



HAL
open science

Deux cas de dysgénésies gonadiques 46, XY, à propos d'une famille atteinte d'une duplication du locus DAX1 (NROB1) : quelle orientation sexuelle choisir ?

Caroline Devos

► To cite this version:

Caroline Devos. Deux cas de dysgénésies gonadiques 46, XY, à propos d'une famille atteinte d'une duplication du locus DAX1 (NROB1) : quelle orientation sexuelle choisir ?. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01165132

HAL Id: dumas-01165132

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01165132>

Submitted on 18 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE DE NICE

THESE

Pour l'obtention du

Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le 7 février 2014 par

Caroline DEVOS

née le 7 juin 1984 à Creil (Oise)

DEUX CAS DE DYSGENESIES GONADIQUES 46,XY, A PROPOS D'UNE FAMILLE

ATTEINTE D'UNE DUPLICATION DU LOCUS *DAX1* (*NROB1*)

QUELLE ORIENTATION SEXUELLE CHOISIR ?

Membres du Jury

Président du Jury :

Monsieur le Professeur Etienne BERARD

Directrice de Thèse :

Madame le Docteur Kathy WAGNER-MAHLER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Marc ALBERTINI

Monsieur le Professeur Yves MOREL

Monsieur le Docteur Jean-Yves KURZENNE

Membre invité supplémentaire :

Madame le Docteur Houda KARMOUS-BENAILLY

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er septembre 2013** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

M. BAQUÉ Patrick

Assesseurs

M. BOILEAU Pascal
M. HÉBUTERNE Xavier
M. LEVRAUT Jacques

Conservateur de la bibliothèque

M. SCALABRE Grégory

Chef des services administratifs

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIÈRE Françoise
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
M. DAR COURT Guy
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DOLISI Claude
M. FREYCHET Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. HAR TER Michel
M. INGLES AKIS Jean-André
M. LALANNE Claude-Michel

M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAPALUS Philippe
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE BAS Pierre
M. LE FICHOUX Yves
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. OLLIER Amédée
M. ORTONNE Jean-Paul
M. SCHNEIDER Maurice
M. SERRES Jean-Jacques
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
M. EMILIOZZI Roméo
M. GASTAUD Marcel
M. GIRARD-PIPAU Fernand
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	CAMOUS Jean-Pierre	Thérapeutique (48.04)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DELLAMONICA Pierre	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FRANCO Alain	Gériatrie et Biologie du vieillissement (53.01)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
Mme	LEBRETON Élisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)

M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
----	-----------------------	-------------------

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M. BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M. DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme DONZEAU Michèle	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M. FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M. FRANKEN Philippe	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mlle LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M. PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mlle PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M. TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M. TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. DIOMANDE Mohenou Isidore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
M. MAKRIS Démosthènes	Pneumologie
M. PITTET Jean-François	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme POURRAT Isabelle	Médecine Générale

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CHATTI Kaouthar	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M. PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M. BERTRAND François	Médecine Interne
M. BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M. CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAGNÉ Jacques	Biophysique
M. QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury de cette thèse

A Monsieur le Professeur Bérard,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver l'expression de ma profonde reconnaissance. Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et vous prie de recevoir l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Albertini,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Vos connaissances ont toujours suscité mon admiration. Soyez assuré de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Morel,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de siéger parmi ce jury de thèse. Je vous en remercie profondément et vous exprime toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Kurzenne,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur et le plaisir de m'aider et juger ce travail. Votre disponibilité et votre patience ont été un grand soutien pour moi, surtout pour la réalisation finale de cette thèse. Merci de m'avoir accordé de votre temps si précieux. Soyez assurée de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Karmous-Benailly,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger parmi ce jury de thèse. Veuillez trouver l'expression de ma profonde reconnaissance. Merci pour votre disponibilité et votre patience qui ont été un grand soutien pour moi au cours de la réalisation de cette thèse. Recevez ici le témoignage de ma gratitude.

A Madame le Docteur Wagner-Mahler,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur et le plaisir de m'aider et juger ce travail. Avoir été votre interne a été pour moi très enrichissant et un réel plaisir. Votre professionnalisme, votre disponibilité et votre patience ont été un grand soutien pour moi au cours de la réalisation de cette thèse. Merci pour tout ce temps, que vous m'avez accordé, au cours de ces derniers mois. Votre dévouement et votre rigueur sont un exemple pour moi. Soyez assurée de mon profond respect et de ma reconnaissance. Merci également de votre compréhension et de votre soutien, au cours des difficultés rencontrées dans ma vie personnelle.

A ma famille.

A mes parents,

Je vous remercie de tout cœur, pour votre soutien et votre patience. Sachez toute l'admiration et l'amour que je vous porte. Merci maman de ta présence, si précieuse, au cours de ces derniers mois, difficiles. Papa, malgré tes déplacements, tu es toujours disponible pour moi.

A mon petit coco, mon petit frère chéri,

J'ai beaucoup d'amour pour toi, j'espère qu'un jour tu décideras enfin à habiter près de chez nous !

A mes grands-parents,

Merci de votre présence, merci d'avoir fait le déplacement, alors que je sais mamie que tu n'aimes pas voyager. Vous me faites un immense plaisir. J'ai beaucoup d'amour et de respect pour vous. Vous me manquez.

A ma marraine,

Tu m'as toujours soutenue, j'ai beaucoup d'affection pour toi. Je sais la peine que tu as eu de me voir partir. Merci d'être disponible pour moi.

A Pierre-Marie, mon cousin,

Merci pour toutes les heures, passées devant l'ordinateur!! Merci de ta patience, je pense que tu n'oublieras pas le tableau 5, qui t'a donné tant de difficultés !! Merci pour la mise en page de cette thèse.

A mes cousines (Sarah, Margaux et Alice) et cousin (Lucas)

A mes oncles (Fabrice, Gérald) et mes tantes (Josiane, Christine, Valérie, Martine (Merci beaucoup pour ta relecture rapide))

A mon parrain

A ma filleule, Lina et Mathéo son frère.

A Franck,

Nos chemins se sont éloignés et nous avons repris notre liberté. Sache que je serai toujours présente pour toi et que je garde toujours beaucoup d'affection à ton égard.

A Ingrid et Jérôme,

Vous avez toujours été présents pour moi .Après la thèse, je viens passer quelques jours chez vous près de Nancy !!

A toute l'équipe de Fréjus,

La première année de mon internat restera gravée à jamais. Même si mes choix de carrière se sont modifiés, je n'arrive pas à vous oublier. Merci à Anne-Laure, Farid, Estelle, Abdel et Michel de m'avoir enseigné leurs connaissances. A toutes les infirmières et auxiliaires, je sais que vous aimez bien me voir arriver en garde !!

A Christian Petit,

Merci, de m'avoir fait découvrir un autre versant de la pédiatrie. Merci de votre confiance.

A Florence, Joëlle, Hadjer, Cécile, Ivan et Valérie,

Merci de m'avoir soutenue, pendant la réalisation de cette thèse. Merci de la confiance que vous m'accordez. C'est vraiment un réel bonheur de travailler avec vous.

A Marie-Claire,

Vous êtes un exemple pour moi. Votre gentillesse, votre droiture, votre disponibilité, et vos connaissances sont toutes les qualités que j'admire chez vous. Merci pour votre enseignement si précieux. Vous succédez au sein de l'équipe, ne va pas être une « tache » facile !! J'appréhende et regrette énormément votre départ, très proche et bien mérité à la retraite.

A toutes les internes de pédiatrie,

A tous les chefs de pédiatries,

Et à tous ceux que j'oublie !!!

Abréviations

DSD:	Disorders of Sexual Development
ADS:	Anomalie de la Différenciation Sexuelle
DAX1:	Dosage-sensitive sex reversal (DSS), Adrenal hypoplasia congenita (AHC), critical region on the X chromosome gene-1
DSS:	Dosage-Sensitive Sex reversal
AHC:	Adrenal Hypoplasia Congenita
NROB1:	Nuclear Receptor sub-family 0, group B, member1
SRY:	Sex determining Region Y-gene
WT1:	Wilms Tumor 1
SOX9:	<i>SRY homeobox like gene 9</i>
SF1:	Steroidogenic Factor 1
AMH:	Anti-Mullerian Hormone
MIS:	Mullerian-Inhibing Substance
DMRT1:	Double sex and Mab-3 Related Transcription factor 1
DHH:	Desert HedgeHog
GKD:	Glycérol Kinase Deficiency
DMD:	Duchenne Muscular Dystrophy
MAGE:	Melanoma Antigen Gene Family
LH:	Luteining Hormone
FSH:	Hormone FolliculoStimulante
HCG:	Hormone Chorionique Gonadotrope
Kb:	Kilobase
Mb:	Mégabase

Sommaire

I.	Introduction.....	15
II.	Généralités.....	17
A.	Les troubles du développement sexuel 46,XY DSD (selon la classification de consensus Chicago 2005).....	17
1.	Gènes du déterminisme sexuel et mécanisme de la différenciation de la gonade primitive.....	17
a)	Rôle de SRY et autres gènes: (Figure 1 et 2).....	18
b)	Différenciation testiculaire: (Figure 3 et 4).....	23
2.	Développement sexuel et du genre :.....	26
a)	Sexe anatomique:.....	26
b)	Genre Psychosocial :.....	28
B.	<i>DAX 1</i> (gène <i>NROB1</i>).....	32
1.	Description de <i>DAX1</i>	32
2.	Anomalies de <i>DAX1</i>	37
III.	Description des cas.....	38
A.	Arbre généalogique.....	38
B.	Description des cas.....	39
1.	Antécédents familiaux.....	39
2.	Anne notre premier cas (V.8).....	41
3.	Léa/Léo (VI.2).....	51
IV.	Discussion.....	58
A.	Description des cas publiés documentés analogues sur le plan génétique.....	58
B.	Variabilité phénotypique.....	63
C.	Choix de l'orientation sexuelle.....	67
D.	Conseil génétique.....	70

E. Aspects psychosociaux et médico-légaux	71
V. Conclusion.....	75
VI. Bibliographie.....	76
VII. Résumé	80
VIII. Serment d'Hippocrate.....	82

Table des illustrations

Tableaux

Tableau 1 - Classification de Chicago (2005)	16
Tableau 2 - Tableau des dosages hormonaux de base d'Anne (V.8).....	42
Tableau 3 - Dosages hormonaux dynamiques d'Anne (V.8)	45
Tableau 4 - Dosages hormonaux précoces de Léo (VI.2)	53
Tableau 5 - Revue de la littérature : duplication du locus <i>DAX1</i> de petite taille.....	60

Figures

Figure 1 – facteurs génétiques et hormonaux contrôlant la différenciation sexuelle (Morel.2006)	17
Figure 2 - Récapitulatif du contrôle génétique des étapes de la différenciation sexuelle (schéma de G. Furelaud et N. Devos) http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/sexegene/3genes.htm	22
Figure 3 - Migration des cellules germinales chez les Mammifères.au début de l'organogenèse, en coupe transversale.	24
Figure 4 - Développement de la crête génitale. (Schéma du dossier mise en place de l'appareil génitale de G. Furebaud et N Devos).....	24
Figure 5 - Score de masculinisation. (Schéma reconstitué : K.Wagner-Mahler).....	27
Figure 6 - Localisation des gènes <i>DAX1</i> , <i>GKD</i> et <i>DMD</i> et des régions critiques DSS et AHC en Xp (Zanaria et al.1994)	32
Figure 7 - Description de la protéine <i>DAX1</i> (Ludbrock.2004)	33
Figure 8 – Rôle de <i>DAX1</i> dans le déterminisme sexuel (Ludbrock.2004).....	34

Figure 9 - Génito-cystographie d'Anne (V.8).....	44
Figure 10 –Photo des organes génitaux externes à 7 mois d'Anne (V.8).....	49
Figure 11 –Photo de la gonadectomie bilatérale d'Anne (V.8).....	50
Figure 12 –Photo post-opératoire de la génitoplastie féminisante d'Anne (V.8)	50
Figure 13 - La CGHarray montre une duplication de la région Xp21.2 (Léo (VI.2)) ..	55
Figure 14 – Photo 1 des organes génitaux externes de Léo (VI.2).....	57
Figure 15 – Photo 2 des organes génitaux externes de Léo (VI.2).....	57
Figure 16 - Comparaison de la duplication du locus NROB1 chez notre patient avec ceux précédemment rapportés (Barbaro.2012)	62

I. Introduction

Les troubles du développement sexuels autrefois qualifiés d'hermaphrodisme, d'ambiguïté sexuelle ou encore d'inter-sexe ont changé d'appellation suite aux avancements médico-psycho-sociaux et la pression de groupes de sujets atteints aux Etats-Unis. C'est désormais la désignation anglo-saxonne qui prévaut « *Disorders of Sexual Development* » (DSD) ou française « *Anomalie de la Différenciation Sexuelle* » (ADS) depuis la nouvelle classification de Chicago établie en 2005. (tableau 1)(1–4)

Ces anomalies du développement sexuel 46,XY sont rares dans la population générale, la prévalence est mal connue, estimée à 1/20000, (5) l'étiologie n'est retrouvée actuellement que dans environ 50% des cas. (1,3,6).

Nous nous sommes intéressés à un trouble précoce du déterminisme sexuel lié à une duplication du locus *DAX1* (gène *NROB1*), anomalie rare et mal connue qui provoque un trouble du développement sexuel masculin de la différenciation testiculaire, mis en évidence dès 1994, provoquant des dysgénésies testiculaires avec réversion sexuelle complète ou hypomasculinisation à des degrés variables (7). Nous décrivons une famille (6 générations) dont plusieurs membres sont atteints et dont nous avons été amenés à prendre en charge deux cas. L'expression phénotypique est variable au sein de cette même famille, porteuse de la même duplication du locus *DAX1* (*NROB1*), et sous bien des aspects peu similaire aux cas comparables, jusque-là décrits dans la littérature.

La prise en charge de ces enfants et leur famille pose les questions difficiles en présence d'un cas de 46,XY DSD, de l'orientation sexuelle, des attitudes thérapeutiques à adopter et du conseil génétique à donner dans notre société actuelle.

