

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2010

THESE N°: 178

DESORDRES DU DEVELOPPEMENT SEXUEL
PROFIL CYTOGENETIQUE A PROPOS DE 127 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle Houda SAOUDI HASSANI

Née le 17 Août 1985 à Marrakech

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Désordres du développement sexuel – Ambiguïté sexuelle – Hermaphrodisme vrai –
Pseudohermaphrodisme – Déterminisme sexuel.

JURY

Mr. S. BARGACH

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mr. O. CHOKAIRI

Professeur d'Histologie Embryologie

Mme. A. BENOUDA

Professeur de Microbiologie

Mme. F. JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

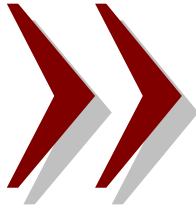
Mr. M. KISSRA

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

﴿

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا و قلبا خاشعا و شفاء

من كل داء و سقم





**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Ali BEN OMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur El Hassan AHELLAT

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader	Pathologie Chirurgicale
--------------------------	-------------------------

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss*	Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed	Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif	Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb	Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed	Pharmacologie Clinique
-----------------------	------------------------

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz	Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia	Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida	Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed	Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek	Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima	Pédiatrie
---------------------------------------	-----------

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam	Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane	Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUDA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSaid Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUY Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCH Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNABOUY Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaitounia
82. Pr. ATMANY Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUHA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUY Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
103. Pr. BENOUDA Amina
104. Pr. BENSOUA Adil
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
106. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
107. Pr. CHAKIR Nouredine
108. Pr. CHRAIBI Chafiq
109. Pr. DAOUDI Rajae
110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
113. Pr. FELLAT Rokaya
114. Pr. GHAFIR Driss*
115. Pr. JIDDANE Mohamed
116. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
117. Pr. TAGHY Ahmed
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
120. Pr. AL BAROUDI Saad
121. Pr. ARJI Moha*
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
124. Pr. BENJELLOUN Samir
125. Pr. BENRAIS Nozha
126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
127. Pr. CAOUI Malika
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
130. Pr. EL AOUDAD Rajae
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
132. Pr. EL HASSANI My Rachid
133. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
136. Pr. ESSAKALI Malika
137. Pr. ETTAYEBI Fouad
138. Pr. HADRI Larbi*
139. Pr. HDA Ali*
140. Pr. HASSAM Badredine
141. Pr. IFRINE Lahssan
142. Pr. JELTHI Ahmed
143. Pr. MAHFOUD Mustapha
144. Pr. MOUDENE Ahmed*
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumatologie Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
151. Pr. ABDELHAK M'barek
152. Pr. BELAIDI Halima
153. Pr. BARHMI Rida Slimane
154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Ilham
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrie
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie -Obstétrique
Traumatologie -Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAOUI Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*
172. Pr. DIMOU M'barek*
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
178. Pr. HDA Abdelhamid*
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
182. Pr. BENOMAR ALI
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
184. Pr. ER RIHANI Hassan
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
186. Pr. KABBAJ Najat
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
190. Pr. BELKACEM Rachid
191. Pr. BELMAHI Amin
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
195. Pr. GAMRA Lamiae

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique

196. Pr. GAOUZI Ahmed
 197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 200. Pr. MOULINE Soumaya
 201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 202. Pr. OUZEDDOUN Naima
 203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie – Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 205. Pr. BEN AMAR Abdeselem
 206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 207. Pr. BIROUK Nazha
 208. Pr. BOULAICH Mohamed
 209. Pr. CHAOUIR Souad*
 210. Pr. DERRAZ Saïd
 211. Pr. ERREIMI Naima
 212. Pr. FELLAT Nadia
 213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 214. Pr. HAIMEUR Charki*
 215. Pr. KADDOURI Nouredine
 216. Pr. KANOUNI NAWAL
 217. Pr. KOUTANI Abdellatif
 218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 220. Pr. NAZZI M'barek*
 221. Pr. OUAHABI Hamid*
 222. Pr. SAFI Lahcen*
 223. Pr. TAOUFIQ Jallal
 224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.R.L.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie – Pédiatrique
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
 226. Pr. KHATOURI Ali*
 227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
 229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 230. Pr. ALOUANE Mohammed*
 231. Pr. LACHKAR Azouz
 232. Pr. LAHLOU Abdou
 233. Pr. MAFTAH Mohamed*
 234. Pr. MAHASSINI Najat
 235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
 237. Pr. NASSIH Mohamed*
 238. Pr. RIMANI Mouna
 239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto- Rhino- Laryngologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurochirurgie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
 Anatomie Pathologique
 Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*

Pneumo-phtisiologie

241. Pr. AIT OUMAR Hassan
 242. Pr. BENCHERIF My Zahid
 243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 245. Pr. CHAOUI Zineb
 246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 248. Pr. EL FTOUH Mustapha
 249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 250. Pr. EL OTMANYAzzedine
 251. Pr. GHANNAM Rachid
 252. Pr. HAMMANI Lahcen
 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 254. Pr. ISMAILI Hassane*
 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 257. Pr. TACHINANTE Rajae
 258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
 261. Pr. AJANA Fatima Zohra
 262. Pr. BENAMR Said
 263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
 265. Pr. BOUTALEB Najib*
 266. Pr. CHERTI Mohammed
 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 268. Pr. EL HASSANI Amine
 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 270. Pr. EL KHADER Khalid
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 273. Pr. HSSAIDA Rachid*
 274. Pr. MANSOURI Aziz
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
 276. Pr. RZIN Abdelkader*
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
 280. Pr. AOUAD Aicha
 281. Pr. BALKHI Hicham*
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria
 284. Pr. BENAMAR Loubna
 285. Pr. BENAMOR Jouda
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane
 287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOUACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil

Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie

290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRIS Med Larbi
 293. Pr. BOUHOUC Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI El Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmcd

Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Entérologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie

342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloiihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCHI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha
 391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*

Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique

393. Pr. TIJAMI Fouad
394. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAoui Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOSSI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACoubi Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUazzani Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rgumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
434. Pr. CHEIKHAoui Younes
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
436. Pr. DOGHMI Nawal
437. Pr. ESSAMRI Wafaa
438. Pr. FELLAT Ibtissam
439. Pr. FAROUDY Mamoun
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
441. Pr. HARMOUCHE Hicham

