d'un radiologue, d'un pédopsychiatre et d'un généticien.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude s'intéressant aux TDS dans la population pédiatrique.

PATIENTS ET MÉTHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective de tous les cas de TDS qui se sont présentés entre l'âge néonatal et 18 ans au service de pédiatrie urgences et consultations de l'hôpital Béchir Hamza de 2005 à 2020. Nous avons inclus les patients avec un diagnostic clinique de TDS posé par le pédiatre endocrinologue et confirmé par la biochimie, les analyses génétiques et/ou l'histologie.

Les patients présentant des malformations congénitales telles que le syndrome de Turner, le syndrome de Klinefelter ou l'extrophie de la vessie ont été exclus.

A partir des dossiers, nous avons collectés les informations suivantes : les antécédents prénatals, la consanguinité, les cas familiaux similaires, l'âge de constatation du TDS, la présentation clinique, les résultats des investigations paracliniques, le sexe d'élevage et la prise en charge thérapeutique.

Le degré de virilisation externe a été évalué selon le score Prader pour le groupe 46, XX DSD, le score de masculinisation externe (EMS) a été utilisé pour les groupes 46, XY DSD et « sex chromosome DSD »

Les dosages biochimiques et hormonaux de l'axe gonadique hypothalamo-hypophysaire, y compris les gonadotrophines, la -17hydroxyprogestérone (-17OHP), la déhydroépiandrostendione (DHEA-S), l'androstènedione (A), la testostérone (T) et l'œstradiol (E2) ont été inclus dans la base des données. Le test de stimulation de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) (protocole court) a été effectué pour identifier le fonctionnement du tissu testiculaire lorsque cela était indiqué.

La T a été mesurée au départ et après 3 jours d'injections intramusculaires consécutives de l'hCG. La réponse T à l'hCG était normale si le niveau augmentait à plus de deux fois le niveau de la T de base ou au-dessus de la limite supérieure des niveaux T prépubères, selon l'âge du patient [4].

Le caryotype et les résultats de l'analyse par hybridation in situ en fluorescence (FISH) pour le gène SRY ont été également enregistrés.

Une échographie et/ou une imagerie par résonance magnétique ont été réalisées pour rechercher des structures müllériennes, des ovaires et des testi-

cules non descendus. Une laparoscopie et une gynétopographie ont été effectuées au besoin.

Les patients atteints de TDS ont été répartis en trois groupes génotypiques en fonction de leurs caryotypes : 46 XX DSD, 46, XY DSD et « sex chromosome DSD ».

L'orientation du diagnostic étiologique en fonction des données cliniques et paracliniques s'est appuyée sur les recommandations du Royaume-Uni pour l'évaluation des TDS [5].

Des études de biologie moléculaire ont été réalisées lorsque cela était possible. Les analyses de biologie moléculaire ont été réalisées à titre gracieux au laboratoire de biochimie-hormonologie de l'hôpital Robert Debré, au laboratoire d'hormonologie de l'hôpital Bicêtre et au laboratoire de biologie médicale multi site du CHU de Lyon.

Les données ont été saisies et analysées au moyen du logiciel SPSS version 26.

Nous avons conduit une étude descriptive avec le calcul des fréquences absolues pour les variables qualitatives et le calcul des moyennes pour les variables quantitatives.

Nous avons également conduit une étude analytique, en comparant des effectifs et des moyennes. Les tests statistiques suivants utilisés étaient :

- Le test exact bilatéral de Fisher et le test de khi deux pour la comparaison d'effectifs

- Le test non paramétrique de Mann et Whitney, le test Kruskal Wallis et le test T de Student pour la comparaison des moyennes.

Dans tous ces tests, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

Le comité d'éthique de l'hôpital d'enfants Béchir Hamza a donné son accord pour effectuer l'étude en février 2021.

RÉSULTATS :

Âge : l'âge au moment de la constatation des TDS parmi les 45 patients variait de la période néonatale à 15 ans. La majorité des enfants (69 %) étaient âgés de six mois et moins.