Sex chromosome DSD	46,XY DSD	46,XX DSD
45,X (Turner syndrome and variants)	Disorders of gonadal (testicular) development	Disorders of gonadal (ovarian) development
47,XXY (Klinefelter syndrome and variants)	Complete gonadal dysgenesis (Swyer syndrome)	Ovotesticular DSD
45,X/46,XY (mixed gonadal dysgenesis, ovotesticular DSD)	Partial gonadal dysgenesis	Testicular DSD (SRY+, dup SOX9)
46,XX/46,XY (chimeric, ovotesticular DSD)	Gonadal regression Ovotesticular DSD	Gonadal dysgenesis
	Disorders in androgen synthesis or action	Androgen excess
	Androgen biosynthesis defect (17-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency, 5 α -reductase deficiency)	Fetal (21- or 11-hydroxylase deficiency)
	Defect in androgen action (CAIS, PAIS)	Fetoplacental (aromatase deficiency, POR)
	LH receptor defects (Leydig cell hypoplasia)	Maternal (luteoma, exogenous)
	Disorders of AMH and AMH receptor (persistent müllerian duct syndrome)	
	Other (severe hypospadias, cloacalexstrophy)	Other (cloacalexstrophy, MURCS)

Tableau 1 - Classification de Chicago (2005)

II. Généralités

A. Les troubles du développement sexuel 46,XY DSD (selon la classification de consensus Chicago 2005)

1. Gènes du déterminisme sexuel et mécanisme de la différenciation de la gonade primitive

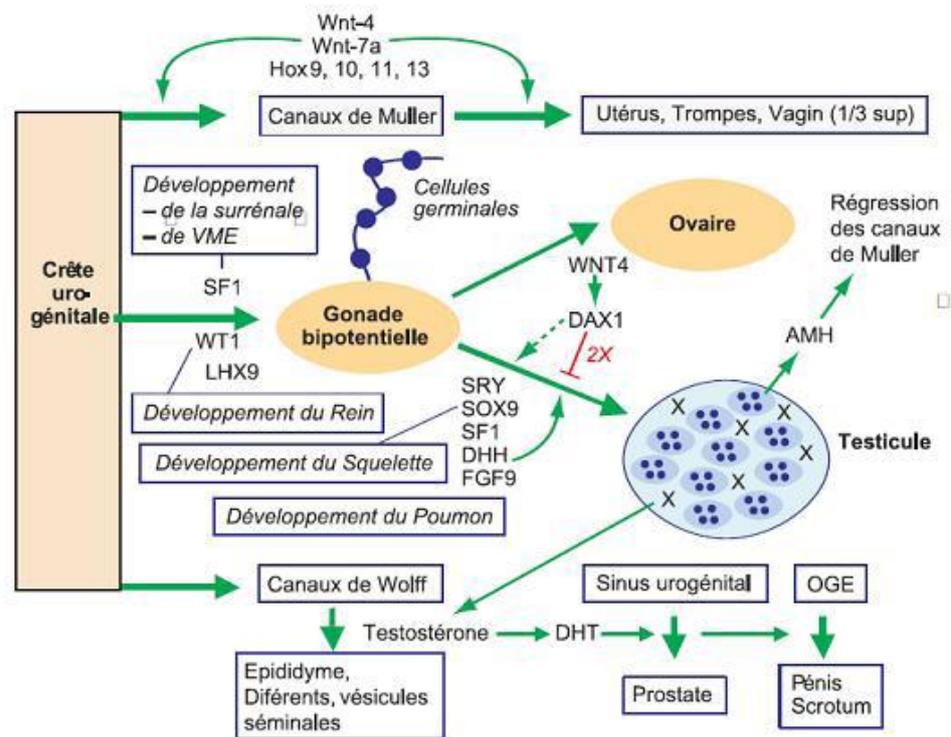


Figure 1 – facteurs génétiques et hormonaux contrôlant la différenciation sexuelle (Morel.2006)

a) Rôle de SRY et autres gènes: (Figure 1 et 2)

Gène SRY (*Sex determining Region Y-gene*): localisé sur le bras court du chromosome Y, mesure 35 kb, sa présence et l'expression de ce **gène est indispensable à la différenciation sexuelle masculine normale**. L'expression du gène *SRY* coïncide avec la période du déterminisme sexuel. Il ne s'exprime que dans les crêtes génitales, au niveau des cellules de soutien. Ces cellules se différencient alors en cellules de Sertoli, dans les cordons testiculaires. Dans le même temps, d'autres cellules sont induites par ces cellules de Sertoli pour former les cellules de Leydig dans le mésenchyme qui se développent entre les cordons testiculaires. Les hormones stéroïdes sont ensuite synthétisées dans les cellules de Leydig pour continuer la différenciation des organes génitaux mâles, internes et externes, alors que la synthèse de l'AMH par les cellules de Sertoli permet la régression des canaux de Müller. L'implication clinique du gène *SRY* dans la masculinisation a été démontrée par plusieurs observations et expériences animales: (8–12). De nombreuses mutations de *SRY* ont été décrites, qui rendent compte de 15-20% des dysgénésies gonadiques pures. (6)

- Une mutation ou délétion dans ce gène, conduit à une féminisation de l'embryon XY, des souris de caryotype XX, ayant reçu une copie du gène *Sry* par transgénèse sont masculinisées. (9)
- Le gène *SRY* ne s'exprime que dans les crêtes génitales, au niveau des cellules de soutien. Ces cellules se différencient alors en cellules de Sertoli, dans les cordons testiculaires.

SRY a une expression très éphémère : son expression dans les cellules pré-Sertoli du testicule embryonnaire n'est détectable que pendant une période très courte. Il agit comme interrupteur activant une cascade et en particulier l'expression du gène *SOX9*. (10,13)

Gène *WT1* (*Wilms Tumor 1*): localisé sur le bras long du chromosome 11, mesure 50Kb. Il est exprimé dans les crêtes urogénitales, les cellules du mésonéphros, les cellules de Sertoli et folliculaires. Ce gène est indispensable à la morphogénèse du système urinaire et génital, **c'est un régulateur de la transcription du *SRY***. Il a été isolé chez des patients souffrant d'une tumeur rénale de Wilms. La mutation avec perte de fonction d'une seule copie du gène *WT1* entrave également la gonadogénèse avec troubles de la différenciation testiculaire aboutissant à des ambiguïtés sexuelles ou à des réversions sexuelles complètes chez les individus 46,XY. (12,14)

Gène *SOX 9* (*SRY homeobox like gene 9*): localisé sur le bras long du chromosome 17 code, pour une protéine composée de 509 acides aminés. Il est ainsi dénommé en raison d'une grande analogie de structure avec le gène *SRY* (environ 71% de la séquence). Le gène *SOX9* est exprimé dans les crêtes génitales des deux sexes et dans les cellules de Sertoli du testicule embryonnaire activé probablement par l'expression de *SRY*. **Ce gène est déterminant dans la différenciation testiculaire et dans l'activation du gène de l'AMH**. La mutation avec perte de fonction d'une seule copie de *SOX9* aboutit à une réversion sexuelle chez les individus 46,XY. Il est également impliqué dans la différenciation osseuse et cartilagineuse. (8,10,12,13)

Gène SF1 (*Steroidogenic Factor 1*): localisé sur le bras long du chromosome 9, est présent précocement au cours du développement chez le fœtus. C'est un récepteur de la superfamille 5 des récepteurs nucléaires orphelins du groupe A (NR5A1) mis en évidence en 1992. **Il régule la transcription d'un grand nombre de gènes codant pour des enzymes impliquées dans la stéroïdogénese des tissus surrénaliens et gonadiques.** *SF1* régule également des gènes de production des hormones hypophysaires. Il est exprimé dans les crêtes génitales des deux sexes. (11,12,15)

Gène AMH (*Anti-Mullerian Hormone*), aussi appelé *MIS* (Mullerian-Inhibing Substance) localisé sur le bras court du chromosome 19, est exprimé dans les cellules de Sertoli. **Il est responsable de la régression des canaux de Müller.** Chez l'homme, le facteur *SF1* régule la transcription de l'*AMH* mais *SF1* n'agit pas seul, il fait partie d'un complexe de plusieurs facteurs de transcription associant *SOX9* et *DAX1*. De plus l'une des isoformes protéiques du gène *WT1* agit en synergie avec le gène *SF1* pour activer la transcription du gène *AMH*. (12)

DMRT1 (*Double sex and Mab-3 Related Transcription factor1*) localisé sur le bras court du chromosome 9, joue un rôle dans la détermination sexuelle. Une délétion de ce gène entraîne une réversion sexuelle. C'est également un gène suppresseur de tumeur impliqué dans le cancer des cellules testiculaires. (16,17)

Autres gènes : de nombreux autres gènes ont été identifiés parmi lesquels on peut citer:

- *FGF9* : ce gène, qui joue un rôle important dans le développement osseux et pulmonaire, jouerait également un rôle dans la prolifération des cellules mésenchymateuses, dans la migration et leur différenciation en cellules de Sertoli. Il intervient certainement dans une boucle d'autorégulation de *SOX9*.
(13)
- *DRMT1* et 2, *PGDS* (ProstaGlandine D2 Synthase), *DHH* (Desert HedgeHog)
(12,13)

Gène *DAX1* (*Dosage-sensitive sex reversal, Adrenal hypoplasia congenita, critical region on the X chromosome gene-1*): localisé sur le bras court du chromosome Xp21, de taille 160 Kb est exprimé dans les crêtes génitales. **Il a une action « anti-testiculaire »** dont le mécanisme et la structure seront détaillés ultérieurement.
(18,19)

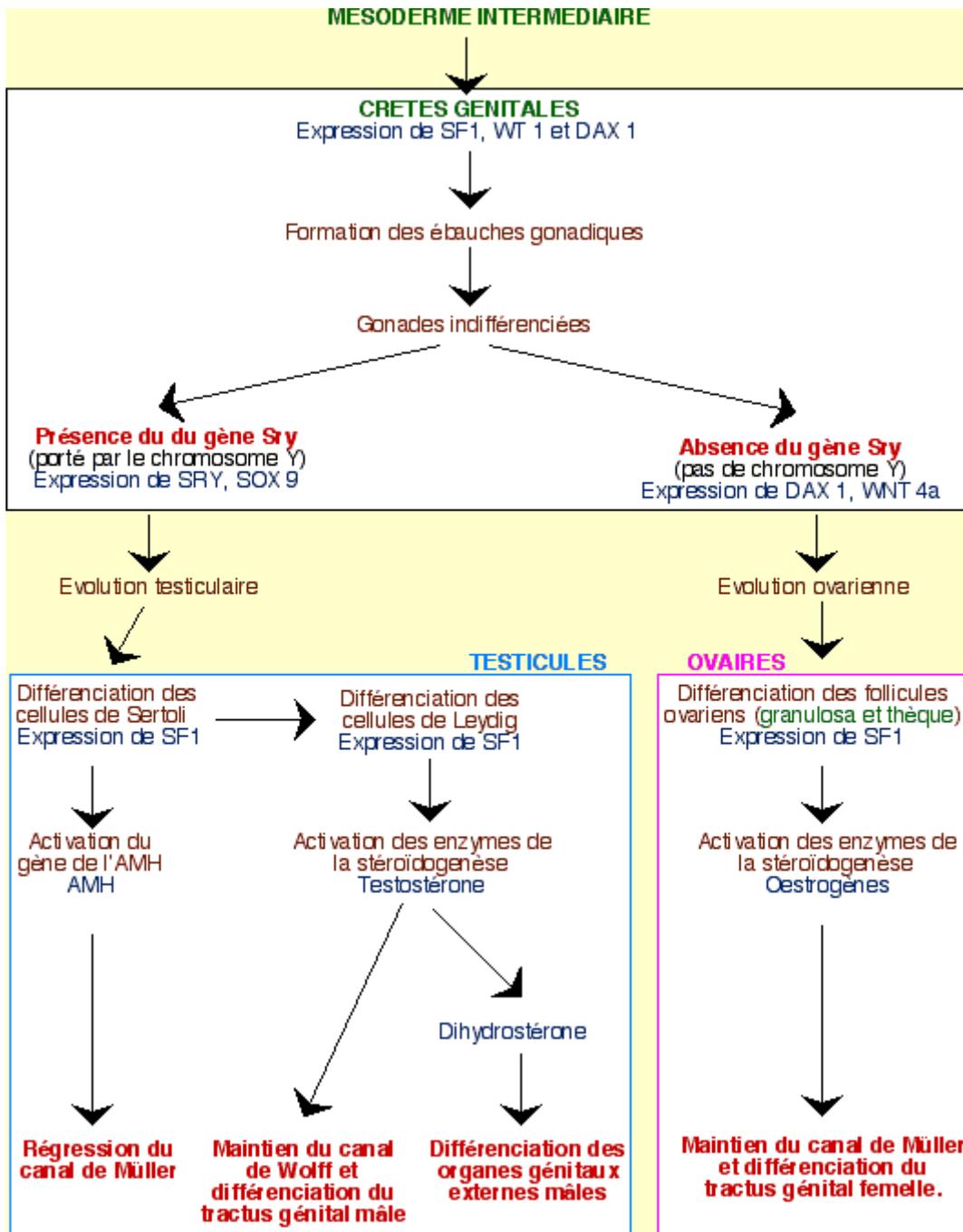


Figure 2 - Récapitulatif du contrôle génétique des étapes de la différenciation sexuelle (schéma de G. Furelaud et N. Devos)

<http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/sexegene/3genes.htm>

b) Différenciation testiculaire: (Figure 3 et 4)

La gonade primitive indifférenciée apparaît chez l'embryon de 4^e-5^e semaines de gestation sous la forme d'une crête longitudinale bilatérale, issue de la prolifération de l'épithélium coelomique. Cette crête est située de part et d'autre de la ligne médiane entre le mésonéphros et le mésentère dorsal. Elle ne contient aucune cellule germinale jusqu'à la 6^e semaine de gestation. Les cellules germinales primordiales ou gonocytes apparaissent à un stade précoce et sont situées dans la paroi de la vésicule vitelline, proche de l'allantoïde. Elles migrent ensuite le long du mésentère dorsal de l'intestin postérieur en direction des crêtes génitales dans laquelle elles pénètrent. (figure 3) Ces cellules germinales ont une influence inductrice sur le développement gonadique. Les deux principaux facteurs responsables de la formation de la gonade indifférenciée sont des facteurs de transcription: *SF1* et *WT1*. L'orientation masculine de la gonade primitive débute vers 6^e-7^e semaine de gestation par la différenciation des cellules de Sertoli primitives. Peu avant la migration des cellules germinales, les cellules de l'épithélium coelomique prolifèrent pour former les cordons sexuels primitifs qui entourent progressivement les cellules germinales pour s'agglomérer en tubules, constituant ainsi les premières ébauches des cordons séminifères. Les gonades acquièrent le caractère mâle ou femelle à partir de la 7^e semaine de gestation. Les voies génitales internes indifférenciées sont identiques quel que soit le sexe et sont constituées d'un double système de canaux pairs et symétriques : les canaux de Wolff et de Müller. Les canaux de Wolff s'abouchent au niveau du cloaque. Au 30^e jour, issus des canaux de Wolff apparaissent les bourgeons urétéraux qui induiront la formation du rein définitif et du système excréteur urinaire. La différenciation des testicules est terminée à la 12^e semaine sous l'influence de 2 facteurs: *SRY* et *SOX9*. (20–22)

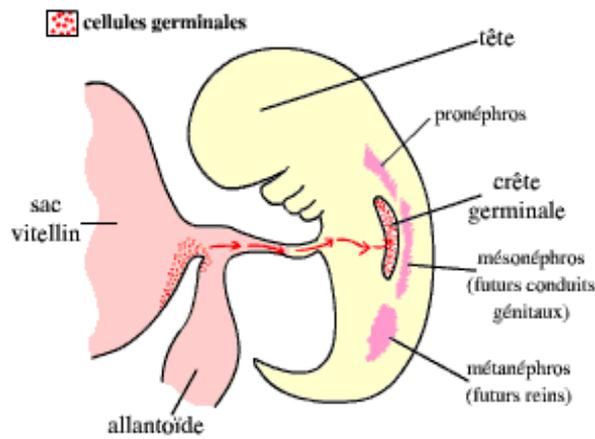


Figure 3 - Migration des cellules germinales chez les Mammifères. au début de l'organogénèse, en coupe transversale.