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne

- 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
- 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
- 444. Pr. JROUNDI Laila
- 445. Pr. KARMOUNI Tariq
- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr. OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

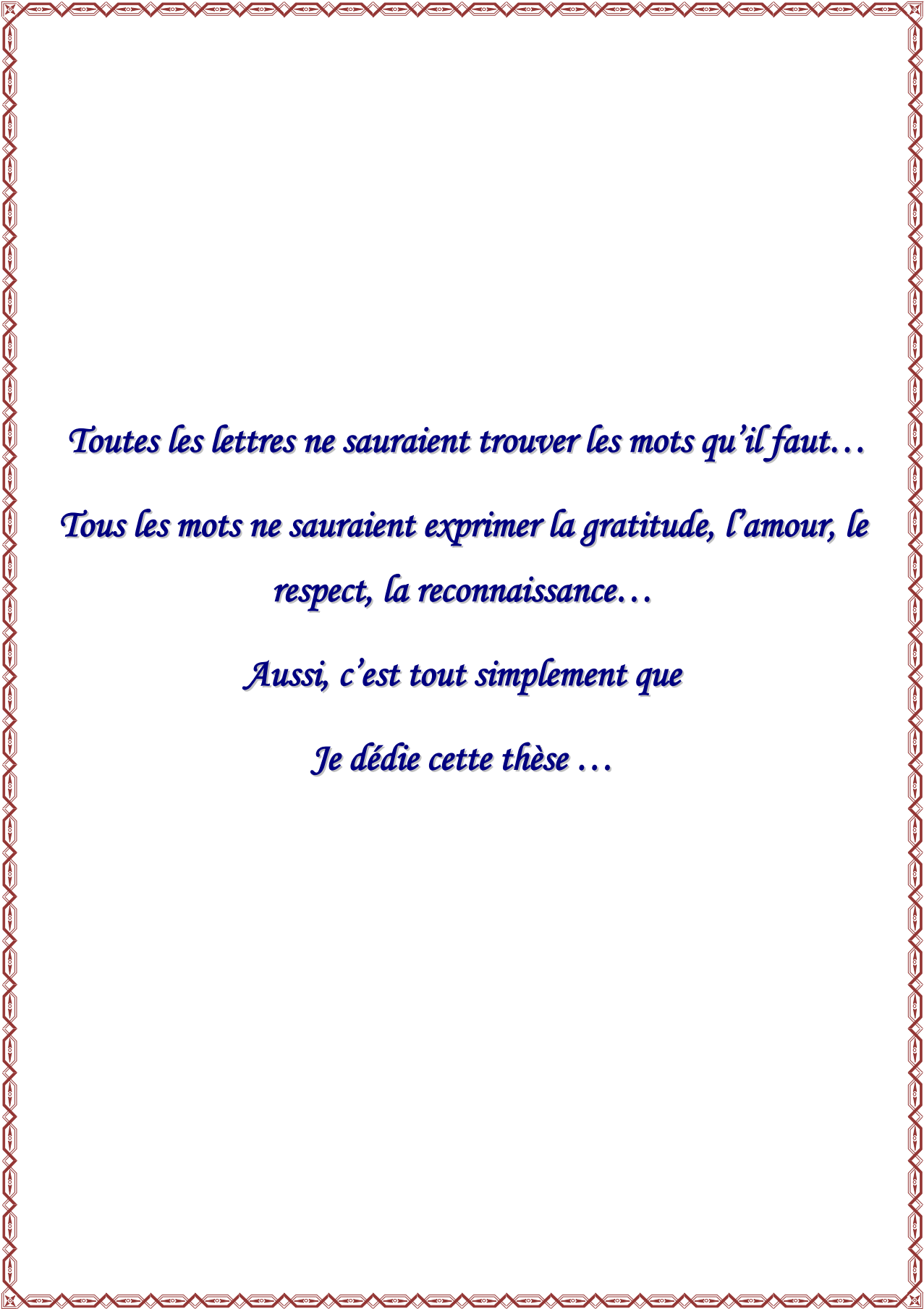
ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

** Enseignants Militaires*

Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Médecine Interne
Parasitologie
Radiothérapie
O.R.L
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Anatomie Pathologique
Pneumo-Phtisiologie
Pneumo-Phtisiologie

Biochimie
Pharmacologie
Histologie – Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique
Biochimie
Biochimie
Pharmacognosie
Chimie Organique



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le
respect, la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie cette thèse ...

A ma merveilleuse mère

Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon amour et mon affection.

A toi maman, je dédie ce travail, que sans ton soutien, ton amour, n'aurait pu voir le jour.

Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Tu m'as appris, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Ta bonté et ta générosité extrême sont sans limites.

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que tu m'as consenti pour notre éducation et notre bien être moi, ma sœur et mon frère.

Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs et j'espère avoir été digne de ta confiance.

Puisse Dieu te garder et te procurer santé et longue vie.

Merci maman.

A mon très cher père

Aucun mot ne saurait exprimer la profonde gratitude et l'immense amour que j'ai pour toi.

J'espère, cher père, que j'ai gagné ta confiance, ta satisfaction et ta fierté.