L'âge moyen était de 29 mois (29 mois pour le groupe 46, XX DSD, 38 mois pour le groupe 46, XY DSD et un mois pour le groupe « sex chromosome DSD »). L'âge médian de découverte de ce trouble était d'un mois pour les trois groupes TDS.

L'âge de constatation selon les tranches d'âge est représenté dans la figure 1.

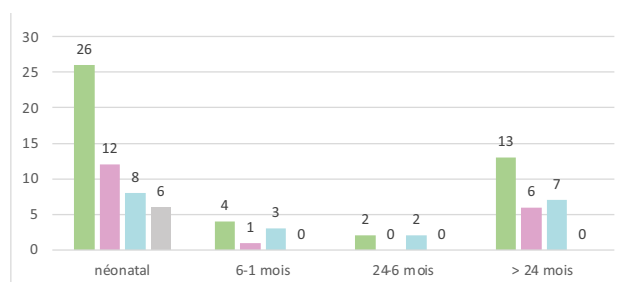


Figure 1 : Age de constatation des anomalies de la différenciation sexuelle

Circonstances de découverte : La circonstance de découverte la plus fréquente était des organes génitaux ambigus, présente chez 76) 34 %) patients. D'autres modes de révélation impliquant les organes génitaux externes (bourse vide et hernie inguinale bilatérale), la croissance (avance ou retard) et la puberté (retard pubertaire, aménorrhée) ont été notés (figure 2).

Les différentes circonstances de découverte sont représentées dans la figure 2.

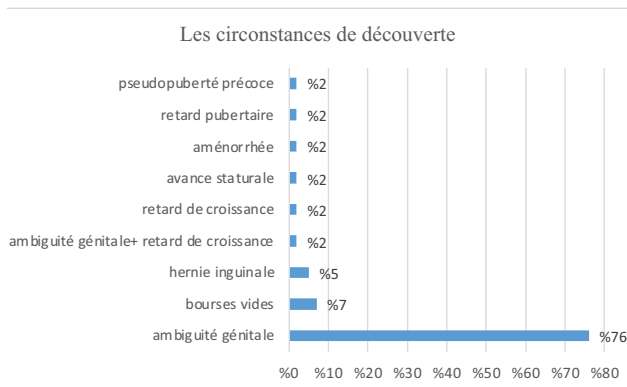


Figure 2 : Les circonstances de découverte des troubles de la différenciation sexuelle

Antécédents familiaux : À l'exception d'un enfant adopté, une consanguinité parentale a été rapportée chez 16 patients (11) (% 35 cas (58 %) dans le groupe 46, XX DSD et cinq cas dans le groupe 46, XY DSD).

Aucune différence significative n'a été notée lors de la comparaison du taux de consanguinité entre les groupes TDS ($p = 0,159$).

Des cas similaires dans la famille ont été retrouvés dans 12 cas (28 %) : il s'agissait d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) (n=4), d'organes génitaux ambigus (n=4), de cas d'insuffisance surrénalienne (n=2), changement de sexe (n=1) et masculinisation précoce (n=1).

Diagnostiques étiologiques : Parmi tous les patients, six avaient un diagnostic de dysgénésie gonadique mixte.

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) était le diagnostic étiologique chez 15 patients du groupe 46, XX DSD (13 avec un déficit en -21hydroxylase et trois avec un déficit en -11hydroxylase). Les quatre autres patients du même groupe avaient un TDS de cause non surrénalienne (deux frères et sœurs avaient un déficit en aromatase, un avait un DSD ovotesticulaire et un sans diagnostic étiologique jusqu'au là).

Parmi les 20 patients du groupe 46, XY DSD, sept avaient des troubles du développement gonadique (cinq avec dysgénésie gonadique partielle, un avec dysgénésie gonadique complète et un avec une régression gonadique). Les autres patients présentaient un défaut de biosynthèse des androgènes (n = 2) (déficit en -17hydroxystéroïde déshydrogénase et déficit en 5 alpha réductase), un défaut d'action

des androgènes (n = 1) et un déficit en 20-17 lyase, 17 hydroxylase (n = 1). Six cas n'ont pas de diagnostic étiologique et trois cas ont été suspectés d'avoir un défaut d'action des androgènes, mais ils font toujours l'objet d'investigations.