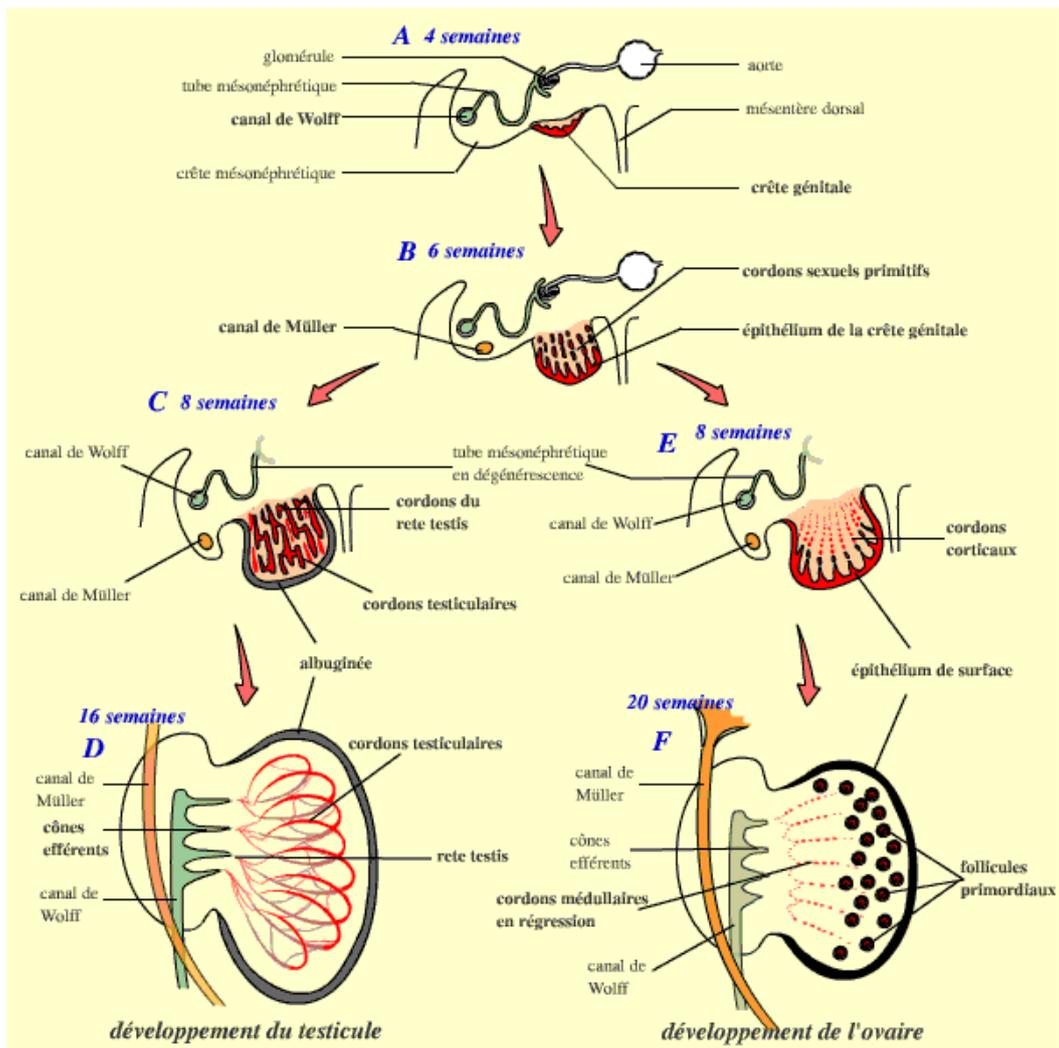


Figure 4 - Développement de la crête génitale. (Schéma du dossier mise en place de l'appareil génitale de G. Furebaud et N Devos)

Les cordons sexuels primaires, (figure 4) se différencient en cordons testiculaires. Les canaux testiculaires sont formés de cellules de Sertoli et de spermatogonies à partir de la 10^e semaine de gestation. Les cellules de Leydig se développent aux dépens du mésenchyme entre les tubes séminifères à partir de la 8^e-9^e semaine de gestation, et produisent la testostérone qui favorise le maintien des canaux de Wolff. Les cellules de Sertoli sécrètent l'AMH à partir de la 7^e semaine de gestation et pendant toute la durée de la vie intra-utérine.

La migration testiculaire s'effectue entre la 7^e et 35^e semaine de gestation en différentes phases que nous ne détaillerons pas : une phase abdominale (7^e-12^e semaines marquée par le raccourcissement du gubernaculum) et une phase inguino-scrotale (12^e-35^e semaine). (20–22)

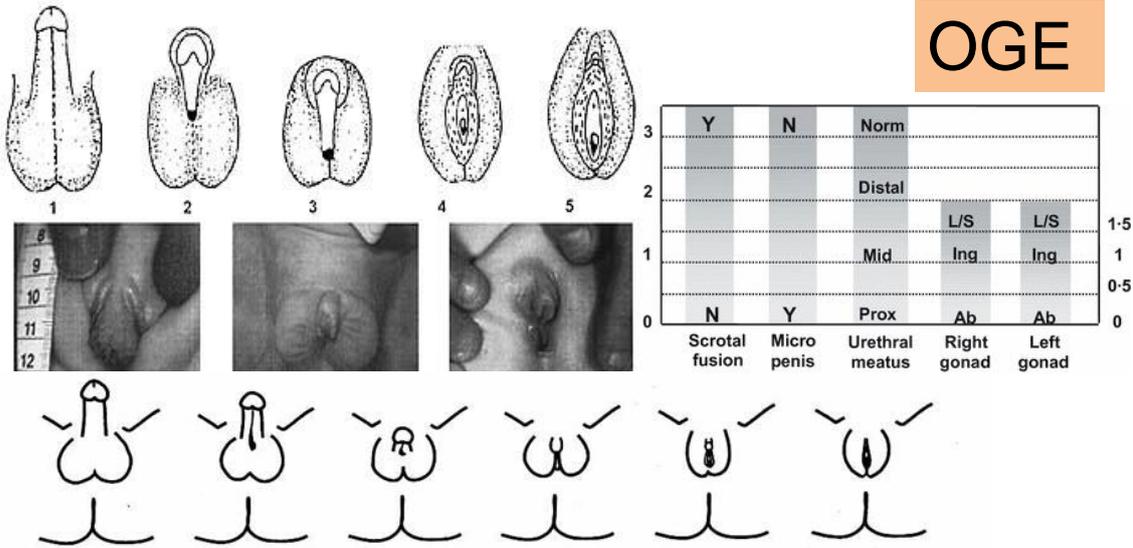
2. Développement sexuel et du genre :

a) Sexe anatomique:

Différenciation des organes génitaux internes et externes:

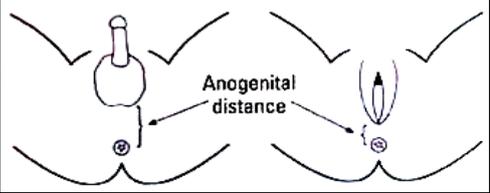
Les testicules différenciés sont à l'origine de la masculinisation des organes génitaux grâce à la production de deux hormones: la testostérone et l'AMH. La différenciation masculine se caractérise par la régression de la quasi-totalité des canaux de Müller sous l'action de l'AMH. Les canaux de Wolff sont à l'origine de la formation des voies excrétrices du testicule (épididyme, canal déférent et canal éjaculateur) et des vésicules séminales. A partir de la 10^e-11^e semaine de gestation, le sinus urogénital va se développer pour donner l'urètre masculin avec une seule voie urinaire et génitale commune qui va s'aboucher à l'extrémité du pénis. Cet urètre pénien est formé par la fusion sur la ligne médiane des replis urétraux d'origine endodermique. Les limites ectodermiques de la gouttière urétrale fusionnent pour former la peau de la face ventrale du pénis. A la 14^e semaine, la fusion constituant l'urètre pénien est achevée et s'étend jusqu'au niveau balano-préputial. Dans le même temps, le bourgeon génital s'allonge pour former le pénis avec développement des corps caverneux, et les bourrelets latéraux vont fusionner sur une ligne médiane pour donner le scrotum. Puis fermeture de la plaque urétrale et fusion des replis urétraux sur la ligne médiane de la face ventrale de la verge. Les testicules sont en place à partir de la 32^e semaine de gestation. (20–22)

Scores de virilisation



Score de masculinisation externe selon Ahmed et Hugues 1-12
 micropenis, position du méat urinaire, fusion scrotale, position testiculaire

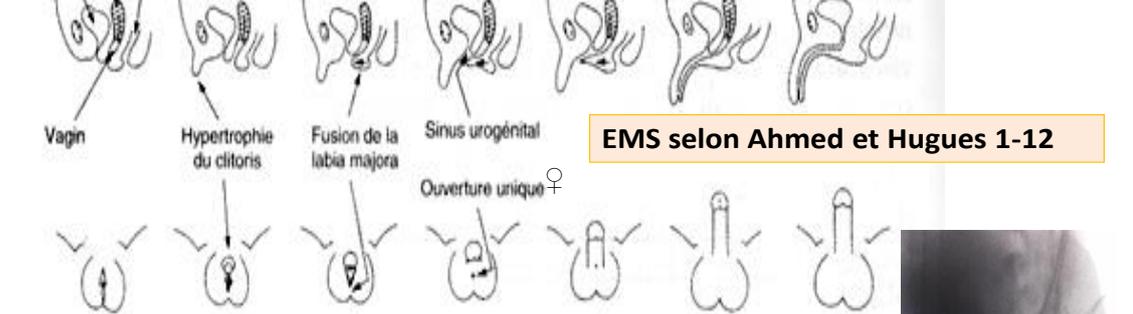
Distance ano-génitale
 = anus- fourchette/anus- bourgeon génital
 R>0,5 = virilisation (Hugues)



OGI

IMS selon Prader 1- 5

mais pas de corrélation entre degré de virilisation OGE et le niveau de confluence urethrovaginal



OGI : imagerie par echo.pelvienne et génitographie si orifice unique +/- exploration endoscopique et laparoscopique+IRM
 - urètre masc. /fem. ,niveau de confluence uretro-vaginal
 - présence de dérivés müllériens (cavité vaginale et utérine, trompes) ou wolffiens (déférents)
→ Score de masculinisation EMS & IMS



Figure 5 - Score de masculinisation. (Schéma reconstitué : K.Wagner-Mahler)

(EMS : Score de Masculinisation Externe ; IMS : Score de Masculinisation Interne)

b) Genre Psychosocial :

La fonction de reproduction a une place capitale dans notre société, elle est basée sur la rencontre d'un homme et d'une femme. Lorsque l'enfant naît, la première question posée « fille ou garçon ? » souligne l'importance de l'identité sexuelle dès la naissance. La compréhension par les parents de la situation, leur culture, leur croyance, la crainte du regard de l'entourage et les divergences parentales rendent la prise en charge très complexe.

A travers l'histoire, on s'aperçoit que les troubles du développement sexuel ont été et restent toujours des préoccupations majeures. (21)

Depuis le panthéon gréco-latin, Hermaphrodite occupe une place particulière dans l'histoire humaine, tantôt objet fascinant, tantôt monstre social perturbant l'ordre de la société. Ovide dans ses *Métamorphoses* rapporte le destin tragique d'Hermaphrodite, enfant né de parents prestigieux d'Hermès et d'Aphrodite et « nourri par les Naïades dans les antres du mont Ida ». On lui donna un nom qui rappelait ses deux parents dont il portait les traits de chacun à la perfection. La croyance aux métamorphoses est en Grèce aussi ancienne que la mythologie: les diverses formes d'androgynie et d'hermaphrodisme ont nourri les rites, les légendes et les représentations de figures divines, la bisexualité jouant un rôle important dans la mythologie grecque. « L'hermaphrodisme désigne toute indistinction dans la présence et la répartition des deux sexes chez un même individu, enfrenant les lois naturelles de la différence des sexes pour aller jusqu'à l'effacement de toute différence dans le fantasme inconscient ». Le mythe de l'androgynie, représenté par Platon est nourri de symboles puisés au plus profond de l'inconscient humain. Image

exemplaire de l'homme parfait, l'androgynisme éclaire la théorie platonicienne de l'Amour, aspiration fondamentale de tout homme au bonheur. (21)

« **Au Moyen âge et jusqu'au XVIIe siècle**, les hermaphrodites sont classés dans la catégorie des monstres, c'est-à-dire des êtres qui renvoient à une infraction au droit civil et au droit religieux. » Michel Foucault rapporte le cas d'Antide Collas en 1599 à Dôle, qui a été dénoncée comme hermaphrodite. Elle sera examinée par des médecins qui aboutiront à la conclusion qu'elle possédait les deux sexes et qu'elle avait des rapports avec Satan. Elle fut brûlée vive. Par la suite, l'hermaphrodite n'est plus condamné, mais doit choisir son sexe et se comporter en fonction du sexe choisi. Mais les personnes nées « ambiguës » continuent d'être au cœur des polémiques, ainsi en 1614-1615, l'histoire de « l'hermaphrodite de Rouen » témoigne des débats contradictoires entre les différents médecins à son sujet. Baptisée en fille, Marie Lemarcis, elle a pris l'apparence d'un homme et s'est mariée à une veuve en se faisant nommer, Marin Lemarcis. D'abord dénoncée puis examinée par les médecins, elle est condamnée à la peine capitale devant leur constat d'absence d'anomalie. En appel, l'un des experts, Docteur Duval lui découvre des signes de virilisation. Elle est relaxée et condamnée à porter des habits de femme, avec interdiction de tout rapport sexuel quel que soit le sexe de la personne. (21)

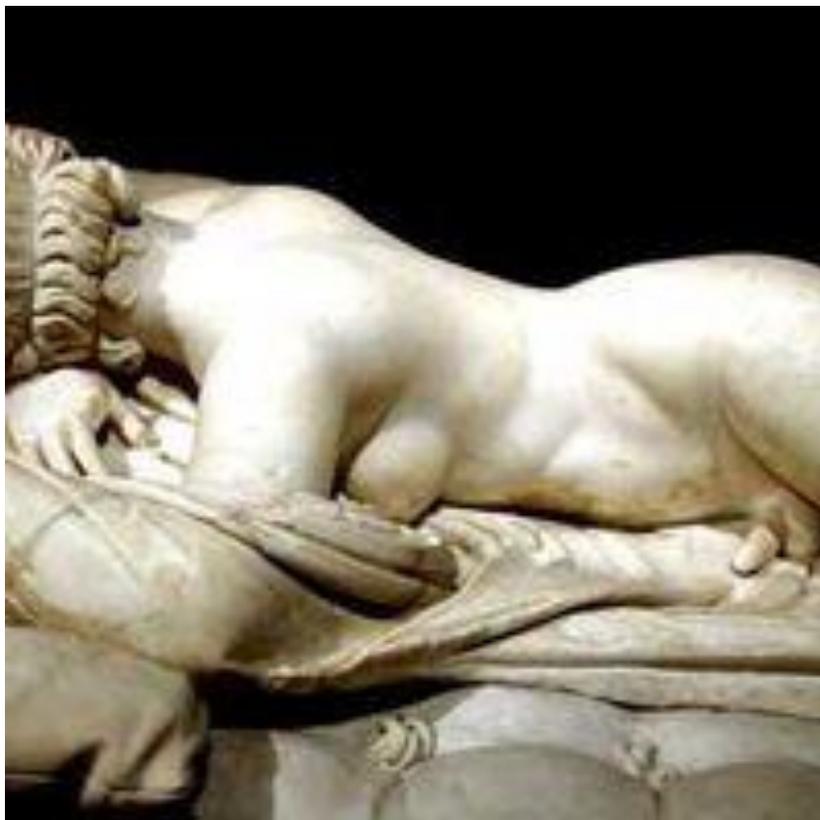
A la fin du XVIIIe siècle, c'est l'affaire « Grandjean » qui défraie la chronique. Elle est baptisée en fille, mais très vite à l'adolescence, elle est attirée par les femmes. Elle change de ville pour s'habiller en homme et épouse une femme. Sur dénonciation, elle est condamnée pour « profanation du sacrement du mariage ». En appel, elle est relaxée avec obligation de porter des habits de femme et interdiction de fréquenter celle-ci. (21)

« **En 1905**, Freud explique les aberrations sexuelles selon la doctrine de la bisexualité qu'il a adoptée sous l'influence de son ami Fliess, puis critiquée et réévaluée, bisexualité originaire des tendances sexuelles qui vont se différencier selon l'orientation masculine et féminine, indépendamment de l'anatomie : ainsi il dissocie l'hermaphrodisme anatomique et l'hermaphrodisme psychique ». En 1920, Freud revient au mythe platonicien, théorie basée sur des pulsions. (21)

Les personnes atteintes de DSD, échappant aux classements binaires des civilisations occidentales ne sont pas vues de la même manière dans toutes les sociétés. Pour certaines civilisations, ces personnes ont une appellation et un rôle spécifique à jouer. C'est le cas notamment des Hijras de l'Inde définis comme des hommes sexuellement impuissants. Ils avaient un statut social valorisé puisque c'est eux qui bénissaient et dansaient lors de la naissance d'un garçon ou lors des mariages. En 2008, l'état indien a reconnu l'existence d'un « troisième sexe » redonnant ainsi une nouvelle dignité aux Hijras. Chez les Inuits, on considère que le sexe peut changer à la naissance, d'où l'acceptation plus facile de ces personnes. Chez les berdaches nord-amérindiens ou « peuple aux deux esprits », on désigne ces personnes suivant un nom générique signifiant « homme femme » ou « femme homme ».