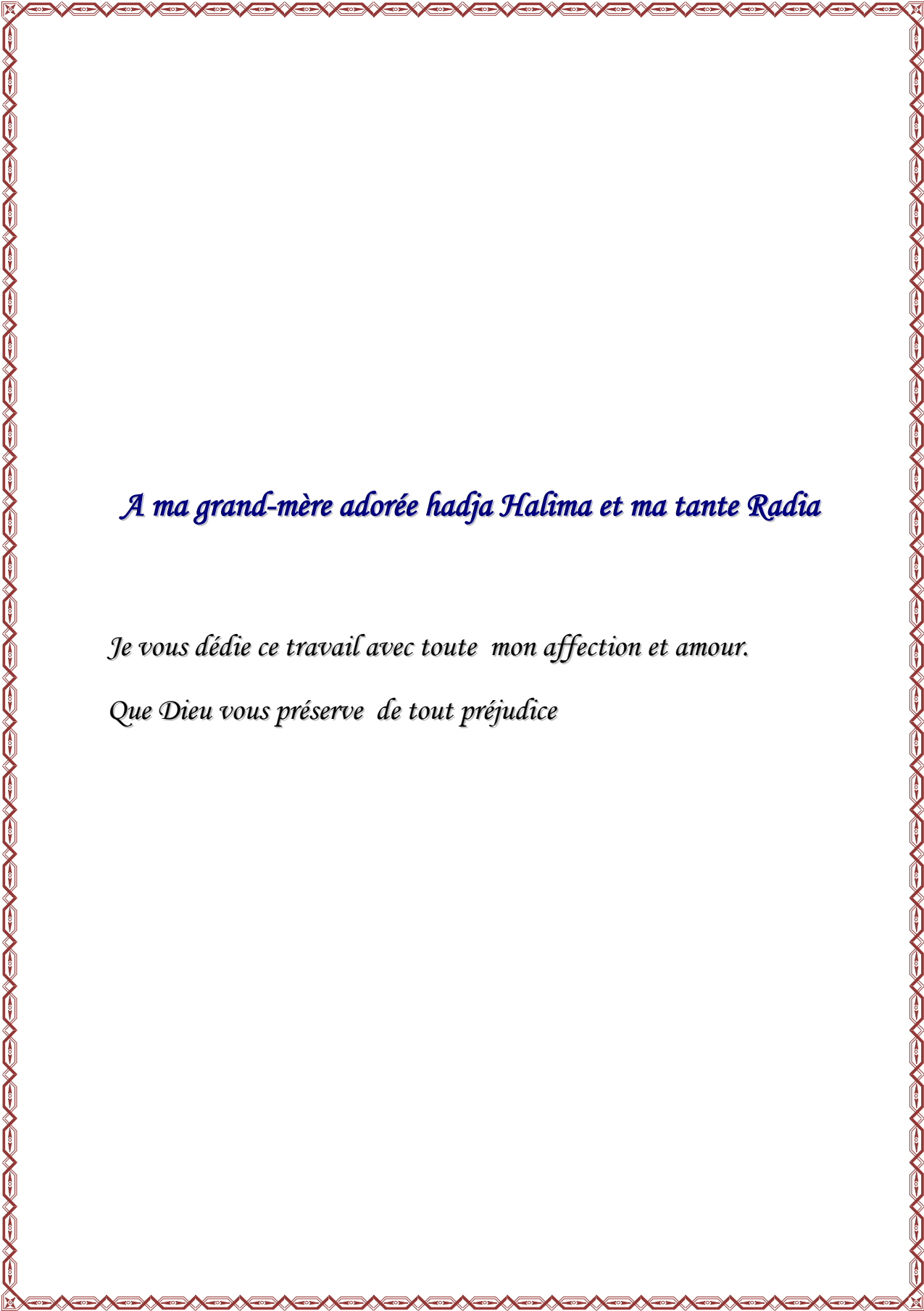
Accepte ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond amour.

Que dieu te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

A ma sœur Sofia et mon frère Youssef

*En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels
que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.*

Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.



A ma grand-mère adorée hadja Halima et ma tante Radia

Je vous dédie ce travail avec toute mon affection et amour.

Que Dieu vous préserve de tout préjudice

A toute ma famille

Votre soutien, votre amour et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour et mon affection indéfectible.

Qu'DIEU vous protège et vous accorde santé, bonheur et prospérité.

A mes amis (es)

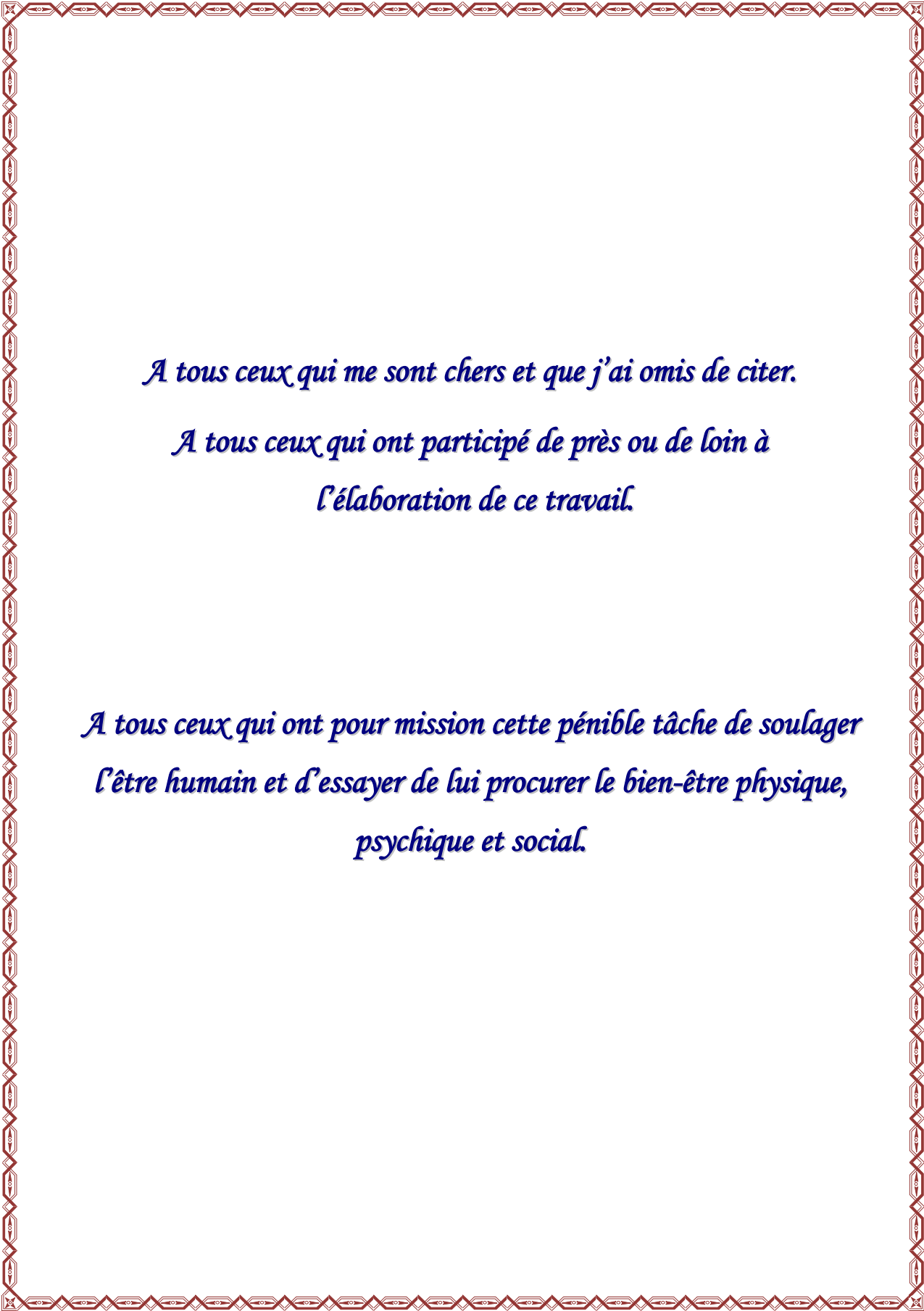
A mes camarades de promotion

*Dina Khnaba, Safae Khnaba, Hafsa sadredine, Mouna
Lyoussi, Halima Shaimi, Mounia Filali Balkho, Omar Filali
Balkho et Ali Filali Balkho*

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendue de l'affection que j'ai pour
vous et ma gratitude.*

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

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.