Investigations :

Tous les patients ont eu un caryotype. Vingt enfants avaient comme caryotype un 46 ; XY et 19 avaient un 46, XX. Il y avait six patients avec un caryotype en mosaïque.

Quarante-trois patients (96 %) ont eu une échographie abdomino-pelvienne.

Une hypertrophie surrénalienne a été notée chez trois enfants atteints d'HCS par déficit en -21hydroxylase (n = 2) et en -11bêta hydroxylase (n = 1). Une imagerie par résonance magnétique pelvienne a été réalisée dans six cas (%13), une génitographie a été réalisée dans 21 cas (%47) tandis que huit patients (%18) ont eu une laparoscopie dans le cadre des investigations radiologiques.

L'histologie des gonades a été réalisée pour quatre patients (deux patients avec dysgénésie testiculaire, un patient avec dysgénésie gonadique mixte et un avec DSD ovotesticulaire).

Nous avons eu l'opportunité d'avoir des résultats d'analyses génétiques chez dix patients (tableau I).

Tableau I : Résultats des études moléculaires

Groupe TDS	Diagnostic étiologique	Etude moléculaire
Patients 46, XX DSD n=19	HCS par déficit en 21 hydroxylase (n=2)	1/Homozygote pour la mutation R483w dans l'exon 10 du gène CYP21A2 2/Homozygote pour une large lésion du gène CYP21A2
	HCS par déficit en 11 bêta hydroxylase (n=1)	Homozygote pour une mutation du gène CYP11B1
	Déficit en aromatase (n=2)	1/Variant probablement pathogène NM0312262-CYP19A1 : C : 1123 C > T ou p Arg. 375 CYS à l'état homozygote 2/présence d'un variant probablement pathogène à l'état homozygote du gène CYP19A1 variant NM0312262- CYP19A1 : C : 1123 C > T +probablement porteur à l'état hétérozygote de 2 variantes du gène NR5A1 situés sur le même allèle les variantes NM- 0049595 (NR5A1) :C368 G>C et 0049595 NM _ (NR5A1) C 386 C > T
	HCS par déficit en 20-17 lyases, 17 alpha hydroxylase (n = 1)	Mutation pathogène de CYP17A1 hétérozygote NM_000102 c.230_206 del
Patient 46, XY DSD n=20	Dysgénésie gonadique (n=2)	1/Délétion d'un nucléotide hétérozygote de la séquence codante de NR5A1 entraînant un décalage du cadre de la lecture NM_004959 c.614delC Délétion jamais décrite
	Déficit en 5 alpha réductase (n=1)	2/Variant hétérozygote du gène NR5A1 NM_004959 c.251 G>A NM_000348.4 : c 619A > c Variant non décrit auparavant
	Insensibilité aux androgènes (n=1)	Variant probablement pathogène du gène AR à l'état hémizygotique NM_000044.4(AR) :c.2-2174A> G Variant non décrit auparavant

HCS : hyperplasie congénitale des surrénales

Sexe d'élevage : Vingt-quatre (%53) patients ont été élevés comme filles, tandis que (%47) 21) ont été élevés comme garçons et ceci selon la décision de l'équipe multidisciplinaire. Cette équipe a pris en compte le diagnostic supposé et a essayé de faire correspondre l'attribution du sexe au sexe chromosomique et gonadique du patient lorsque cela était

possible, tout en essayant d'anticiper le développement pubertaire et la fertilité ultérieurement. Après discussion, les parents ou le patient, lorsque cela était possible, ont pris la décision finale.

Sept patients (16 %) ont eu un changement du sexe suite au diagnostic final. Parmi ces patients, cinq ont eu un changement du sexe d'élevage du sexe féminin au sexe masculin tandis que deux ont eu un changement du sexe d'élevage du sexe masculin au sexe féminin.

Deux patients, dont le sexe était initialement indéterminé, ont été élevés comme garçons.