Au XXI^{ème} siècle, l'hermaphrodisme, trouble de la différenciation sexuelle, est orienté et assigné dans un sexe dès la naissance. Le choix de l'orientation sexuelle s'appuie sur des arguments médico-chirurgicaux pour inscrire l'individu dans un sexe social. Les codes sociaux qui façonnent les catégories du masculin et du féminin, sont troublés par l'émergence de la question du genre. Ce concept tend à dissocier l'identité de sexe et l'identité de genre. La distinction de l'identité sexuelle et de

l'orientation sexuelle, entre le sexe biologique et le sexe génétique ou socioculturel, répond à la complexité de la sexualité humaine. Des groupes de patients adultes orientés à la naissance se sont formés aux Etats-Unis, en Suisse...se rebellant contre l'absence de choix personnel dans les décisions prises précocement dans leur enfance revendiquant le droit au 3^{ème} sexe jusqu' à la majorité. (21)



B. *DAX 1* (gène *NROB1*)

1. Description de *DAX1*

DAX1 a été découvert en 1994. Cet acronyme signifie « *Dosage-sensitive sex reversal, Adrenal hypoplasia congenita, critical region on the X chromosome gene-1* » (23–25). Le gène *DAX1* code pour un récepteur de la superfamille des récepteurs nucléaires orphelins aussi nommé gène *NRBO1* « *nuclear receptor sub-family 0, group B, member 1.* » (19,24). Il est situé dans l'intervalle critique DSS qui est une région de 160 kb sur le bras court du chromosome X dans la portion Xp21 (18,19). Le gène *DAX1* est composé de 2 exons séparés par un intron, l'exon 1 composé de 1168 paires de bases (bp), l'exon 2 composé de 245 paires de base et l'intron composé d'environ 3385 paires de bases. (26,27) Il est télomérique aux gènes *GKD* et *DMD*, et est situés dans les régions DSS et AHC. (Figure 6)

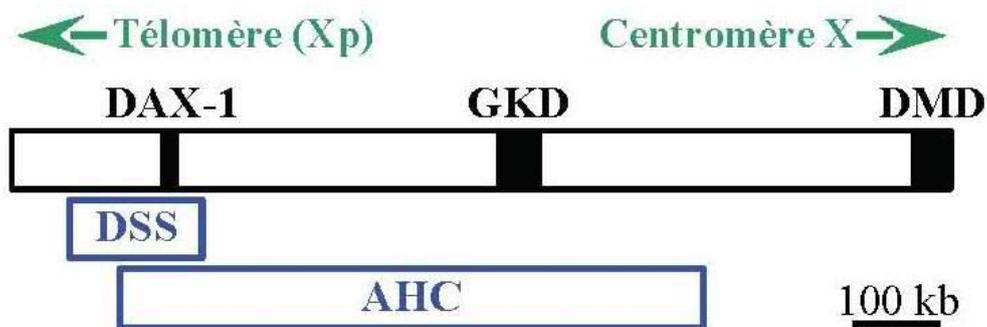


Figure 6 - Localisation des gènes *DAX1*, *GKD* et *DMD* et des régions critiques DSS et AHC en Xp (Zanaria et al.1994)

GKD (Glycérol Kinase Deficiency), *DMD* (Duchenne Muscular Dystrophy) et des régions critiques DSS (Dosage Sensitive Sex reversal) et AHC (Adrenal Hypoplasia Congenita) sur le bras court du chromosome X.

- Structure de *DAX1*

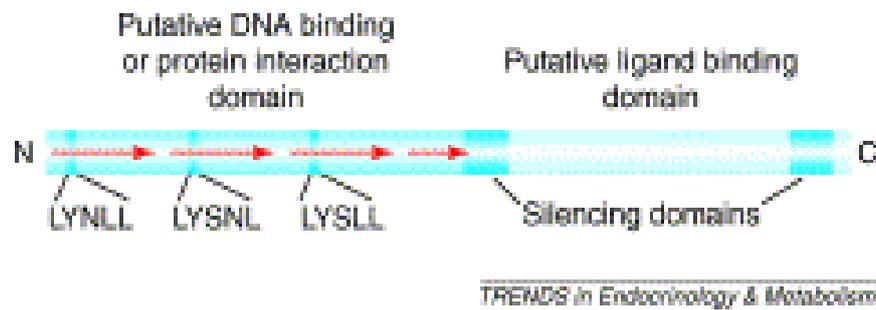


Figure 7 - Description de la protéine *DAX1* (Ludbrock.2004)

Le gène *NROB1* code pour la protéine *DAX1* qui est composée de 470 acides aminés. La protéine est divisée en différentes parties : **le domaine « C-terminal »** (carboxy-terminal domain) qui présente les mêmes caractéristiques que les autres récepteurs nucléaires notamment au niveau du **domaine de liaison du ligand « Ligand Binding Domain=LBD »** et la **partie « N-terminal »** qui est divisée en trois successions de motifs d'environ 65-67 acides aminés (Figure 7). *DAX1* ne présente pas la structure modulaire classique des récepteurs nucléaires puisqu'il ne possède pas le domaine DBD (DNA Binding Domain) ce qui explique sa classification de récepteur nucléaire de la sous-famille O (absence d'un domaine de liaison), du groupe B (par absence du domaine DBD). Elle comprend également **2 domaines silencieux de transcription** (*Silencing domains*) qui interagissent directement avec les corépresseurs de répression dont au moins deux interagissent avec la partie C-terminale de *DAX1* dont une est exprimée dans les testicules. Il est considéré comme un récepteur orphelin car il n'a pas encore de ligand identifié. (18,19,23,24,28,29)

- **Fonction *DAX1* :**

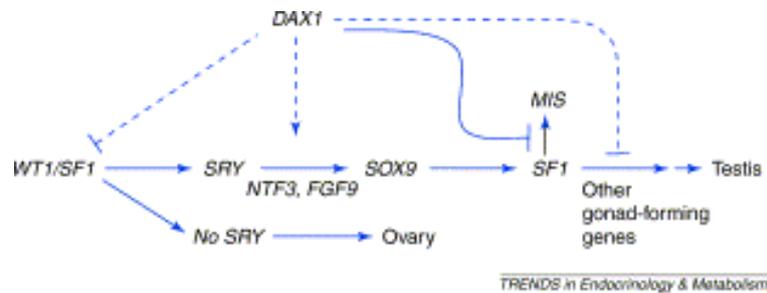


Figure 8 – Rôle de *DAX1* dans le déterminisme sexuel (Ludbrock.2004)¹

Les sites d'expression de *DAX1* sont concentrés dans les tissus de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénales/gonades. Chez l'embryon humain *DAX1* apparaît au 33^e jour embryonnaire dans la crête urogénitale, puis dans la crête génitale, son expression reste à un niveau similaire chez les deux sexes jusqu'à 18^e semaines de grossesse. (19,29,30)

Des patients (XY) qui possèdent des duplications du locus DSS présentent une réversion sexuelle plus ou moins importante alors que la délétion de cette même région chez des patients (XY) n'affecte cependant pas leur phénotype mâle. (19)

Molecular genetic events surrounding the initiation of sex determination

¹ Solid lines represent interactions for which experimental evidence exists; dashed lines represent suggested, but as yet undetermined interactions. In the week 7 urogenital ridge, WT1 and SF1 are expressed in both sexes. In the XY gonad, SRY is activated followed by upregulation of SOX9 by processes possibly involving DAX1, NTF3 and FGF9. SOX9 in turn activates DAX1, NTF3 and FGF9. SOX9 in turn activates SF1, which is proposed to activate unknown testis-forming genes. SF1 and SOX9 also activate AMH. DAX1 could act in multiple modes and at multiple steps. In the XX gonad, SRY is absent and an ovary develops independent of DAX1 expression.

Les observations de Bardoni en 1994 ont montré qu'un ou plusieurs gènes présents dans la région DSS n'est pas indispensable au développement testiculaire normal, mais qu'un double dosage de ce ou ces gènes interfère avec la formation des testicules.

***DAX1* a une action « anti testiculaire » par inhibition du gène *SRY* et régulation négative de l'activité de transcription de *SF1* (6,19,31,32). Cet effet de répression est dose dépendant, la double dose de *DAX1* entraîne une réversion sexuelle complète. (18,33)**

L'expérience animale a pu aussi montrer que l'absence de *DAX1* peut empêcher la formation testiculaire, c'est pour cela qu'il est également considéré comme « pro-testiculaire ». L'observation de tous ces résultats pousse à penser que *DAX1* a différentes actions à différents temps et lieux, et qu'il agit dans des fenêtres d'activité restreintes. (6,18,19,34). Pour les phénotypes DSS d'autres facteurs génétiques interviennent que *DAX1*, en effet la région critique DSS inclut d'autres gènes notamment certains qui codent pour des membres de la famille *MAGE* (Melanoma Antigen Gene Family) qui sont des antigènes associés à des tumeurs et dont l'action combinée à celle de *DAX1* peut aboutir au même phénotype observé. (19)

C'est un médiateur de la régulation du gène de l'*AMH* par l'intermédiaire de *SF1*.

***DAX1* réprime l'activation de *SOX9*. (30,31,35)**

DAX1 agit comme **répresseur transcriptionnel**. Cette activité est localisée dans le domaine C-terminal qui possède une activité de répression intrinsèque qui peut être sévèrement affectée par plusieurs mutations ponctuelles identifiées chez des patients avec AHC (Adrenal Hypoplasia Congenita). Il a également un **effet global d'inhibiteur de la stéroïdogénèse**. *DAX1* peut donc bloquer la transactivation de plusieurs récepteurs nucléaires à travers différents mécanismes : compétition pour la liaison à l'ADN, interaction faisant intervenir le domaine N ou C-terminal, compétition pour la liaison des coactivateurs. (19,30)

2. Anomalies de *DAX1*

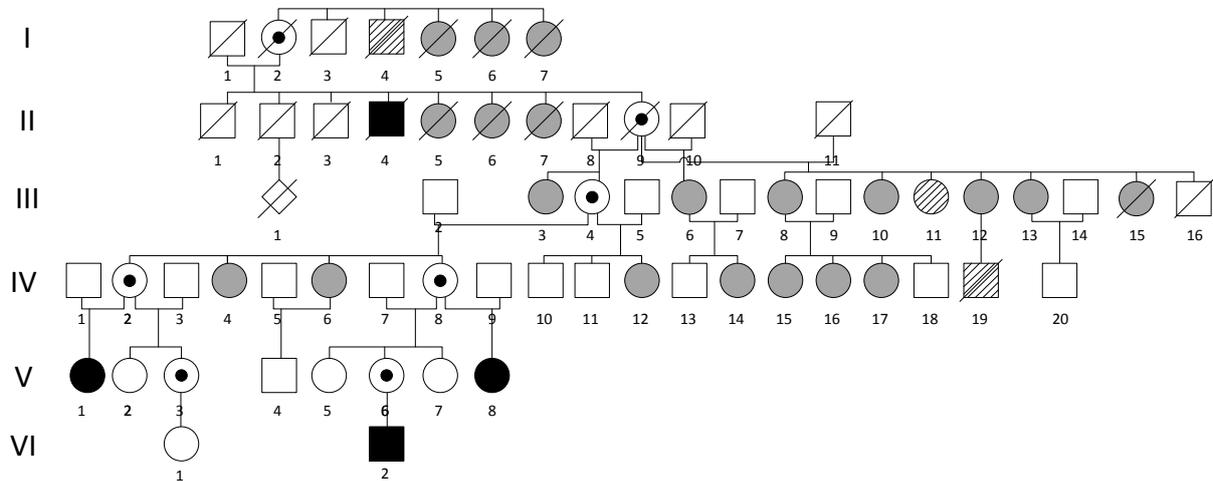
Les mutations de *DAX1* sont responsables d'une hypoplasie congénitale des surrénales et d'un hypogonadisme hypogonadotrope. Ces mutations touchent l'embryogénèse des surrénales et l'axe gonadotrope, mais le développement testiculaire pendant l'embryogénèse n'est pas affecté (19,24,30). A ce jour, 89 mutations du gène *DAX1* ont été identifiées (19). Il n'y a pas de corrélation entre le génotype et phénotype pour la majorité des mutations de *DAX1*, probablement en raison de l'influence de facteurs génétiques et environnementaux. (5,36)

La duplication du locus *DAX1*: chez les individus XY, entraîne une réversion sexuelle plus ou moins complète par son action anti-testiculaire inhibitrice des gènes *SRY*, *SF1* et l'*AMH* comme explicité précédemment (19). Cette duplication est à l'origine d'une dysgénésie gonadique avec hypomasculinisation à des degrés variables allant jusqu'à la réversion sexuelle avec persistance ou non de dérivés mullériens.

Les cas que nous présentons et comparons à ceux de la littérature sont les cas où une petite duplication de la région chromosomique contenant *DAX1* a été retrouvée. Les anomalies observées sont uniquement des troubles du développement sexuel. Par contre lorsqu'une large duplication de la région chromosomique contenant *DAX1* est retrouvée (>1 Mb), les dysgénésies gonadiques sont souvent associées à des anomalies extra-génitales notamment une dysmorphie faciale, un retard mental, une petite taille, etc. (36–38)

III. Description des cas

A. Arbre généalogique



Potentiellement porteuse



Atteint. Orientation féminine



Porteuse

V.1

Janine née fille.
Virilisation secondaire.
46 XY duplication DAX1.



Potentiellement atteinte

V.8

Anne née ambiguë.
46 XY duplication DAX1.

III.11

Marguerite femme stérile « sans ovaire »



Atteint. Orientation masculine



Potentiellement atteint

II.4

Benoît né fille transformé en garçon à 14 ans

I.4

Enfants ambigus décédés en période néo-natale

VI.2

Léo né ambiguë.
46 XY duplication DAX1

IV.19

B. Description des cas

Dans cette famille, nous avons suivi dès la période anténatale, les deux derniers nés atteints de 46,XY DSD avec duplication du locus *DAX1*, dont nous avons pour des raisons de confidentialité renommés les enfants.

1. Antécédents familiaux

Janine (V.1), née en 1981, la cousine de notre premier cas (V.8), est prise en charge à Marseille. Aucune ambiguïté sexuelle n'est notée à la naissance. A 11 ans, elle vient consulter pour la première fois, pour une hypertrophie clitoridienne, en début de puberté, la gênant dans sa pratique de l'équitation. Dans les antécédents familiaux, on note à la quatrième génération (IV.19) un nouveau né, de sexe indéterminé, décédé à 24 heures de vie, à la troisième génération (III.11) Marguerite, une femme stérile « née sans ovaires » (d'après les propos recueillis auprès de la famille) et sur les générations antérieures, Benoît (II.4) né « fille » en 1942 ayant changé de sexe vers 14 ans ainsi qu'un nouveau né ambigu (I.4) décédé en période néonatale.

Janine à 11ans, est au stade pubertaire Tanner II (S2 P2). A l'examen clinique des organes génitaux externes, on note une hypertrophie clitoridienne de 30 mm de longueur et 12 mm de largeur associée à une fusion postérieure partielle des grandes lèvres. Elle mesure 1 m 56 pour un poids de 50 kg.

L'imagerie permet de visualiser des organes génitaux internes montrant la présence d'un sinus urogénital avec un vagin hypoplasique s'abouchant bas et l'absence d'utérus.

Les dosages hormonaux pré-opératoires montrent une LH à 30 mUI/l et une FSH à 101 mUI/l.

Un traitement chirurgical en 3 étapes est pratiqué. Il comprend une coelioscopie, une castration et une génitoplastie féminisante. La coelioscopie permet l'examen de la cavité pelvienne confirmant l'absence d'utérus et montrant la présence de deux pédicules spermatiques et de deux déférents qui s'engagent dans le canal inguinal. L'exploration inguinale (deuxième temps) retrouve 2 testicules atrophiques que l'on va réséquer. Le troisième temps permet la réalisation de la génitoplastie féminisante qui consiste en une clitoridoplastie et une vaginoplastie.