À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

*À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à
l'élaboration de ce travail.*

*À tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager
l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien-être physique,
psychique et social.*

A decorative border in a dark red color frames the page. It features a repeating geometric pattern of diamonds and lines, with small circular motifs at the corners and midpoints.

Remerciements

A notre maître et président de thèse

Monsieur le professeur S.BARGACH

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Nous vous sommes infiniment reconnaissants du grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Votre grand savoir, votre dynamisme et votre amabilité ont toujours suscité en nous grande estime.

Veuillez trouver ici, le témoignage de notre vive gratitude et haute considération.

A notre Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur O.CHOKAIRI

Professeur d'Histologie et Embryologie

Vous nous avez confié ce travail sans aucune réserve. Nous souhaitons être digne de cet honneur.

Vous nous avez guidés tout au long de notre travail en nous apportant vos précieux et pertinents conseils.

Nous vous remercions pour votre patience et votre soutien lors de la réalisation de cette thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

A notre maître et juge de thèse

Madame le professeur A. BENOUDA

Professeur de Microbiologie

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

Puisse ce travail témoigner de ma reconnaissance et de l'estime que je porte à votre personne.

Veillez croire à nos sincères remerciements.

A notre maître et juge de thèse
Madame le professeur F. LABOURIK
Professeur en Pédiatrie

Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et une simplicité émouvante.

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de cette thèse.

Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et profond respect.

Nous vous remercions de votre aide à l'élaboration de ce travail, votre soutien était de grand apport.

Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur M. KISRA
Professeur en Chirurgie-Pédiatrique

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

Nous rendons hommage à votre sérieux, humanisme et à votre haute compétence

LISTE DES ABREVIATIONS

AMH	: Hormone anti-Müllereinne
AS	: Ambigüité sexuelle.
Delta 4	: Delta 4 androsténedione.
DGP	: Dysgénésie gonadique pures.
DHT	: Dihydrotestostérone.
DOC	: Désoxycorticostérone.
HCG	: Hormone Gonadotrophique Chorionique
HCS	: Hyperplasie congénitale des surrénales
HTA	: Hypertension artérielle.
HV	: Hermaphrodisme vrai
LH	: Luteinizing Hormone
OGE	: Organes génitaux externes
OGI	: Organes génitaux internes
PHF	: Pseudo hermaphrodisme féminin
PHM	: Pseudo hermaphrodisme masculin
SDHA	: Sulfate de dihydrosténedione.
SRY	: Sex-Determining Region Y chromosome
SIA	: Syndrome d'insensibilité aux androgènes
UG	: Uro-génital.
17 OHP	: 17 hydroxyprogésterone.



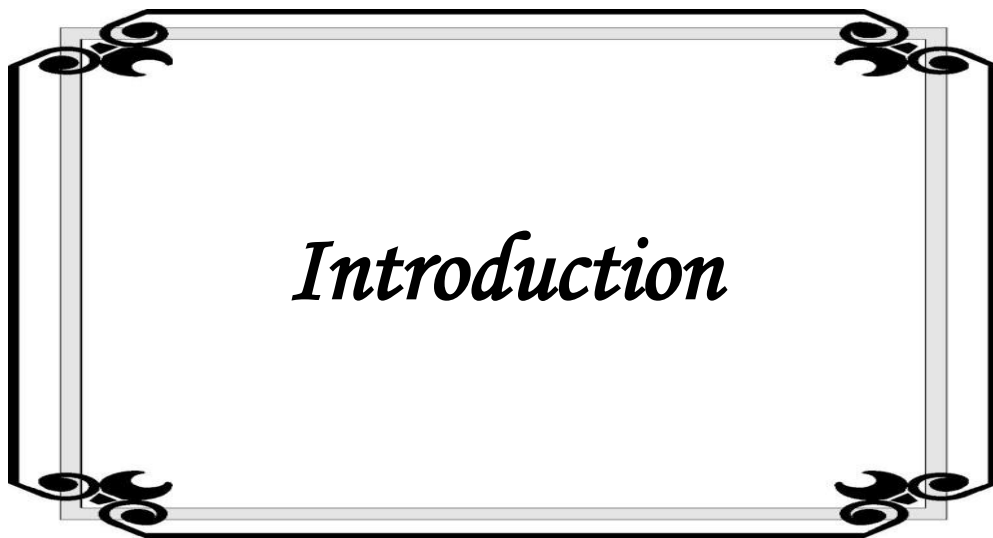
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	4
HISTORIQUE	5
RAPPEL EMBRYOLOGIQUE ET PHYSIOLOGIE DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE	9
A -LES EBAUCHES EMBRYONNAIRES BI POTENTIELLES :	10
1- Développement de la gonade :.....	10
2 - Voies génitales internes indifférenciées	10
3 - Les organes génitaux externes	11
B – PHYSIOLOGIE DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE.....	12
1-Le sexe génétique ou chromosomique :	12
a-Différenciation génétique masculine :.....	12
b-Différenciation génétique féminine :.....	13
2 - Sexe gonadique : (Fig.1 : C-D-E-F)	13
a - différenciation du testicule :	13
b – la différenciation de l’ovaire.....	16
3- Sexe phénotypique ou somatique :	17
a-Tractus génital :	17
b-Organes génitaux externes :	18
Conclusion :	20
DETERMINISME GENETIQUE DU SEXE	21
A-DIFFERENTS CANDIDATS POUR TDF	23
1-L’antigène H-Y :.....	23
2- Le gène ZFY :.....	24
3- Le gène SRY : (Fig.2).....	24
4- Les autres gènes du déterminisme du sexe : tableau I.....	29
4-1- Le gène WT1.....	29
4-2- Le gène SOX9 :.....	32