Deux changements du sexe d'élevage ont intéressés le groupe 46, XX, DSD, deux dans le groupe « sec chromosome DSD » et trois dans le groupe 46, DSD XY. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative lors de la comparaison du changement du sexe d'élevage selon le groupe DSD ($p = 0,404$). Parmi ceux réaffectés du sexe féminin au sexe masculin, les diagnostics comprenaient une dysgénésie testiculaire ($n = 3$) et une dysgénésie gonadique mixte ($n = 2$).

Ceux réaffectés du sexe masculin au sexe féminin comprenaient un patient avec CAH et un avec un déficit en aromatase.

Les deux patients diagnostiqués avec un déficit en aromatase ont été élevés comme garçon et fille (tableau II).

Tableau II : Sexe d'élevage selon le diagnostic étiologique

Classification génotypique	Diagnostic étiologique	N	Sexe d'élevage					
			M au F	M au M	F au M	F au F	I au M	I au F
	HCS par déficit en 21 OH	12	1	1	0	10	0	
	HCS par déficit en 11 OH	3	0	1	0	2	0	
	DSD ovotesticulaire	1	0	0	0	1	0	
	Déficit en aromatase	2	1	1	0	0	0	
46, XX DSD	Indéterminé	1	0	0	0	1	0	
	Dysgénésie gonadique partielle	5	5	5	5	5	5	
	Dysgénésie gonadique complète	1	0	0	0	1	0	
	Régression gonadique	5	0	0	2	2	0	
	Défaut de synthèse des androgènes	2	0	0	2	2	0	
	Défaut d'action des androgènes	1	0	0	1	1	0	
	Déficit en 17,20 lyases, 17 α hydroxylase	1	0	0	1	1	0	
46, XY DSD	Indéterminé	6	0	0	1	1	0	
	Suspicion de défaut d'action des androgènes	3	0	2	1	1	0	
Sex chromosome DSD	Dysgénésie gonadique mixte	6	0	2	0	0	2	

HCS : hyperplasie congénitale des surrénales OH : hydroxylase F : féminin

M : masculin I : indéterminé

Traitement : Tous les patients atteints d'HCS étaient sous hydrocortisone. Ceux qui avaient un déficit en -21hydroxylase de moins de deux ans prenaient de la fludrocortisone.

Tous les patients atteints d'HCS due à un déficit en -21hydroxylase ont subi une génitoplastie féminisante sauf un patient dont les parents ont décidé de garder leur enfant élevé comme garçon.

Un patient atteint d'HCS due à un déficit en 11-hydroxylase, élevé comme garçon, a subi une hystérectomie. Les autres patientes suivies pour le même déficit enzymatique ont eu une génitoplastie féminisante.

Le patient atteint d'un déficit en aromatase, élevé comme garçon, a subi une ovariectomie et une hystérectomie. Sa sœur a subi une génitoplastie féminisante.

Six patients avec 46, XY DSD ont reçu de la testostérone topique dans le cadre du traitement.

Tous les patients avec 46, XY DSD et « sex chromosome DSD » ont subi une chirurgie de masculinisation à l'exception de quatre patients (diagnostiqués avec HCS par déficit : en 20-17 lyase, 17 hydroxylase et en 5 réductase, insensibilité aux androgènes et dysgénésie testiculaire).

DISCUSSION :

Il existe peu de données publiées sur les TDS dans les pays en voie de développement, en particulier en Afrique du Nord. À notre connaissance, ce travail représente la première étude de patients atteints de TDS en Tunisie évaluant les caractéristiques cliniques et le diagnostic étiologique de TDS en utilisant le nouveau système de classification LWPES/ESPE.

Dans cette étude rétrospective, nous avons diagnostiqué 45 cas sur une période de 15 ans, dans une seule unité d'endocrinologie pédiatrique.

La prévalence des TDS dans la population générale tunisienne est inconnue.

Ainsi, nous devrions établir des registres dans notre pays, répertoriant les enfants nés avec des organes génitaux ambigus afin de mieux identifier l'incidence des TDS.