L'anatomopathologie des gonades révèle une dysgénésie testiculaire. Les testicules ont une architecture globale avec un rete, une albuginée et des tubules raréfiés. Ces tubules sont cernés par des cellules de Leydig hyperplasiques en amas péri-tubulaires. Les tubules eux-mêmes ont une vitrée épaissie et parfois donnent lieu à une cicatrice scléro-hyaline. Les cellules de Sertoli sont présentes; leurs noyaux s'agencent sur plusieurs couches. Il n'y a pas de lumière centrale. Il persiste une lignée germinale très hypoplasique réduite à de rares cellules intra-tubulaires.
(Relecture des lames par Pr Jaubert à Necker)

L'analyse génétique révèle un caryotype 46,XY et la recherche d'anomalie des gènes du récepteur aux androgènes et de la 5 alpha réductase s'avère négative.
Janine est revue à 29 ans, elle mesure 1 m 83 pour un poids de 74 kg, elle a un développement mammaire S2/S3, sa pilosité est évaluée P4, A3. Le traitement substitutif prescrit est pris avec une compliance très irrégulière. Elle exerce la profession de maréchal-ferrant. Elle est célibataire sans relation fixe, sa sexualité est hétérosexuelle. A cette période, l'étiologie de ce cas, DSD 46,XY avec dysgénésie gonadique n'est toujours pas précisée.

2. Anne notre premier cas (V.8)

Anne (V.8) est la cousine germaine de Janine (V.1) précédemment décrite.

Un diagnostic anténatal est possible grâce à une amniocentèse réalisée à 16 semaines d'aménorrhée (SA), devant la découverte fortuite d'une nuque épaisse, ce qui permet de mettre en évidence un caryotype 46,XY en contradiction avec un phénotype foetal féminin en échographie.

Les dosages hormonaux réalisés sur le liquide amniotique prélevé montrent également un profil endocrinien de type féminin : 17 alpha-hydroxyprogesterone = 96,7 ng/dl ; delta 4 androstènedione = 45,7ng/dl, 21-Désoxycortisol= 86,0 pg/ml (taux normaux) et la testostérone = 5,3 ng/dl (taux faible < 10 ng/dl).

Anne naît à Nice en décembre 2000, par voie basse, elle est eutrophe: poids de naissance (PN): 3500g, taille (TN): 51cm et périmètre crânien (PC): 36cm.

L'examen des organes génitaux externes montre un phénotype intermédiaire avec des grandes lèvres légèrement scrotalisées, un bourgeon génital de 1cm de longueur, 2 orifices visibles et 2 gonades palpables en position inguinale, évoquant des testicules (normal à droite et paraissant plus petit à gauche). Le reste de l'examen clinique est sans particularité, le morphotype du nouveau-né est normal.

Au bilan hormonal réalisé dès la naissance et au cours de la première semaine de vie, l'activité testiculaire est très abaissée (J1: testostérone = 0.66 nanomoles/L et AMH =: 31 picomol/L ; J7 : testostérone = indosable) (tableau 2).

Une échographie pelvienne met en évidence des gonades en position inguinale et l'absence d'utérus.

DOSAGES HORMONAUX DE BASE

nanomoles/L (nanog/ml)	LA	J1	J7
TESTOSTERONE (T)	0,17 (0,05) ↓	0,66 (0,19) ↓	≤ 0,1 (0) ↓
DEHYDROTESTOSTERONE (DHT)		0,76 (0,22)	0,86 (0,25)
AMH (picomol/l)		31	
17 OH PREGNENOLONE (Δ5 OHP)		15,56 (5,18)	6,86 (2,28)
DEHYDROEPIANDROSTERONE (DHAS)		1271 (496)	631 (246)
PROGESTERONE (P)		101,2 (31,82)	1,74 (0,55)
17 OH PROGESTERONE (17OHP)	Nie 29,01 (9,67)	10,54 (3,48)	1,48 (0,49)
Δ4 ANDROSTENEDIONE (Δ4)	Nie 13,8 (4,6)	1,79 (0,51)	≤ 0,1 (0,019)
FSH (mU/ml)			6,4
LH (mU/ml)			0,7

Tableau 2 - Tableau des dosages hormonaux de base d'Anne (V.8)

Bien que la discussion de l'orientation du sexe ait eu lieu en anténatal avec les parents, ces derniers la prénomment et la déclarent immédiatement « Anne » à la naissance. Dans l'histoire familiale, l'enfant ne peut que ressembler à Janine que la mère a si souvent gardée et langée dans la petite enfance, sans aucun doute sur son orientation sexuelle féminine.

A 5 mois de vie, les explorations sont complétées par :

- une génito-cystographie qui objective un sinus urogénital avec l'abouchement bas, sous sphinctérien, de la filière génitale, un vagin de taille normale, et l'absence de col et d'utérus. Par ailleurs les voies urinaires sont normales. (figure 9)
- des dosages hormonaux dynamiques avec un test de stimulation testiculaire par HCG et un test de stimulation surrénalienne au Synacthène: la réponse testiculaire est positive avec taux de testostérone après stimulation multiplié par 14 alors qu'aucune anomalie stéroïdienne surrénalienne n'est mise en évidence (tableau 3)

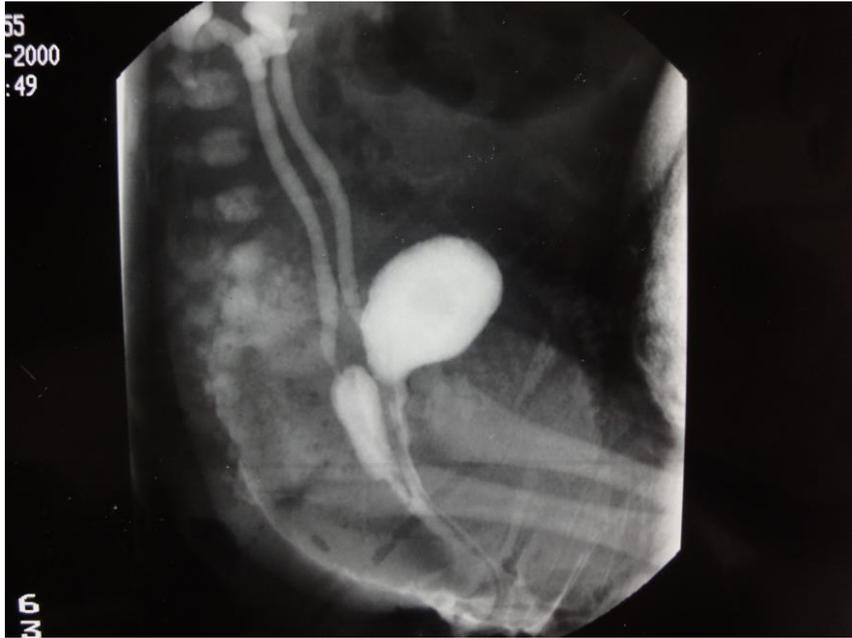


Figure 9 - Génito-cystographie d'Anne (V.8)

DOSAGES HORMONAUX DYNAMIQUES

1) TEST HCG 6 inj 1500 UI : M5

nanomoles/l (nanog/ml)	M5 T0	M5 après stim.
TESTOSTERONE	1,27 (0,36)	17,89 (5,16)
DEHYDROTESTOSTERONE (DHT)	0,81 (0,23)	4,13 (1,19)
DEHYDROEPIANDROSTERONE (DHAS)	115 (42,2)	45 (16,5)
17 OH PROGESTERONE (17 OHP)	1,82 (0,60)	4,69 (1,54)
Δ 4 ANDROSTENEDIONE (Δ 4)	0,43 (0,123)	1,02 (0,292)
FSH (mU/ml)	2,6	
LH (mU/ml)	0,69	

2) TEST AU SYNACTHENE : M 10

PAS D'ANOMALIE STEROIDIENNE SURRENALIENNE

3) M12

AMH : 357 pmol/l = 50 ng/ml
Testo : 0,1 μ g/l Inhibine : 123 pg/ml
Oestradiol : 10 pg/ml
FSH \leq 1,5 LH < 1U/l

Tableau 3 - Dosages hormonaux dynamiques d'Anne (V.8)

A 7 mois, Anne (V.8) a une bonne croissance staturo-pondérale et un bon développement psychomoteur. A l'examen des organes génitaux externes, on note des grandes lèvres plus recouvrantes, moins scrotalisées et un clitoris à 30 mm (mesuré 18 mm à 5 mois), il s'est nettement allongé après le test HCG. (Figure 10).

Un traitement chirurgical en trois étapes est pratiqué à 13 mois. Il comprend une coelioscopie, une gonadectomie bilatérale et une génitoplastie féminisante. L'examen du petit bassin objective l'absence d'utérus et de reliquat mullérien visible. Les 2 gonades sont bien extra-abdominales, palpées en position inguinale. A gauche, présence d'un pédicule déférentiel normal qui s'engage dans un canal péritonéo-vaginal perméable. A droite, absence de canal déférent.

La gonadectomie bilatérale (figure 11) concerne deux gonades de morphologie testiculaire, avec 2 épидидymes normaux. A gauche, le cordon est normal, le pédicule déférentiel et le spermatique sont normaux. A droite, le déférent absent, au sein d'un cordon hypoplasique.

Le troisième temps réalise la génitoplastie féminisante qui consiste en une clitoridoplastie, vaginoplastie et une plastie labiale (Figure 12).

L'examen anatomopathologie révèle : sur les annexes testiculaires, la présence d'un épидидyme, de nombreux vaisseaux, un petit résidu mullérien et un petit résidu de cellules fusiformes, angiomateux non typable. Il existe un testicule bien différencié avec un rete, une albuginée, une lobulation et des tubules nombreux. Les cellules de Sertoli sont nombreuses et bien différenciées. Les cellules germinales sont présentes mais raréfiées. L'interstitium est lâche et comporte des cellules endocrines à cytoplasme clair, non éosinophile. En périphérie du testicule, l'interstitium est plus abondant, plus lâche et plus clair. Au centre il est plus rare, les tubules étant plus ramassées les uns contre les autres. En immunochimie : AMH fortement exprimé sur

les cellules de Sertoli, *WT1* présent dans les noyaux des cellules de Sertoli et *SRY* discrètement positif. **Ces résultats sont en faveur d'une dysgénésie gonadique partielle, d'étiologie indéterminée.**

Les examens génétiques sont pratiqués sur les prélèvements sanguins, les gonades et la peau. Ils éliminent une anomalie du gène du récepteur aux androgènes, du gène de la 5 alpha réductase, et le séquençage des gènes *SRY*, *WT1*, *SF1* est normal. A ce stade, le diagnostic génétique de l'anomalie reste inconnu. Le séquençage du récepteur aux androgènes a été détaillé.

Un conseil génétique est alors donné aux trois demi-sœurs d'Anne, à ce stade de connaissance partielle. L'étude du polymorphisme CAG/CCA du gène du récepteur aux androgènes montre que Janine et Anne portent le même nombre de triplets 21, (Lumbroso. Nîmes) ce qui confirme la transmission liée à l'X de l'anomalie. Le message transmis aux femmes de cette famille, est la nécessité de réaliser un diagnostic précoce de sexe foetal en cas de grossesse, car le risque de récurrence de ce trouble du développement sexuel ne concerne que les foetus 46,XY au vu de l'arbre généalogique et des dernières données génétiques et cliniques sur cette famille.

A 9 ans et 10 mois, elle pèse 33 kg 300 (+1,5 DS), mesure 143,5 cm (+2 ,5 DS) et chaussure du 38. Bonne socialisation, scolarisation normale, l'examen clinique est sans particularité, les organes génitaux externes sont féminins avec une bonne cicatrisation. Elle aime le basket et l'aïkido.

Le traitement d'induction pubertaire est alors entrepris par 17 β Oestradiol à des doses rapidement progressives et élevées.

A 13 ans: elle mesure 173,5 cm pour 59 kg 300 et chausse du 42,5, stade de Tanner IV (S4, P4, A4). Son allure est gynoïde et le comportement très féminin. Elle suit une scolarité normale. Son loisir préféré est néanmoins la pratique du football. Avec la collaboration de la psychologue du service, la situation médicale est progressivement expliquée à Anne qui ne pose actuellement aucune question.



Figure 10 –Photo des organes génitaux externes à 7 mois d'Anne (V.8)



Figure 11 –Photo de la gonadectomie bilatérale d’Anne (V.8)



Figure 12 –Photo post-opératoire de la génitoplastie féminisante d’Anne (V.8)

3. Léa/Léo (VI.2)

Laure âgée de 24 ans (V.6), une des trois demi-sœurs d'Anne (V.8) qui a 9 ans, est la première à être enceinte. Ce n'est qu'à 4 mois de grossesse, qu'elle évoque son état à ses proches, malgré les recommandations du conseil génétique reçu lorsqu'elle était adolescente.

En période anténatale : le sexe fœtal réalisé à partir d'un prélèvement sanguin maternel est SRY+.

L'échographie morphologique réalisée à 22 SA est en faveur d'un fœtus de phénotype féminin. L'échographie de croissance réalisée à 32 SA confirme un phénotype plutôt féminin mais avec la visualisation d'un bourgeon génital assez développé et une fusion postérieure des grandes lèvres. **A l'occasion de cette grossesse, les analyses génétiques pratiquées chez Anne sont poursuivies et permettent ainsi de faire le diagnostic de duplication du locus DAX1.**
(Morel.Lyon)

La famille a été avertie de la possibilité d'une anomalie du développement des organes génitaux externes à la naissance différente de celle d'Anne, suite aux données anténatales échographiques de virilisation. Ils leur est conseillé de ne pas déclarer immédiatement le nouveau-né.

L'enfant naît en avril 2010, prématurément à 33 SA et 4 jours dans un contexte de suspicion d'infection materno-foetale. L'adaptation à la vie extra-utérine est bonne, l'enfant est eutrophe : PN: 2680 g, TN : 47 cm et PC: 34,5 cm.

A l'examen des organes génitaux externes, on note des signes de virilisation beaucoup plus prononcés que chez Anne: bourgeon génital de type micropénis de 13 mm avec un aspect d'hypospadias scrotal et de fusion postérieure des bourrelets génitaux. Les gonades sont palpables (à gauche en place, à droite à l'anneau inguinal). Le morphotype du nouveau-né est normal.

Au deuxième jour de vie, les examens complémentaires consistent en :

- des dosages hormonaux précoces effectués à la 17^e heure de vie, qui montre une testostérone à 1.3 µg/l et AMH à 7.8 ng/ml (tableau 4),
- une échographie met en évidence des gonades d'aspect testiculaire, de taille normale et l'absence d'utérus et de vagin.
- la génitographie visualise un urètre plutôt masculin, sans vagin visible et l'urétrocystoscopie révèle un orifice à mi-hauteur de l'urètre, donnant accès à une petite cavité vaginale postérieure de 10 à 13 mm maximum, sans image de col utérin.

Age au prélèvement	J1 (H17)	J4	J19	2 mois ½
FSH (UI/L)			7,9	3,4 (N : 1,5 -18)
LH (UI/L)			7,7	2,5 (N :1,5-9)
Testostérone (ng/ml)	1,3	1.8	1,1	1,28 (N : 0,1-1)
Inhibine B (pg/ml)	44		97	110 (N :4,352)
AMH (ng/ml)	7.8	11.9	24,6	89 (N : 47-173)

Tableau 4 - Dosages hormonaux précoces de Léo (VI.2)

En fonction de ces résultats, l'orientation du sexe de l'enfant est discutée.