4-3- le gène DAX-1 :	33
4-4- Le gene WNT4 (Wingless-Type MMTV integration site family, member 4):.....	34
4-5- SF1 (steroidogenic factor 1) :.....	34
5- Interaction entre ces différents gènes :	35
Conclusion :	37
APPORT DE LA GENETIQUE MOLECULAIRE DANS LE DEVELOPPEMENT SEXUEL	38
1-PSEUDOHERMAPHRODISMES MASCULINS (PHM)	40
1-1-Les dysgénésies gonadiques pures :.....	40
1-2-Les syndromes d'insensibilité aux androgènes (SIA) :.....	40
a-Insensibilité complète avec absence de liaison	42
b- Insensibilité complète avec présence de liaison :.....	43
c-Insensibilité aux androgènes avec un récepteur aux androgènes qualitativement anormal :	43
1-3-Les déficits en 5 alpha- réductase :	44
1-4-Le syndrome de persistance des canaux de Müller :.....	44
1-5-PHM dû à une anomalie du récepteur de l'hormone lutéinisante (LH) :.....	48
2-PSEUDOHERMAPHRODISME FEMININS (PHF) :	48
2-1-L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) :.....	48
2-2-Le déficit en Aromatase placentaire :.....	50
3-Les hermaphrodismes vrais :	51
CONDUITE A TENIR DEVANT UN DESORDRE DU DEVELOPPEMENT SEXUEL	52
A-DEMARCHE DIAGNOSTIQUE EN POST NATAL :.....	53
1) Interrogatoire :	53
1-1-Antécédents familiaux :	53
1-2-Antécédents obstétricaux :	54

2-Examen clinique à la naissance :	54
2-1-Le bourgeon génital :	54
2-2-Bourrelets génitaux :	55
2-3-Sinus urogénital (UG) :	55
3-Enquête multidisciplinaire spécialisée :	59
3-1-Etude de l'anatomie génitale interne :	59
a-Moyens :	59
b-Résultats :	61
3-2-Etude génétique :	62
3-3-Explorations endocriniennes :	64
a-Absence de gonade palpable :	64
a-1-Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) :	65
a-2- Déficit en aromatase placentaire :	68
a-3-Excès d'androgènes maternels pouvant être d'origine endogène ou exogène :	69
a-4-Autre PHF malformatifs :	69
b-Une ou deux gonades sont palpables :	70
b-1-Défaut de synthèse de la testostérone :	70
b-2-Défaut de réceptivité de la testostérone.....	71
b-3-Anomalie du récepteur de la LH :	73
b-4-Déficit en hormone antimüllérienne (AMH) :	73
b-5-Dysgénésies testiculaires bilatérales :	74
b-6-PMH idiopathiques :	74
c-Hermaphrodisme vrai (HV) :	74
B-Diagnostic prénatal :	75
1-Les moyens diagnostiques :	75
a- L'échographie :	76
b- Les prélèvements fœtaux :	76

2-La prise en charge durant la période prénatale :.....	77
C- Le choix du sexe :	78
D-Législation :.....	79
E- Traitement :	80
1-Traitement chirurgical :	80
a-Conduite à tenir vis-à-vis des gonades	81
b-Conduite à tenir vis-à-vis des organes génitaux externes OGE :.....	81
b-1- Génitoplastie masculinisante :.....	81
b-2- Génitoplastie féminisante :.....	82
2- Traitement hormonal :	84
a- Traitement des blocs surrénaliens.....	84
b-Traitement androgénique:.....	85
c- Induction de la puberté chez les filles 46 XY :	85
3- Prise en charge psychologique :	85
DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE	87
INTRODUCTION.....	88
BUT DE L'ETUDE.....	88
MATERIEL ET METHODES.....	88
RESULTATS	89
1 - Le groupe 1 le sexe civil est oppose au sexe génétique: (Tableau n° 1) .	90
1-1 La répartition en fonction de l'âge: (graphique n°1)	92
1 -2- La répartition en fonction du sexe: (Graphique n°2)	94
1 -3- La répartition en fonction du signe d'appel:.....	94
2 - Le groupe 2: sujets atteints d'as avec une formule chromosomique	
en mosaïque: (Tableau n°2).....	95
2 – 1- Répartition en fonction de l'âge: (Graphique n°3)	97
2 - 2 Répartition en fonction du sexe: (Graphique n : 4).....	98
2 - 3 Répartition en fonction du signe d'appel:	99

3 - Le groupe 3: sujets atteints d'as et dont le caryotype est conforme au sexe assigné. (Tableaux n°3 et n°4)	99
3 - 1 Répartition en fonction du sexe. (Graphique n : 5)	103
3 - 2 Répartition en fonction de l'âge :.....	104
3-2-1 Répartition en fonction de l'âge du sexe féminin. (Graphique n°6).....	104
3-2-2 Répartition en fonction de l'âge du sexe masculin. (Graphique n°7).....	105
3 - 3 Répartition en fonction du signe d'appel.	106
3-3-1 Répartition en fonction du signe d'appel dans le sexe féminin :....	106
3-3-2 Répartition en fonction du signe d'appel dans le sexe masculin:...	106
DISCUSSION:	106
1 - Etude comparative en fonction du sexe civil.	109
2 - Etude comparative en fonction de l'âge:	109
3 - Etude comparative en fonction du signe d'appel.	109
4- Etude comparative en fonction du type pathologique:	110
4- 1- Groupe 1 :.....	110
4 – 2- Groupe 2 :	111
4- 3- Groupe 3 :.....	111
CONCLUSION	113
CONCLUSION GENERALE	115
RESUME	118
BIBLIOGRAPHIE	122



Quel nom vais-je lui donner celui d'un garçon ou celui d'une fille ?

Le sexe de l'enfant né ou à naître fait partie des interrogations qui hantent les conversations familiales et le subconscient des parents : il est inimaginable de n'être ni fille ni garçon. Les malformations des organes génitaux vont donc plonger les familles et les médecins dans un profond désarroi qu'il faut rapidement surmonter pour restaurer l'identité du patient.