Dans le monde, il n'y a pas d'estimations claires du taux d'incidence des sujets présentant une « ambiguïté » génitale à la naissance, mais il a été estimé à environ 1 sur 500 [4 à 6] [500 5]. Ces données proviennent d'études publiées principalement dans les pays occidentaux dans lesquels les taux de consanguinité sont plus faibles.

Dans les pays où la prévalence de la consanguinité est plus élevée, l'incidence des organes génitaux ambigus a été estimée à 1 naissance vivante sur 2 500 en Arabie saoudite [1], [7 naissance vivante sur 2 000 3 en Égypte [8] et 3,1 naissances vivantes sur 1 000 en Turquie [9].

Il y avait une grande variation dans l'âge de constatation des TDS chez les patients atteints. Dans l'ensemble, la majorité des enfants (69 %) ont été identifiés tôt, avant l'âge de six mois. D'autres études ont également rapporté une constatation précoce de ces anomalies chez la plupart des patients (42 % dans une étude sud-africaine [10] et 95 % dans une étude kenyane [11]).

L'âge médian de constatation des TDS chez les patients de notre cohorte (un mois) était plus précoce par rapport aux séries Amolo (trois mois) [11] et Ganie (10 mois) [10].

Dans notre étude, le retard diagnostique dans 31 % des cas s'expliquait par la méconnaissance des soignants de ces troubles constituant un sujet tabou dans notre contexte socioculturel.

Sur la base de la classification recommandée pour les TDS par la Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) et la Société européenne d'endocrinologie pédiatrique (ESPE), l'étiologie la plus courante des TDS dans notre cohorte était le groupe 46, XY DSD (45 %). La deuxième étiologie la plus fréquente était le groupe 46, XX DSD (42 %) et seulement 13 % des patients appartenait au groupe « sex chromosome DSD ». Comparés à d'autres études, ces résultats sont similaires à ceux d'Amolo et al. [12], Erdoğan [13] et Mazen et al. [14] où le premier groupe TDS est le 46, XY DSD.

Nos conclusions contrastent avec celles d'Abdullah et al. [3] et Sap et al [15] où la majorité des patients appartenait au groupe 46, XX DSD (respectivement 57 % et 51,25 %).

Dans le groupe 46, XY DSD, le diagnostic étiologique le plus fréquent était la dysgénésie gonadique suivie des troubles de la synthèse ou de l'action des androgènes. De même, la dysgénésie gonadique était le premier diagnostic étiologique parmi le groupe 46, XY DSD dans des études menées au Cameroun, en Chine et en Indonésie [17-15]. En revanche, les troubles de la synthèse ou de l'action des androgènes étaient plus fréquents que les dysgénésies gonadiques dans plusieurs autres études [18,19,10,8,3].

Le principal diagnostic étiologique dans le groupe 46, XX DSD était l'HCS avec 15 cas (79 %). Les autres diagnostics établis étaient le déficit en aromatasase (10 %) et la DSD ovotesticulaire (5 %).

Comme dans notre étude, l'HCS représentait le principal diagnostic étiologique du groupe 46, XX DSD dans de nombreuses séries [18-8,15,3,2].

La DSD ovotesticulaire n'a été retenue que dans un cas dans notre étude, mais dans d'autres séries africaines ce diagnostic était fréquent [10,15].

Les anomalies numériques des chromosomes sexuels sont prépondérantes [15,20,10]. Nos résultats sont en contraste avec ceux de Şentürk Pihan et al. où le groupe « sex chromosome DSD » était représenté par un seul patient atteint de dysgénésie gonadique mixte [18].

La différence de prévalence des diagnostics étiologiques dans les séries étudiées pourrait être due à des taux variables de consanguinité et d'endogamie. De plus, même dans les populations à forte consanguinité, la prévalence des diagnostics étiologiques n'est pas la même. Cela suggère que d'autres facteurs sont impliqués. L'hypothèse selon laquelle les perturbateurs endocriniens et les facteurs épigénétiques seraient incriminés dans la genèse des TDS a été évoquée dans d'autres études [21,22]. Cependant, ces facteurs n'ont pas été étudiés dans notre contexte.