Il s'agit d'une discussion collégiale entre les parents et les différents intervenants médico-chirurgicaux. Elle aboutit à la décision d'orienter l'enfant dans son sexe génétique masculin sur les arguments suivants:

- Les antécédents familiaux de changement de sexe chez Benoît (II.4), de virilisation secondaire chez Janine (V.1) et la positivité clinique et hormonale du test de stimulation testiculaire par HCG chez Anne (V.8).
- La virilisation anténatale et l'aspect des organes génitaux externes à la naissance de Léo (VI.2)
- Les dosages hormonaux précoces de type masculin de Léo.
- Les possibilités thérapeutiques médicales par androgénothérapie et chirurgicales de génitoplastie masculinisante de type hypospadias postérieur.

A 8 jours de vie, l'enfant est déclaré garçon et se prénomme Léo alors qu'à la naissance le premier prénom donné par les parents était « Léa ».

A 2 mois et demi (soit 1 mois d'âge corrigé), Léo a un bon développement psychomoteur et staturo-pondéral. Il mesure 56,5 cm, pèse 5 kg 180 et son PC est de 41 cm.

L'examen clinique des organes génitaux externes montre une verge de 22 mm, un testicule gauche en place estimé à 1 ml et un testicule droit à l'anneau inguinal dont le volume est difficile à apprécier.

Des dosages hormonaux sont effectués pour évaluer la mini-puberté (tableau 4) montrant une testostérone à 1,28 ng/ml (augmentée).

L'étude génétique par CGH array confirme la duplication de la région chromosomique en Xp21.2, d'une taille maximum de 452 Kb, contenant les gènes *NROB1/DAX1* et le cluster des gènes MAGEB 1-4. (Edery.Lyon) (figure 13).

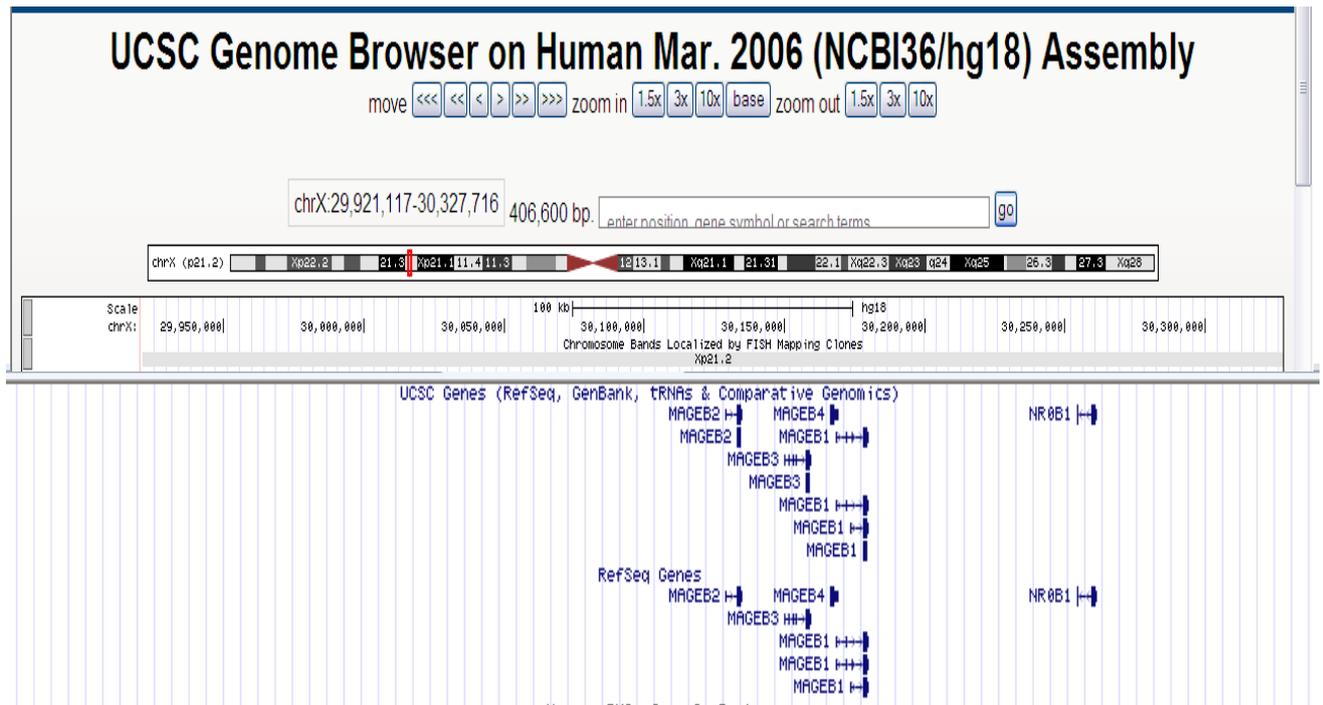


Figure 13 - La CGHarray montre une duplication de la région Xp21.2 (Léo (VI.2))

chrX: 29,921, 117-30, 327, 716 (hg18), contenant *NROB1* et les gènes MAGEB1-4

A 3 mois et 3 semaines de vie, Léo bénéficie d'un traitement hormonal, il reçoit ainsi 4 injections d'Enantate de Testostérone tous les 28 jours jusqu'à l'âge de 6 mois.

A 8 mois et 3 semaines, après la stimulation hormonale, la réponse clinique est correcte, verge à 40 mm (croissance multipliée par 2 (22 mm à 2 mois)), une coudure de la verge à 110° avec enfouissement, un large méat urétral à la jonction périnéo-scrotale, une fusion scrotale postérieure incomplète associée à une translation modérée. Le testicule gauche est en place (13 mm de grand axe) et un testicule droit non descendu, inguinal haut (11 mm de grand axe). (Figure 14 et 15)

Un traitement chirurgical de génitoplastie masculinisante est pratiqué: correction de l'hypospadias périnéo-scrotal par découdure de la verge (spongioplastie ventrale et redressement dorsal selon Nesbit) et urétroplastie par lambeau muqueux (selon Duckett).

A l'âge de 13 mois, complément chirurgical, avec abaissement testiculaire et plastie scrotale. Evolution de l'urétroplastie satisfaisante.

A 3 ans et 6 mois, il est en maternelle ; il a un bon développement staturo-pondéral (poids : 15 kg 500, T : 97 cm^{1/2}, PC : 53 cm). A l'examen des organes génitaux externes, on note une verge à 4 x 1.5 cm, les testicules sont en place, microfistule balanique, qui justifiera un geste chirurgical.

Des analyses génétiques ont été réalisées chez Janine (V.1) et les femmes de cette famille en âge de procréer. (V.2, V.3, V.5, V.7)



Figure 14 – Photo 1 des organes génitaux externes de Léo (VI.2)



Figure 15 – Photo 2 des organes génitaux externes de Léo (VI.2)

IV. Discussion

A. Description des cas publiés documentés analogues sur le plan génétique

Nous avons recherché dans la littérature, les cas de petite duplication du locus *DAX1* décrits s'exprimant par une anomalie du développement sexuel, sans autres atteintes associées, pour les comparer au 4 cas de notre famille. Nous n'avons trouvé que 6 cas bien documentés, publiés à ce jour (tableau 5).

Dans 2 autres articles, on évoque 2 cas, présentant une petite duplication du locus *DAX1* respectivement de 708 kb (6) et 729 kb associée au cluster des gènes *MAGEB1-4* (37) mais aucune autre information clinique, hormonale ou thérapeutique (Figure17).

Chez les 6 cas décrits (tableau 5), on retrouve une duplication du locus *DAX1* de moins de 800 kb associée au cluster des gènes *MAGEB1-4* au niveau du locus Xp21.2 (36,39–41). Léo (VI.2) présente une duplication d'environ 400 kb également associée à ces gènes du cluster *MAGEB*. A partir des cas publiés et de nos cas, on observe des longueurs différentes de duplication du locus *DAX1* avec des associations différentes à des gènes *MAGEB*, *GKD*, *MAP3K71P3*, etc, aboutissant à une réversion sexuelle plus ou moins complète mais dont la présentation clinique et le phénotype semblent identiques pour la plupart des cas décrits dans la littérature mais différents pour certains de nos cas, par bien des aspects explicités ultérieurement. Nous avons retrouvé peu de cas familiaux décrits : 2 articles de Barbaro en 2007 et 2012, (36,39) décrivent les cas de 2 sœurs de 2 familles différentes présentant le même phénotype féminin avec des pubertés plus ou moins

complètes. C'est l'aménorrhée primaire qui a été le motif de consultation initiale pour ces 2 familles.

On constate une grande variabilité de l'expressivité clinique pour des duplications à peu près identiques associées globalement aux mêmes gènes dont les plus fréquents sont ceux du *MAGEB*.

Dans 2 articles de Barbaro (les 2 sœurs anglaises et les 2 sœurs iraniennes) ont le même phénotype féminin avec des duplications du locus *DAX1* de taille similaire (637 kb et 679-687 kb), la duplication étant identique au sein d'une même famille. Dans notre famille, la duplication du locus *DAX1* est comprise entre 406 et 451 kb. Elle a été mise en évidence chez Léo (VI.2), chez qui a été pratiqué la recherche en CGH array et est vraisemblablement la même chez tous les membres atteints de notre famille qui présentent tous les degrés d'hypomasculinisation allant jusqu'à la réversion sexuelle complète.

Nous n'avons pas retrouvé d'autre famille française décrite (sur 6 générations) dans la littérature à ce jour.

Tableau 5 : Revue de la littérature et de nos cas : duplication DAX1 de petite taille

Cas	Sœur 1	Sœur 2	Cas 1	Patient 1	Malade1	Malade2	Benoit (II.4)	Janine (VI.1)	Anne (V.8)	Léo (VI.2)
Auteurs	Barbaro M. & al. 2007		Smyk 2007	Barbaro M. 2008	Barbaro M 2012		Famille décrite			
Sexe déclaré	Fille	Fille	Fille	Garçon	Fille	Fille	Fille	Fille	Fille	Garçon
DN	1981	1986	1986				1942	1981	2000	2010
Age découverte	15 ans	10 ans et 10 mois	21ans	15mois	16 ans	12 ans et 4 mois	-	11 ans	Anténatal	Anténatal
Clinique	Aménorrhée primaire	Prépubère	Retard pubertaire Aménorrhée primaire	Ambiguïté	Aménorrhée primaire	Prépubère	Phénotype féminin: ?	Phénotype féminin normal	Ambiguïté	Ambiguïté
Tanner	S4 P3-4	S1 A1 P1	S2 A2 P2			S1 A1 P1	Virilisation secondaire	Virilisation secondaire		
OGE	Féminins normaux	Féminins normaux	Féminins Introïtus étroit	Micropénis Hypospadias Scrotum bifide	Féminins normaux	Féminins normaux			Peu virilisé	Hypospadias post Micopénis Gonades en place
OGI	Utérus 12 ml Pas d'ovaires vus	Utérus 1 ml Pas d'ovaires vus	Utérus petit et immature Ovaire D : normal Ovaire G : non vu	Utérus+ vagin + sinus urogénital Testis hypoplasiques inguino- scrotaux	Utérus : 1,8 ml Vagin : normal Gonade D: 0.5 ml Gonade G non vue	Utérus prépubère Gonade D : 0.2ml Gonade G: non vue		Pas d'utérus Sinus urogénital, Vagin bas inséré	Pas d'utérus Sinus urogénital, Vagin haut inséré	Pas d'utérus, Pas de vagin Urètre masculin
Testostérone (nmol/l)	3,9 (augmentée)	1,1 (N)	2.3 (N)	<0.35 (N)	1		-	-	0.66 l(J1)	0.013 (J1)
Oestradiol (pmol/l)	121 (N)	50 (basse)	<50 (indosable)	-	Abaissée		-	-	-	
FSH (UI/l)	108 (augmentée)	-	51,3 (N)	2,1	Augmentée		-	-	6,4	7,9
LH (UI/l)	38	-	12,5 (N)	0,1	Augmentée		-	-	0,7	7,7
AMH(ng/ml)	-	-	-	-			-	-	4.36	24,6
Caryotype	46,XY	46,XY	46,XY	46,XY	46,XY	46,XY	46,XY	46,XY	46,XY	46,XY
BiolMol	Duplic. <i>DAX1</i> 637kb,Xp21.2 (MAGEB 1-4)	Duplic. <i>DAX1</i> 637kb,Xp21.2 (MAGEB 1-4)	Délétion zone régulation <i>DAX1</i> 257 kb, Xp21.2	Duplic. <i>DAX1</i> <800kb (MAGEB1-4)	Duplic. <i>DAX1</i> 679-687kb, (MAGEB1-4)	Duplic. <i>DAX1</i> 679-687kb, (MAGEB1-4)	-	Duplic. <i>DAX1</i>	Duplic. <i>DAX1</i>	Duplic. <i>DAX1</i> 406-451kb, Xp21.2 (MAGEB1-4)
TT	Gonadectomie	Gonadectomie	Gonadectomie	?	Gonadectomie 17 ans et 5 mois	Gonadectomie 13 ans	Gonadectomie Génioplastie M. 14 ans	Gonadectomie Génioplastie F. 11 ans	Gonadectomie Génioplastie F. 13 ans	4inj.Testostérone. Génioplastie M. 9 mois
Histologie	Trompes Fallope: N 2 streaks gonads Gonadoblastome G	Trompes Fallope N 2Streaks gonads Gonadoblastome bilatéraux	Streak gonade G Aspect testis D Trompes Fallope rudimentaires	Streak gonad G Testis D dysgenetique Tubules atrophiques	TrompesFallope : N 2 streaks gonades	TrompesFallopeN tissu ovarien gonadoblastomes bilatérales	-	Dysgénésie gonadique testiculaire bilatérale	Dysgénésie gonadique testiculaire bilatérale	Dysgénésie gonadique testiculaire bilatérale

Tableau 5 : Revue de la littérature et de nos cas : duplication DAX1 de petite taille

Légende du tableau 5 :

DN = date de naissance

bio mol = biologie moléculaire

OGE = organes génitaux externes

OGI = organes génitaux internes

TT = traitement médico-chirurgical

Duplic DAX1 = duplication DAX1

Génitoplastie.F.=génitoplastie féminisante

*Génitoplastie.M.=génitoplastie
masculinisante*

G = gauche, D = droite

N= normal

Notre observation

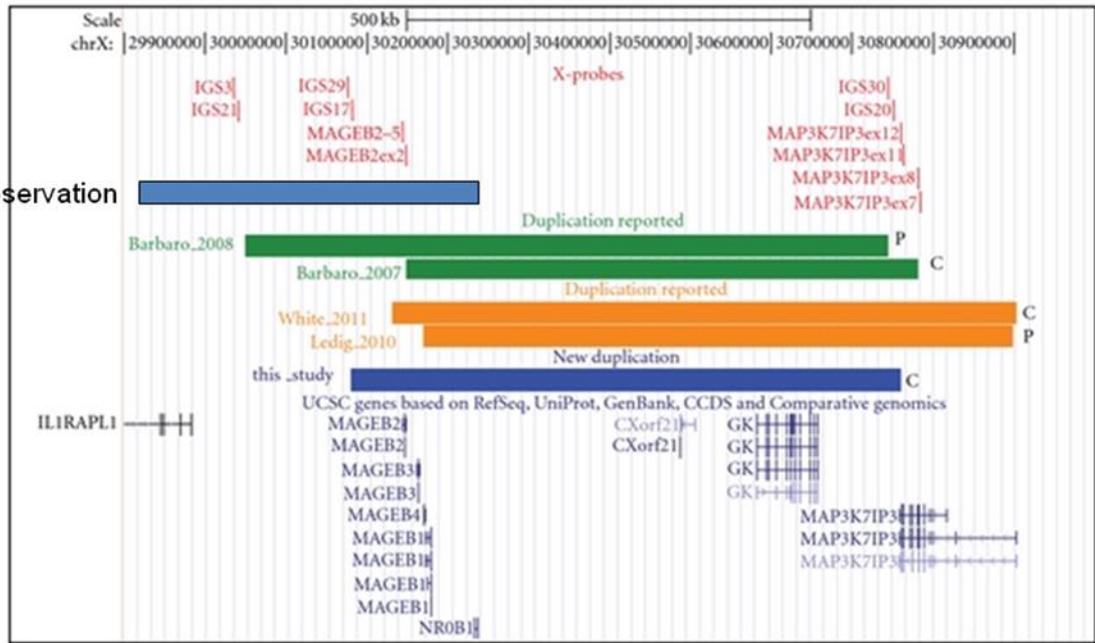


Figure 16 - Comparaison de la duplication du locus NROB1 chez notre patient avec ceux précédemment rapportés (Barbaro.2012)

Représentation de l'UCSC genome browser (NCBI36/hg18) du locus de NROB1 en Xp21.2.