La différenciation sexuelle résulte de l'enchaînement chronologique de plusieurs étapes qui débutent de la fécondation de l'ovule jusqu'à la fin de son développement, sans oublier l'intervention de plusieurs hormones secrétées par les gonades ainsi que la sensibilité des tissus cibles à ces dernières. Toute faille ou erreur dans ces étapes engendrera une discordance entre les organes génitaux externes qui est la partie initialement visible, internes et les caractères sexuels secondaire constituant ainsi ce qu'on appelle : << une ambiguïté sexuelle>> ou << désordres du développement sexuel >> qui regroupent un ensemble d'états intersexués de natures et d'intensité variable.

L'examen clinique initial ainsi que l'échographie prénatale nous permettrons de poser le diagnostic de ce genre de malformation mais n'empêche que cette dernière ; peut être découverte plus tardivement voire à la puberté devant un retard pubertaire, une aménorrhée ou l'apparition de caractères sexuels discordant avec le sexe civil assigné. Dès que l'ambiguïté est reconnue, il faut déterminer le plus rapidement possible le sexe définitif de l'enfant afin d'éliminer le maximum les inévitables traumatismes psychologique et sociale qu'elle apporte aux parents et au patient. Le choix du sexe ainsi reposera sur une étude multidisciplinaire où il faut évaluer l'anatomie lésionnelle et entreprendre l'enquête médicale, génétique et biologique.

Durant ces dernières années l'ambiguïté sexuelle a bénéficié de l'intérêt de nombreux chercheurs et plusieurs disciplines réalisant de grands pas. La biologie moléculaire occupant une grande place, a permis grâce à ses techniques l'identification d'un gène parmi d'autres qui sont encore méconnus responsables du déterminisme sexuel, c'est le gène SRY, sur lequel ont été identifiés plusieurs lésions génétiques, ainsi que dans d'autres gènes au cours d'un certain nombre d'états d'ambiguïté sexuelle.

Malgré les efforts scientifiques fournis dans ce domaine, plusieurs mécanismes demeurent partiellement connus.

Cette thèse, qui est une revue de la littérature, nous permettra de situer le problème en vu des données, collectées, sur 127 cas de malades chiffrés au laboratoire de cytogénétique de la faculté de médecine de rabat que nous discuterons selon les mêmes données de la littérature.

Première partie :
Etude bibliographique





Hermaphrodite ou en grec <<hermaphroditos >> est un être mythique connu depuis longtemps par les peuples les plus anciens.

Hermaphrodite est composé de deux noms <<hermès>> et <<Aphrodite>> qui sont deux divinités de l'olympé.

Hermès : messagers des dieux et dieu du commerce ainsi que le conducteur des âmes en enfer. [1]

Aphrodite : déesse de la germination, de l'amour et du plaisir, connue pour sa beauté indescriptible elle séduisit hermès et de leur union naquit un fils qui eut le nom d'hermaphrodite. Aphrodite le confia aux nymphes lorsque l'une d'elle ; Salascis ; succomba à son charme et pria les dieux de ne jamais les séparer, exauçant sa prière, les dieux transformèrent le couple en un être hybride mi mâle mi femelle.

De façon moins poétique l'hermaphrodisme vrai est défini comme la coexistence chez le même individu de tissus testiculaire et folliculaire ovariens.

Au fil des siècles savants et médecins se sont intéressés à ces anomalies, mais il a fallu attendre le début du siècle dernier pour voir s'amorcer la phase scientifique grâce aux travaux de MEKECEL (1815), J.MULLER (1830), GEOFFEROY SAINT HILAIRE (1833), et KLEBS (1870).

Depuis, des efforts ont été fournis pour expliquer ces différentes anomalies. On cite :

DIEFFENBACH (1912) : un généticien américain a remarqué le caractère héréditaire des troubles.

BARR (1949) : définit la chromatine sexuelle.

JOST (1950) : a travaillé sur le mécanisme du déterminisme des sexes gonophoriques externes et internes.

MORRIS (1953) : a été le premier à utiliser le terme de féminisation testiculaire.

TIJO et LEVAN (1956) : ont développé les méthodes diagnostic (caryotype) et ont montré que la garniture chromosomique humaine comporte 46 chromosomes.

MAUVAIS et JARVIS (1966) : ont réalisé d'important travaux sur la pathogénie du testicule féminisant et le rôle de l'absence de la 5 alpha-réductase.

WRIGHT et DIXON (1988) : découvrent la protéine codant pour le déterminisme du sexe.

SINCLAR et collaborateurs (1990) : une région nommée SRY a été identifiée comme appartenant au TDF.

Les travaux de TSAN YU et collaborateurs (1995) montrent l'importance de la laparoscopie dans le diagnostic et le traitement de ces ambiguïtés sexuelles.

Actuellement, grâce au développement des techniques de la biologie moléculaire, les études plus approfondies des processus pathologiques intervenant dans les ambiguïtés sexuelles est devenue réalisable. [2]

*Rappel embryologique
et physiologie de la
différenciation sexuelle*

A-LES EBAUCHES EMBRYONNAIRES BI POTENTIELLES :

1- Développement de la gonade :

Les gonades sont les premières parties de l'appareil génital à se développer.

La première ébauche gonadique ; crête génitale ; apparaît au cours de la 5ème semaine, elle est formée à partir de la prolifération de cellules germinales du mésenchyme du mésonéphros (corps de Wolff) et recouverte par l'épithélium coelomique. (Fig.1- A)

Très tôt dans la gestation, les cellules germinales primordiales (gonocytes) situées primitivement dans la paroi de la vésicule vitelline au voisinage de l'allantoïde, migrent de façon active vers les crêtes génitales passant par le mésentère dorsale de l'intestin postérieur. (Fig.1 – B)

A ce stade, la distinction entre les deux sexes est impossible, ils sont identiques c'est le stade de gonade indifférenciée.

2 - Voies génitales internes indifférenciées

Jusqu'à la 7^{ème} semaine du développement, les voies génitales revêtent le même aspect dans les deux sexes.

Elles sont constituées d'un double système de canaux pairs et symétriques qui sont : les canaux de Müller et les canaux de Wolff. [3]

Les canaux de Müller ou paramésonephrique, sont les canaux à partir desquels dérivent les organes génitaux internes féminins.

Le segment supérieur terminal de ce canal formera l'osmium des trompes communiquant avec la cavité abdominale.