Le diagnostic génétique a été établi dans 10 cas (22 %). L'HCS avec déficit en α -17hydroxylase était

l'étiologie la plus fréquente parmi le groupe 46, XX DSD. Cependant, nous n'avons obtenu de confirmation par étude génétique que dans deux cas pour des raisons financières et non faisabilité en Tunisie depuis plusieurs années.

La mutation R483W trouvée à l'état homozygote dans notre étude a été décrite pour la première fois dans l'étude de Kharrat en [23] 2004. Conformément à notre cas, il s'agissait d'une mutation homozygote chez une fille atteinte d'HCS par déficit en α -17hydroxylase avec un syndrome de perte de sel. Un déficit en aromatasase a été identifié chez deux patients : un frère et une sœur. Les deux patients avaient un score de Prader à cinq. Ils étaient homozygotes pour un seul changement de base à BP 1123 (C+T) dans l'exon IX du gène CYP19. Cette mutation faux-sens a entraîné une substitution de la cystéine à l'arginine de l'acide aminé 375 dans la séquence d'acides aminés de la protéine aromatasase P450.

Dans une revue systématique de la littérature sur les déficits en aromatasase publiée en juillet 2020 [24], la mutation R375C n'a été rapportée que chez deux patients dans une étude américaine [25]. Une sœur et un frère étaient porteurs homozygotes de cette anomalie génétique. La sœur était suivie depuis sa naissance pour « ambiguïté » génitale. Le frère (46 XY) avait une avancée staturale avec des proportions squelettiques eunuchoïdes. Il souffrait également de macroorchidie.

Par ailleurs, nous avons retrouvé dans notre étude des mutations décrites pour la première fois et responsables d'une dysgénésie gonadique, d'un déficit en 5 réductase et d'une insensibilité aux androgènes. Nous avons besoin d'études génétiques complémentaires pour mieux cerner les mutations responsables de TDS en Tunisie.

CONCLUSIONS :

Les TDS ne constituent pas un diagnostic exceptionnel en Tunisie. Le groupe 46, XY DSD représente le diagnostic génotypique le plus fréquent dans notre série selon la classification LWPES/ESPE suivi du groupe 46, XX DSD et enfin le groupe « sex chromosome DSD ». L'HCS et la dysgénésie gonadique sont les étiologies les plus fréquentes dans notre étude.

La prise en charge des enfants atteints de TDS nécessite une équipe multidisciplinaire pour le diagnostic, le traitement médical, chirurgical, le conseil génétique et l'accompagnement psychosocial de ces patients. Dans un pays en voie de développement tel que le nôtre, il existe de nombreuses difficultés dans le diagnostic et la prise en charge en raison des conditions financières et socioculturelles. Par ailleurs, il est toujours nécessaire de former les équipes médicales et paramédicales et les étudiants en médecine pour assurer un diagnostic précoce de ces anomalies.

RÉFÉRENCES :