B. Variabilité phénotypique

La plupart des cas retrouvés ont la même présentation clinique et le diagnostic a été posé à l'adolescence, chez des filles avec des organes génitaux externes féminins devant une aménorrhée primaire, comme les 5 patientes décrites par Barbaro et Smyk de phénotype féminin normal (36,39,40). Un cas néanmoins est décrit comme ambigu par Barbaro ressemblant au cas de Léo (VI.2). (34)

Dans notre famille, on observe une grande variabilité phénotypique pour une même duplication du locus *DAX1*. Une femme Marguerite (III.11) stérile « sans ovaires » et deux cas qui semblent identiques, Benoit (II.4) et Janine (V.1), nés avec un phénotype féminin qui se sont virilisés secondairement à l'adolescence. Le premier a changé de sexe, la deuxième a été maintenue dans son sexe de naissance. Deux nouveaux nés diagnostiqués « ambigus » en anténatal : Anne (V.8) qui présentait déjà à l'échographie morphologique des signes d'hypomasculinisation d'un fœtus XY et qui est née avec un phénotype plutôt féminin, alors que Léo (VI.2) son neveu était beaucoup plus virilisé in utero et à la naissance, permettant de le déclarer garçon et de le maintenir dans son sexe génétique.

Dans les cas décrits habituellement, la duplication du locus *DAX1* est associée à une réversion sexuelle complète ou une hypomasculinisation d'un fœtus XY. Mais nous n'avons pas retrouvé dans la littérature, de cas décrits, de virilisation secondaire à l'adolescence, comme chez Janine et Benoit. Comment des testicules dysgénésiques, même incomplètement, ne permettant pas la virilisation correcte d'un fœtus XY, peuvent-ils être de nouveau fonctionnels en période pubertaire ?

On peut se demander pourquoi la même duplication au sein d'une même famille, n'a pas la même expressivité phénotypique? Cette notion est connue mais les explications actuelles ne sont pas encore élucidées. Les hypothèses avancées sont la notion de pénétrance incomplète et d'expressivité variable. Si habituellement au sein d'une même famille la duplication de *DAX1* est la même, on ne peut formellement exclure des variations de taille, l'analyse en CGH array n'ayant pas été réalisée chez les autres membres atteints de notre famille.

Des gènes modificateurs pourraient-ils jouer un rôle ?

Des phénomènes épigénétiques peuvent-ils être évoqués ?

Quelle est l'influence des facteurs environnementaux ?

Dans la littérature, nous avons retrouvé un cas, similaire au cas de Léo mais de diagnostic plus tardif puisque la dysgénésie gonadique a été suspecté devant la présence d'un micropénis avec un aspect d'hypospadias et d'un scrotum bifide. Le caryotype réalisé s'est révélé 46,XY. L'échographie réalisée à 15 mois montre un petit pénis avec des corps caverneux et un urètre. A 21 mois, on découvre en laparoscopie, la présence d'un utérus et d'un vagin avec un sinus urogénital. L'examen d'anatomopathologie révèle une gonade droite avec du tissu testiculaire et des tubules atrophiques. Aucune cellule de Leydig visible. A gauche, présence d'une streak gonade. A 23 mois, un test de stimulation testiculaire par HCG est réalisé, il montre un taux de testostérone < 0.35 nmol/l en début de test qui augmente à 1,58 nmol/l (norme pré-puberté : 0,35-1,28). Si les organes génitaux externes sont comparables, chez Léo (VI.2), nous notons une absence de dérivés mullériens. **A noter qu'aucun de nos 3 cas n'a de dérivés mullériens.**

L'analyse anatomopathologique des gonades des cas décrits dans la littérature, met en évidence de façon constante des streaks gonades associées à du tissu testiculaire dysgénétique et dans un cas du tissu ovarien. Chez nos 3 cas décrits, il s'agit toujours de dysgénésie gonadique testiculaire. C'est sans doute le degré de dysgénésie gonadique testiculaire qui explique en partie les phénotypes variables. **Par ailleurs des cas de gonadoblastome sont signalés dans la moitié des cas publiés.** Cette notion est importante puisque dans notre famille, Léo (VI.2) a été maintenu dans son sexe génétique. Quelle surveillance proposer au regard de ce risque ?

Y-a-t-il des facteurs environnementaux intriqués avec les facteurs génétiques?

(42) Depuis 10-15 ans on a observé grâce aux observations animales et humaines, le rôle des xénobiotiques sur le développement sexuel. Le Distilbène prescrit aux femmes enceintes pour éviter les fausses couches de 1948 à 1977 est un exemple connu pour avoir été à l'origine de pathologies très diverses chez les femmes (cancers du vagin et du col utérin, malformations congénitales) mais aussi sur les générations futures puisque des cas d'hypospadias ont été observés chez des garçons dont les grand-mères ont pris ce traitement.

Récemment encore a été publiée une étude en 2011, sur les effets du Bisphénol A. Dans l'article on démontre les effets des produits chimiques xénobiotiques (EDC=Endocrine Disrupting Chemicals) sur des poissons modifiant leurs morphologies et la fonction des gonades. En ce qui concerne l'effet des EDC sur la stéroïdogénèse et le début de la différenciation sexuelle, plusieurs rapports existent notamment celui d'Arukwe (2008). Il a montré la modulation de la transcription de ces

gènes associés à la stéroïdogénèse et au début de la différenciation sexuelle. La plupart des xénobiotiques ont un effet anti-androgène ou oestrogène like. (43)

Cet article a étudié le profil d'expression de plusieurs gènes de la différenciation sexuelle tels que *DAX1*, *MIS*, *SF1* après l'exposition au Bisphénol A. Il a montré que l'exposition à ce produit régule à la hausse *DAX1* et à la baisse *SF1* dans les gonades des 2 sexes.

C. Choix de l'orientation sexuelle

Aucune discussion n'a eu lieu quant au choix du sexe à la naissance pour Marguerite (III.11) qui est une femme « sans ovaire » (d'après les propos recueillis par la famille), ni pour **Benoit** (II.4) et **Janine** (V.1), dont nous savons qu'ils se sont virilisés secondairement.

Par contre la situation a été plus difficile pour Anne (V.8) et Léo (VI.2). **En ce qui concerne Anne**, malgré les examens pratiqués et les discussions en anténatal avec les 2 parents leur évoquant la possibilité d'une ambiguïté à la naissance, lorsqu'elle naît en clinique, le père la déclare immédiatement « fille » à la mairie malgré notre proposition de suspension de déclaration de naissance. Le choix du sexe féminin a pu être confirmé puisqu'à l'examen, les organes génitaux externes de cet enfant XY étaient peu virilisés et que le bilan hormonal montrait une activité testiculaire faible (hormonologie de type féminin). Elle bénéficie d'un traitement chirurgical, à l'âge de 13 mois, associant une gonadectomie bilatérale et une génitoplastie féminisante. Dans ce cas, les parents n'ont pu concevoir une autre orientation sexuelle que féminine, puisque pour la mère d'Anne, sa fille ne pouvait que ressembler à Janine qu'elle avait si souvent gardée et langée (« c'était une fille sans aucun doute »).

Dans le cas de Léo (VI.2), la grossesse est révélée tardivement à la famille (vers 4 mois de grossesse) et les problèmes de développement sexuel sont évoqués qu'en milieu de grossesse au gynécologue. Cette attitude témoigne bien de la difficulté d'acceptation de tout problème génétique familial et particulièrement dans le domaine du développement sexuel : le sujet reste tabou. C'est lors de l'échographie morphologique de 22 SA, que devant un fœtus « plutôt fille » mais avec des signes

de masculinisation que le problème est évoqué. Néanmoins la jeune femme, malgré l'information reçue en anténatal de non prévisibilité précise du phénotype sexuel à la naissance, a vécu sa grossesse dans l'idée que son enfant de caryotype XY, serait une fille comme Janine, sa cousine germaine et Anne sa petite sœur utérine. Comme sa propre mère, elle a accouché dans la même clinique où est née Anne et lui donne le prénom de *Léa* : le couple finalement accepte au vu du sexe clinique « de fille virilisée à la naissance » de suspendre la déclaration. Après discussion, prenant en compte la demande parentale, les possibilités médicales et chirurgicales *Léa* est renommée *Léo*. L'imagerie montre l'absence d'utérus, des gonades d'aspect testiculaire et l'hormonologie post-natale confirme les résultats anténataux en faveur d'une hormonologie de type masculin. Le test HCG n'a pas été pratiqué car chez Anne celui-ci avait induit une augmentation de taille du bourgeon génital, ce que nous avons rapproché de la virilisation secondaire chez Janine et Benoit, et qui nous laisse présager d'une efficacité de l'androgénothérapie sur le micropénis en période post-natale.

Le chirurgien considère que l'anomalie peut être assimilée à un hypospadias postérieur sévère chez un garçon. Ce changement d'orientation sexuelle vers le sexe masculin s'avère difficile pour les parents et en même temps un soulagement de pouvoir maintenir l'enfant dans le sexe génétique. Il bénéficie d'une androgénothérapie et d'une génitoplastie masculinisante.

Pour les cas décrits dans la littérature, il n'est pas fait mention de discussion concernant l'orientation de sexe à la naissance, pas plus que de changement de sexe à l'âge adulte. Il nous a donc semblé intéressant de mentionner cette notion puisque la discussion, a eu lieu pour nos deux derniers cas décrits. Cette décision est toujours difficile, et doit être pluridisciplinaire en tenant compte des arguments génétiques, biologiques, culturels et psychologiques.

D. Conseil génétique

La discussion étiologique de l'anomalie génétique dans cette famille a été longue puisqu'elle a été reprise pendant la grossesse d'Anne (V.8). L'arbre généalogique orientait vers une anomalie liée à l'X, différentes hypothèses avaient été évoquées et éliminées telle l'anomalie du gène de la 5 alpha réductase. Les 3 demi-sœurs d'Anne après la naissance de cette dernière avaient été réunies à la demande de leur mère porteuse, afin qu'elles puissent bénéficier du conseil génétique. Le message passé au cours de cette consultation, alors qu'elles étaient adolescentes, était celui de consulter rapidement un gynécologue en cas de grossesse, pour réaliser un diagnostic précoce de sexe fœtal à partir d'un prélèvement sanguin maternel à 4 semaines de grossesse puisque seuls les fœtus masculins sont à risque d'être atteints. Les analyses génétiques étaient alors en cours.

Ce n'est que dix ans plus tard, au cours de la grossesse de la sœur d'Anne, qui attendait un fœtus XY, que le diagnostic de duplication du locus *DAX1* a été posé chez Anne, ce qui a permis de confirmer le diagnostic chez Léo (VI.2) et Janine et de compléter l'étude génétique chez les autres femmes, potentiellement porteuses, de cette famille. Les résultats génétiques montrent que la mère (V.6) et la grand-mère (IV.8) de Léo sont porteuses de cette duplication du locus *DAX1* et que les 2 autres demi-sœurs d'Anne (V.5; V.7) sont indemnes. Il a été proposé une recherche génétique pour les 2 sœurs de Janine, seule l'une des 2 sœurs est porteuse de la duplication (V.3) et vient d'accoucher de son premier enfant (VI.1), une fille de caryotype XX, par chance car cette dernière n'avait accepté que tardivement dans la grossesse de pratiquer l'étude génétique. Aucun des articles traitant du sujet n'évoque cet aspect de la prise en charge.

E. Aspects psychosociaux et médicolégaux

La décision de l'orientation sexuelle d'un nouveau né ambigu est toujours délicate.

Le corps médical est sans cesse confronté à cette question « quel est le bon choix ? ou du moins le moins mauvais ? ». C'est l'évolution de ces 2 enfants qui contribuera à répondre à cette interrogation. Aujourd'hui, beaucoup de pays commencent à s'intéresser à ce sujet, notamment aux Etats-Unis où est envisagé de ne plus opérer ces patients à la naissance mais bien plus tard lorsqu'ils seront en mesure de décider par eux-mêmes de leur propre orientation. Si dans notre civilisation, il semblait inconcevable d'élever un enfant dans un sexe indéterminé, commence à émerger la notion de la possibilité d'un troisième sexe. En Europe des études sont également en cours, notamment en Hollande et en Suède, à ce sujet. Les questions qui émergent sont : « faut-il continuer à opérer rapidement à la naissance, ces enfants ? ou doit-on laisser du temps aux parents ? ou encore doit-on laisser choisir les enfants plus tard à l'âge où ils pourraient choisir eux-mêmes ? »

L'Assemblée parlementaire à la conférence du Conseil Européen du 30/09/2013, concernant le droit des enfants à l'intégrité physique a établi : « la nécessité de veiller à ce que les enfants participent aux décisions concernant leur intégrité physique lorsque cela est approprié et possible et à adopter des dispositions juridiques spécifiques pour que certaines interventions et pratiques ne soient pas réalisées avant qu'un enfant soit en âge d'être consulté. ». Déjà au début des années 1990, de nombreuses associations d'adultes intersexués ont commencé à évoquer le fait que la chirurgie leur avaient été néfaste tant sur le plan physique que psychique. Les organisations de défense pertinentes recommandent fortement d'éviter les opérations génitales et autres formes de traitement tant que l'enfant n'est

pas en mesure de pleinement participer à la prise de décision. Pour des raisons légales et éthiques, elles évoquent aussi de différer la détermination du sexe jusqu'à l'âge où les individus concernés peuvent prendre eux-mêmes leur décision. Par ailleurs, elles critiquent la perception d'un état intersexué en tant que pathologie et plaident pour qu'elle soit perçue comme une variation sexuelle individuelle et une situation médicale complexe.

En Australie, la loi a prévu une case « neutre » pour la déclaration d'un enfant qu'il soit porteur ou non d'une anomalie du développement de sexe. De même l'Allemagne, à partir du 1^{er} octobre 2013 a prévu une case « sexe indéterminé » pour la déclaration de naissance.

Philippe Guez, docteur en droit, a essayé de faire un état des lieux de la mention de « sexe » dans l'état civil. (44) Le sexe est pris en compte dans les actes de l'état civil et le premier d'entre eux est l'acte de naissance (*article 57 du code civil*). L'évolution du concept d'identité permet ainsi de faire jouer à l'état civil une « fonction d'identification » et une « fonction identitaire », la première impliquant la stabilité tandis que l'autre autoriserait le changement. C'est sous l'angle de ses deux fonctions, que seront envisagés les rapports entre le sexe de personne et l'état civil.