Le segment inférieur au dessous du croisement avec le ligament inguinal fusionne avec son homologue opposé pour former le canal utéro-vaginale qui reste en contact avec le mur postérieur du sinus uro-génital, au niveau du tubercule de Müller.

En fait, le tubercule de Müller sépare la partie craniale du canal vesico-urétéral de la partie caudale du sinus uro-génital. [4]

Les canaux de Wolff ou canaux mesonephriques sont à l'origine de l'appareil reproducteur masculin et aussi des canaux excréteurs des reins primitif.

Les deux parties terminales inférieures du canal de Wolff s'élèvent du mur latéral du cloaque et forment, après avoir fusionné, le sinus uro-génital primitif.

3 - Les organes génitaux externes

L'appareil génital externe reste indifférencié pendant 3 mois, il est formé d'un tubercule génital en avant et de deux replis génitaux ou bourlet labio-scrotaux latéralement de la membrane génitale au centre.

Le tubercule génital apparaît en principe à la 4^{ème} semaine de la gestation et se développe à partir de l'extrémité supérieure de la membrane cloacale.

Ce dernier s'allongera pour former le fallus, semblable dans les deux sexes. [5]

A partir de la 7^{ème} semaine le cloaque est divisé en sinus urogénital antérieur et canal ano-rectal postérieur.

B – PHYSIOLOGIE DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE.

La différenciation sexuelle résulte de facteurs multiples et complexes. Des gènes présents sur les chromosomes X et Y et sur des autosomes sont indispensables au déroulement normal de ce processus. On distingue trois étapes successives, strictement ordonnées chronologiquement et indépendantes [6] : Au sexe génétique va faire suite le sexe gonadique (ovaire ou testicule) puis le sexe phénotypique (modifications morphologiques visibles des conduits génitaux internes et des organes génitaux externes). [7]

1 - Le sexe génétique ou chromosomique :

La détermination du sexe génétique est le *primum movens* de la différenciation sexuelle.

Il est déterminé lors de la fécondation. Il résulte de l'apport d'un chromosome X ou d'un chromosome Y par le spermatozoïde haploïde. C'est le chromosome Y qui porte les informations nécessaires au développement du testicule fœtal qui induira le sexe phénotypique mâle. Le chromosome Y a un effet génétique dominant sur le développement sexuel de type masculin.

En effet, les individus XO, XX, XXX, sont femelles, alors que les individus XY, XXY, XXXY sont mâles. [8]

a- Différenciation génétique masculine :

Le chromosome Y induit la différenciation masculine des gonades primitives indifférenciées aboutissant à deux testicules normaux. En l'absence totale ou partielle de ce chromosome, les gonades primitives donneront une gonade plus ou moins proche de la structure ovarienne.

Selon les travaux de JOST, cet effet dépend d'un ou plusieurs gènes situés sur le bras court du chromosome Y. [9]

b- Différenciation génétique féminine :

Chez la femme, un seul des deux chromosomes X a une action génétique permanente, l'autre étant inactivé sous la forme d'un amas d'hétérochromatine, ou chromatine sexuelle, le corpuscule de Barr. [9]

2 - Sexe gonadique : (Fig.1 : C-D-E-F)

Sachant que le sexe génétique est déterminé dès la fécondation, les gonades ; elles ; ne sont différenciées mâle ou femelle qu'à partir de la septième semaine de gestation. En présence du chromosome Y, la différenciation des gonades indifférenciées se fait en testicule. En son absence, elle se fait en ovaire.

a - différenciation du testicule :

Le testicule se différencie plus précocement que l'ovaire au cours de la septième semaine, sa formation commence par une augmentation de la vitesse de croissance et de division des cellules germinales primordiales. Ce mécanisme est déclenché par le gène SRY s'exprimant au niveau de la gonade.