- [1] Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol.* 62 148:(3)2;2006.
- [2] Thyen U, Lanz K, Holterhus PM, Hiort O. Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. *Horm Res.* 203-195:(4)66;2006.
- [3] Abdullah MA, Saeed U, Abass A, Lubna K, Weam A, Ali AS, et al. Disorders of sex development among sudanese children: -5year experience of a pediatric endocrinology clinic. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 72 1065:(11)25;2012.
- [4] S I Ismail 1, I A Mazen. A study of gender outcome of Egyptian patients with 46,XY disorder of sex development. *Sex Dev.* 2010 Sep; -4)4 91-285:(5).
- [5] Ahmed SF, Achermann J, Alderson J, Crouch NS, Elford S, Hughes IA, et al. Society for endocrinology UK guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (revised 2021). *Clin Endocrinol.* 40 818:(6)95;2021.
- [6] Sax How common is Intersex? A response to anne fausto sterling. *J Sex Res.* 8 174:(3)39;2002.
- [7] Abdullah MA, Katugampola M, Al Habib S, Al Jurayyan N, Al Samarrai A, Al Nuaim A, et al. Ambiguous genitalia: medical, socio-cultural and religious factors affecting management in Saudi Arabia. *Ann Trop Paediatr.* 8-343:(4)11;1991.
- [8] Mazen I, Hiort O, Bassiouny R, El Gammal M. Differential diagnosis of disorders of sex development in Egypt. *Horm Res.* 23 118:(2)70;2008.
- [9] Aydin BK, Saka N, Bas F, Bas EK, Coban A, Yildirim S, et al. Frequency of ambiguous genitalia in 14,177 newborns in Turkey. *J Endocr Soc.* 95 1185:(6)3;2019
- [10] Ganie Y, Aldous C, Balakrishna Y, Wiersma R. Disorders of sex development in children in kwazulu-natal durban south africa: -20year experience in a tertiary centre. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 8 11:(1)30;2017.
- [11] Amolo P, Laigong P, Omar A, Drop S. Etiology and clinical presentation of disorders of sex development in Kenyan children and adolescents. *Int J Endocrinol.* 2019:2985347;2019.
- [12] Wang C, Tian Q. The investigation of quality of life in 87 chinese patients with disorders of sex development. *Biomed Res Int.* 2015:342420;2015.
- [13] Erdoğan S, Kara C, Uçaktürk A, Aydın M. Etiological classification and clinical assessment of children and adolescents with disorders of sex development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 83-77:(2)3;2011.
- [14] Mazen I, Mekawy M, Kamel A, Essawi M, Hassan H, Abdel Hamid M, et al. Advances in genomic diagnosis of a large cohort of Egyptian patients with disorders of sex development. *Am J Med Genet A.* 77 1666:(6)185;2021.
- [15] ap SU, Mbono Betoko R, Etoa Etoga M, Mure PY, Morel Y, Dahoun S, et al. Observational study of disorders of sex development in Yaounde, Cameroon. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 23 417:(3)33;2020
- [16] Zhu D, Hu L, Wan X, Li H, You Q, Gao L, et al. Quality of life evaluation in juveniles with disorders of sexual development. *Pediatr Surg Int.* 23 1119:(11)28;2012.
- [17] Ediati A, Verrips GW, Juniarto AZ, Faradz SH, Drop LS, Dessens AB. Quality of life in late-treated patients with disorders of sex development: insights for patient-centered care. *Front Pediatr.* 6:434;2019
- [18] Şentürk Pılan B, Özbaran B, Çelik D, Özcan T, Özen S, Gökşen D, et al. Quality of life and psychological well-being in children and adolescents with disorders of sex development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 33-23:(1)13;2021.
- [19] Al Jurayyan NA, Al Issa SD, Al Nemri AM, Al Otaibi HM, Babiker AM. The spectrum of 46XY disorders of sex development in a University centre in Saudi Arabia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 7-1123:(10-9)28;2015.
- [20] Mazen IM, Mekawy MK, Ibrahim HM, Kamel AK, Hamza RT, Elaidy AA. Clinical and cytogenetic study of egyptian patients with sex chromosome disorders of sex development. *Sex Dev.* 7 211:(5)12;2018.
- [21] Fabre VR, Habert R, Livera G. Effects of endocrine disruptors on the human fetal testis. *Ann Endocrinol.* 7-54:(2)75;2014.
- [22] Ho SM, Cheong A, Adgent MA, Veevers J, Suen AA, Tam NC, et al. Environmental factors, epigenetics, and developmental origin of reproductive disorders. *Reprod Toxicol.* 104-68:85;2017.
- [23] Kharrat M, Tardy V, M'Rad R, Maazoul F, Jemaa LB, Refai M, et al. Molecular genetic analysis of tunisian patients with a classic form of -21hydroxylase deficiency: identification of four novel mutations and high prevalence of Q318X mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 7 368:(1)89;2004
- [24] Fan L, Zhang B, Li L, Gong C. Aromatase deficiency: a case series of 46, XX Chinese children and a systematic review of the literature. *Clin Endocrinol.* 95 687:(6)93;2020.
- [25] Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 98 3689:(12)80;1995.