Fonction d'identification de l'état civil:

Le sexe doit-il faire partie de l'état civil? Poser une telle question peut surprendre dès lors que la dualité des sexes s'inscrit comme une donnée naturelle incontournable. De fait « le premier mode de caractérisation juridique des personnes demeure avant tout le sexe ». Le seul sexe pris en compte par l'état civil est le sexe morphologique. L'ancien article 55 du code civil exigeait que l'enfant devait être présenté à l'officier

de l'état civil, qui de cette façon pouvait constater *de visu* l'appartenance sexuelle du nouveau né en examinant ses organes génitaux. Critiquée par le corps médical, cette formalité était peu respectée en pratique et l'usage était de présenter à l'officier de l'état civil un certificat établi par un médecin ou une sage-femme agréée. Il est remarquable de constater que le sexe du nouveau né est toujours défini d'après le sexe morphologique. La loi n'impose nullement l'obligation de procéder à des examens médicaux en vue de déterminer le sexe juridique de l'enfant. La loi n'impose pas non plus la modification du sexe indiqué dans l'acte de naissance si l'on découvrait ultérieurement que les caractéristiques génétiques ou chromosomiques du sexe de la personne ne correspondent pas à son sexe anatomique. Si le sexe juridique doit être déterminé d'après le sexe morphologique, la question peut se poser de savoir si cela ne devrait pas avoir une incidence sur les catégories retenues par l'état civil. Pour les personnes qui présentent des anomalies de sexe anatomique, l'assignation dans l'un ou l'autre des sexes peut s'avérer difficile. Afin que l'état civil tienne compte de cette réalité, un auteur a proposé l'instauration d'une troisième catégorie « dans laquelle seront regroupés tous ceux dont le sexe n'est pas homogène ». En soi, cette proposition est critiquable car elle risque d'engendrer l'apparition « d'un troisième sexe discriminatoire », ce qui serait d'autant plus mal venu que dans la plupart des cas, de trouble de développement sexuel, les personnes touchées ne souhaitent pas se singulariser dans un statut hybride mais veulent habituellement être rattachées à l'un des deux sexes. Cette proposition est bien sûre restée à l'état de suggestion. La jurisprudence affirme que « *tout individu, même s'il présente des anomalies organiques, doit être obligatoirement rattaché à l'un des deux sexes, lequel doit être mentionné dans l'acte de naissance* ». Il est admis, après accord du procureur de la République qu'aucune

mention sur le sexe ne soit immédiatement inscrite dans l'acte de naissance, si le médecin n'est pas en mesure de donner immédiatement une indication sur le sexe, mais seulement à la suite d'un délai de un à deux ans. (44)

Fonction identitaire de l'état civil :

Il n'a jamais été contesté que la mention du sexe dans un acte de naissance puisse faire l'objet d'une rectification, lorsqu'en raison de la malformation des organes génitaux externes, le sexe déclaré à l'état civil, s'avère ne pas correspondre à l'évolution ultérieure de la personne. Mais lorsqu'une telle situation se produit « il ne s'agit pas à proprement parler de changement de sexe mais bien de la détermination de sexe depuis la naissance ». Telle est d'ailleurs, la raison pour laquelle la modification de la mention du sexe emprunte la voie de la rectification, qui n'a pas pour objet de changer l'état de la personne mais de corriger une erreur commise lors de la rédaction de l'acte de l'état civil. Le véritable changement de sexe consiste à reconnaître la possibilité pour une personne de changer d'état au motif qu'il ne correspondait pas à la réalité. Cette situation intéresse principalement les transsexuels. (44)

Les changements de sexe chez les enfants en bas âge sont de plus en plus fréquents selon plusieurs rapports médicaux publiés récemment. Selon l'agence de presse américaine Associated Press qui se base sur trois rapports publiés depuis le 20 février 2012, dans des journaux pédiatriques, de plus en plus d'enfants souhaiteraient changer de sexe. Le Dr Spack (auteur d'un des rapports), indique avoir traité dans son hôpital de Boston, 97 enfants de 1998 à 2010 (dont le plus jeune était âgé de 4ans). (45)

V. Conclusion

Si la variabilité phénotypique liée à la duplication du locus *DAX1*, associée habituellement, à la réversibilité sexuelle du fœtus XY, atteint est aujourd'hui connue, nous avons été frappés, par cette variabilité clinique au sein d'une même famille. Les explications de l'expressivité variable de ce gène restent incomplètes.

Ce qui nous semble non rapporté à ce jour est la possible virilisation secondaire en période pubertaire, retrouvée chez au moins deux membres de la famille, dont le mécanisme reste obscur : comment des testicules non fonctionnels in utero, le redeviennent partiellement à l'adolescence ?

La duplication du locus du gène *DAX 1* est sans doute à rechercher plus souvent en cas de 46,XY DSD isolé et non seulement en cas de réversion sexuelle complète, mais aussi en cas d'hypomasculinisation au même titre que les autres gènes mieux connus, impliqués dans le développement sexuel masculin habituellement séquencés.

Par ailleurs au-delà du sexe génétique, anatomique et hormonal se pose la difficile question de l'orientation sexuelle, du genre assigné à l'enfant précocement dans la vie au regard de l'évolution de la société actuelle. Si les connaissances scientifiques progressent, la prise en charge de ces enfants de plus en plus précoce, souvent en période anténatale, reste complexe et évolutive ; elle doit tenir compte de tous ces aspects évoqués et les décisions prises de manière collégiale.

VI. Bibliographie

1. Houk CP, Hughes IA, Ahmed SF, Lee PA. Summary of consensus statement on intersex disorders and their management. International Intersex Consensus Conference. *Pediatrics*. 2006;118(2):753–7.
2. Öcal G, Berberoglu M, Siklar Z et al. The clinical and genetic heterogeneity of mixed gonadal dysgenesis: does “disorders of sexual development (DSD)” classification based on new Chigaco consensus cover all sex chromosome DSD? *Eur J Pediatr*. 2012;171(10):1497–502.
3. Kim KS, Kim J. Disorders of sex development. *Korean J urol*. 2012;53(1):1–8.
4. Hughes IA, Houk CP, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. *J. Pediatr. Urol*. 2006;2(3):148–62.
5. Ostrer H. 46,XY Disorder of Sex Development and 46,XY Complete Gonadal Dysgenesis. *Gene Reviews*. 2009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1547>.
6. White S, Ohnesorg T, Notini A, Roeszler K, Hewitt J, Daggag H, et al. Copy number variation in patients with disorders of sex development due to 46,XY gonadal dysgenesis. *PLoS One*. 2011;6(3):e17793.
7. Bardoni B, Zanaria E, Guiolis S, Florida G et al. A dosage sensitive locus at chromosome Xp21 is involved in male to female sex reversal. *Nat. Genet*. 1994;7(4):497–501.
8. Patel M, Dorman KS, Zhang YH, Huang BL, Arnold AP, Sinsheimer JS, et al. Primate DAX1, SRY, and SOX9: evolutionary stratification of sex-determination pathway. *Am J Hum Genet*. 2001;68(1):275–80.
9. Rajender S, Rajani V, Gupta NJ, Chakravarty B, Singh L, Thangaraj K. SRY-negative 46,XX male with normal genitals, complete masculinization and infertility. *Mol Hum Reprod*. 2006;12(5):341–6.
10. Hanley NA, Hagan DM, Clement-Jones M, Ball SG, Strachan T, Mcelreavey K, Lindsay S, et al. SRY, SOX9, and DAX1 expression patterns during human sex determination and gonadal development. *Mech Dev*. 2000;91(1-2):403–7.
11. Domenice S, Corrêa RV, Costa EM, Nishi MY, Vilain E et al. Mutations in the SRY, DAX1, SF1 and WT4 genes in Brazilian sex-reversed patients. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(1):145–50.
12. Vilain E, McCabe ER. Mammalian sex determination: from gonads to brain. *Mol Genet Metab*. 1998;65(2):74–84.
13. DSD 2013. Lyon. Embryologie de la différenciation sexuelle. Leclair.MD .SFUP/SFCP. seminairesdsd2013.univ-lyon1.fr/fr

14. Salmon NA, Handyside AH, Joyce IM. Expression of SOX8, SF1, Gata4, WT1, DAX1 and Fog2 in the mouse ovarian follicle: implications for the regulation of AMH expression. *Mol Reprod Dev.* 2005;70(3):271–7.
15. Mello MP, França ES, Fabbri HC, Maciel-Guerra AT, Guerra-Junior G.. Multifunctional role of steroidogenic factor 1 and disorders of sex development. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55(8):607-12.
16. Bellefroid EJ, Leclère L, Saulnier A, Keruzore M et al. Expanding roles for the evolutionarily conserved Dmrt sex transcriptional regulators during embryogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70(20):3829–45.
17. Krentz AD, Murphy MW, Zhang T et al. Interaction between DMRT1 function and genetic background modulates signaling and pluripotency to control tumor susceptibility in the fetal germ line. *Dev Biol.* 2013;377(1):67-78.
18. Ludbrook LM, Harley VR. Sex determination: a “window” of DAX1 activity. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15(3):116–21.
19. Lehmann PS. Etude de DAX-1 et de sa perte de fonction dans l'hypoplasie congénitale des glandes surrénales. Thèse de doctorat: Université Louis Pasteur. 2005.
20. Belghiti A. Prise en charge des anomalies de différenciation sexuelle (à propos de 16 cas). Thèse de Médecine: Faculté de médecine de l'université Sidi Mohammed Ben Abdellah. 2011;(087/11).
21. Tamet J-Y, Châtelain P. Différenciation sexuelle et identités. Clinique, art & littérature. Edition in press. 2012.
22. Médecine Clinique & endocrinologie diabète. Numéro Hors Série. 2006. Confrontations Endocrinologie-Diabétologie Sud Franciliennes; page 2-11' Morel Y, Mallet D, Menassa R.
23. Zanaria E, Muscatelli F, Bardoni B et al. An unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenita. *Nature.* 1994;372(6507):635–41.
24. Nuclear Receptor Subfamily O, Group B, Member 1, NROB1. OMIM. (300473).
25. Dabovic B, Zanaria E, Bardoni B et al. A family of rapidly evolving genes from the sex reversal critical region in Xp21. *Mamm Genome.* 1995;6(9):571–80.
26. Krone N, Riepe FG, Dörr HG, Morlot M, Rudorff KH, Drop SLS, et al. Thirteen novel mutations in the NROB1 (DAX1) gene as cause of adrenal hypoplasia congenita. *Hum Mutat.* 2005;25(5):502–3.
27. Ho J, Zhang YH, Huang BL, McCabe ER. NROB1A: an alternatively spliced form of NROB1. *Mol Genet Metab.* 2004;83(4):330–6.
28. Iyer AK, Zhang YH, McCabe ER. Dosage-sensitive sex reversal adrenal hypoplasia congenita critical region on the X chromosome, gene 1 (DAX1) (NROB1) and small heterodimer partner (SHP) (NROB2) form homodimers individually, as well as DAX1-SHP heterodimers. *Mol Endocrinol.* 2006;20(10):2326–42.

29. Meeks JJ, Crawford SE, Russell TA, Morohashi K, Weiss J, Jameson JL. Dax1 regulates testis cord organization during gonadal differentiation. *Development*. 2003;130(5):1029–36.
30. Iyer AK, McCabe ER. Molecular mechanisms of DAX1 action. *Mol Genet Metab*. 2004;83(1-2):60–73.
31. Hoyle C, Narvaez V, Alldus G, Lovell-Badge R, Swain A. Dax1 expression is dependent on steroidogenic factor 1 in the developing gonad. *Mol Endocrinol*. 2002;16(4):747–56.
32. Ludbrook LM, Bernard P, Bagheri-Fam S, Ryan J, Sekido R, Wilhelm D, et al. Excess DAX1 leads to XY ovotesticular disorder of sex development (DSD) in mice by inhibiting steroidogenic factor-1 (SF1) activation of the testis enhancer of SRY-box-9 (Sox9). *Endocrinology*. 2012;153(4):1948–58.
33. Lalli E, Meiner MH, Stocco DM, Sassone-Corsi P. DAX-1 blocks steroid production at multiple levels. *Endocrinology*. 1998;139(10):4237–43.
34. Meeks JJ, Weiss J, Jameson JL. DAX1 is required for testis determination. *Nat Genet*. 2003;34(1):32-3
35. Smith CA, Clifford V, Western PS, Wilcox SA, Bell KS, Sinclair AH. Cloning and expression of a DAX1 homologue in the chicken embryo. *J Mol Endocrinol*. 2000;24(1):23–32.
36. Barbaro M, Cook J, Lagerstedt-Robinson K, Wedell A. Multigeneration Inheritance through Fertile XX Carriers of an NROB1 (DAX1) Locus Duplication in a Kindred of Females with Isolated XY Gonadal Dysgenesis. *Int J Endocrinol*. 2012: 504904.
37. Ledig S, Hiort O, Scherer G, Hoffmann M, Wolff G, Morlot S, et al. Array-CGH analysis in patients with syndromic and non-syndromic XY gonadal dysgenesis: evaluation of array CGH as diagnostic tool and search for new candidate loci. *Hum Reprod*. 2010;25(10):2637–46.
38. Ogata T, Matsuo N. Sex determining gene on the X chromosome short arm: dosage sensitive sex reversal. *Acta Paediatr Jpn*. 1996;38(4):390–8.
39. Barbaro M, Oscarson M, Schoumans J, Staaf J, Ivarsson SA, Wedell A. Isolated 46,XY gonadal dysgenesis in two sisters caused by a Xp21.2 interstitial duplication containing the DAX1 gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3305–13.
40. Smyk M, Berg JS, Pursley A, Curtis FK et al. Male-to-female sex reversal associated with an approximately 250 kb deletion upstream of NROB1 (DAX1). *Hum Genet* 2007;122(1):63–70.
41. Barbaro M, Cicognani A, Balsamo A, Löfgren A, Baldazzi L, Wedell A, et al. Gene dosage imbalances in patients with 46,XY gonadal DSD detected by an in-house-designed synthetic probe set for multiplex ligation-dependent probe amplification analysis. *Clin Genet*. 2008;73(5):453–64.
42. Chapman RW, Guillette LJ Jr. Contaminants and impoSEX: transcriptomics of contaminant-induced sex change. *Mol Ecol*. 2013;22(6):1485–7.

43. Rhee JS, Kim BM, Lee CJ, Yoon YD, Lee YM, Lee JS. Bisphenol A modulates expression of sex differentiation genes in the self-fertilizing fish, *Kryptolebias marmoratus*. *Aquat Toxicol.* 2011;104(3-4):218–29.
44. Guez P. Université de Paris-Nanterre. Regards comparés sur l'état civil, entre statut et liberté: questions d'actualité. Colloque du Centre d'Études Juridiques Européennes et Comparées. La mention du sexe dans l'état civil. 2004;17–8.
45. www.7sur7.be/7s7/fr/1523/Famille/article/detail/1397455/2012/02/20/De-plus-en-plus-d-enfants-veulent-changer-de-sexe.dhtml. Am. Press. 2012;

VII. Résumé

Nous nous sommes intéressés à une famille atteinte de duplication du locus *DAX1* (*NROB1*) à l'origine d'un trouble précoce du déterminisme sexuel masculin de type 46,XY DSD. La surexpression de *DAX1* « gène antitesticulaire » dont l'action est complexe est classiquement associée à une réversion sexuelle complète même si des cas d'ambiguïtés ont été décrits.

Nous avons choisi de décrire les deux cas, que nous avons été amenés à prendre en charge et recueilli des données sur plusieurs membres de cette famille, atteinte sur 6 générations. Ils nous paraissent assez différents de ceux décrits dans la littérature : le premier cas, né avec une hypomasculinisation sévère a été orienté vers le sexe féminin, le second de phénotype plus virilisé, de type hypospadias postérieur a permis de le laisser dans son sexe génétique. Pour la même duplication au sein de cette famille tous les phénotypes sont rapportés d'hypomasculinisation allant jusqu'à la réversion sexuelle complète.

Dans les cas décrits comparables sur le plan génétique dans la littérature, le diagnostic a été posé le plus souvent à l'occasion d'un bilan d'aménorrhée primaire. La duplication du locus *DAX1* devrait sans doute être recherchée plus souvent dans les cas de 46,XY DSD.

La notion qui nous semble non décrite à ce jour est celle de la virilisation secondaire retrouvée chez au moins deux membres de la famille, dont le mécanisme est méconnu. Comment des testicules non fonctionnels in utero, le redeviennent partiellement à l'adolescence ?

Ces situations sont toujours des drames familiaux, il touche l'identité même de la personne confrontée au regard de l'entourage et de la société. Le choix de l'orientation sexuelle est toujours difficile et doit prendre en compte les possibilités médico-chirurgicales ainsi que les résultats des bilans hormonaux, génétiques et d'imagerie. Cette décision doit être prise de façon collégiale et multidisciplinaire en impliquant les parents et peut être l'enfant lui-même lorsqu'il sera en âge de décider.

VIII. Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes condisciples si j'y manque.