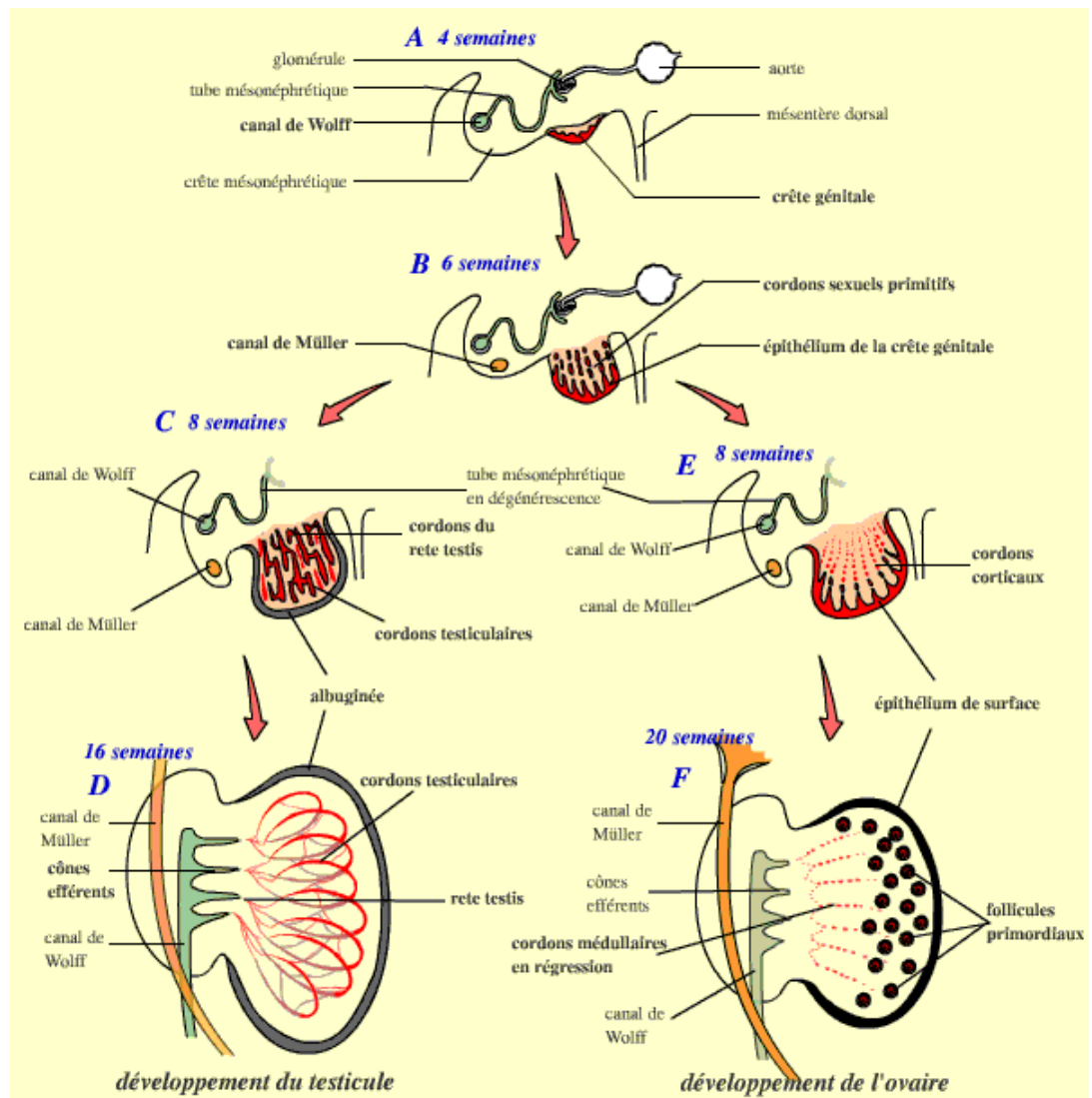


Fig. 1 : [76]

- A-** Coupe transversale schématique de la région lombaire d'un embryon de 4 semaines montrant la crête génitale située entre mésentère dorsale et mésonéphros.
- B-** Coupe transversale schématique de la région lombaire d'un embryon de 6 semaines montrant la gonade indifférenciée avec les cordons sexuels.
- C- D-E-F-** différenciation de la gonade bi potentielle en ovaire ou en testicule.

Cependant les cordons sexuels primaires continuent à proliférer, envahissent la médullaire et s'anastomosent entre eux donnant ainsi les cordons testiculaires. Ces derniers seront formés de cellules de sertoli et de spermatogonies, alors que les cellules de leydig se développent aux dépens du mésenchyme entre les tubes séminifères. [7]

Les cellules de Sertoli : se différencient à partir des cellules somatiques de la gonade indifférenciée. Elles se situent contre la lame basale des tubes séminifères au contact des cellules germinales. Leur rôle principal est la sécrétion de l'hormone antimüllérienne (AMH) à partir de la 7^{ème} semaine de la gestation, c'est le seul marqueur de la fonction testiculaire utilisable dans l'enfance.

Cette hormone continuera à être sécrétée jusqu'à la puberté pour n'être à l'âge adulte que sous forme de trace.

Les cellules germinales : qui donneront plus tard des spermatogonies ; se situent contre la lame basale des tubes séminifères. Les spermatogonies se diviseront par mitose pour former les spermatocytes I à la puberté. Ces derniers subiront la première méiose et donneront spermatocytes II, qui vont eux même subir une deuxième méiose pour former des spermatides diploïdes, qui vont donner à leurs tours des spermatides haploïdes ou spermatozoïdes. [10]

Les cellules de Leydig : se différencient à partir du blastème mésonéphritique. Induite par les cellules de Sertoli, elles se trouvent dans le tissu conjonctif qui entoure les cordons testiculaires. Ces cellules secrètent la testostérone dès leur apparition dans le testicule fœtale correspondant à la 8^{ème} semaine de gestation.

L'ovalisation du testicule est la dernière étape de sa différenciation, car elle conduit à une perte de connexion avec le mésonéphron et un arrêt de migration des cellules mesonephrotiques.

b – la différenciation de l'ovaire

La différenciation de la gonade indifférenciée en ovaire apparaît deux semaines après la différenciation testiculaire. [11]

Le cortex ovarien est le lieu de croissance et de maturation des gamètes femelles.

Du point de vue hormonal, la différenciation ovarienne apparaît plus précocement. En effet, dès la 8^{ème} semaine, l'ébauche ovarienne est capable d'aromatiser les androgènes en œstrogène et de synthétiser de petites quantités d'œstradiol. [12] Alors que des doses importantes ne seront secrétées qu'à la puberté sous contrôle de l'hypothalamus et de l'antéhypophyse.

L'ovaire restera en position pelvienne contrairement au testicule qui poursuivra tout un processus de descente.

Le parenchyme ovarien contient deux zones :

- zone médullaire.
- zone corticale.

Les zones seront décrites différemment.

- Zone médullaire :

Les cordons sexuels primitifs sont segmentés par envahissement mésenchymateux en amas cellulaires irréguliers. Ces amas, contenant des îlots de gonocytes, sont situés au niveau de la région médullaire. Ils seront ensuite

remplacés par un stroma vasculaire qui constitue la zone médullaire de l'ovaire, qui est riche en tissu conjonctif lâche au sein duquel se trouve des nerfs, des vaisseaux sanguins et des lymphatiques.

- Zone corticale (cellules germinales) :

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

Les gonocytes donneront des ovogonies qui entre en prophase de la méiose et forment les ovocytes. Chaque ovocyte est entouré par une couche de cellules épithéliales pour former un follicule ovarien. Leur nombre total est fixé au cours de la vie fœtale dès la fin du 7^{ème} mois de la gestation.

Les follicules primordiaux sont composés d'un ovocyte I bloqué en prophase de la première division de la méiose et d'une seule couche de 3 à 4 cellules folliculaires.

3- Sexe phénotypique ou somatique :

La transformation des canaux génitaux indifférenciés en canal génital mâle ou femelle est déterminée par les gonades. [13]

a- Tractus génital :

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

La différenciation masculine se caractérise par la régression quasi-totale des canaux de Müller. Seuls deux vestiges mullériens persistent, l'hydride sessile du testicule et le veru montanum. Les canaux de Wolff engendrent d'une

part les voies excrétrices du testicule (épididyme, déférent, et canal éjaculateur), les vésicules séminales d'autre part. [3]

Les expériences de JOST, ont démontré que la présence des testicules oriente la différenciation phénotypique dans le sens masculin. Le testicule va intervenir selon deux mécanismes : l'AMH sécrétée par les cellules de sertoli va provoquer la régression des canaux de Müller, la testostérone sécrétée par les cellules de leydig va être responsable de la différenciation masculine des canaux de Wolff et du sinus urogénital. [6]

Dans le sexe féminin, les canaux de Wolff s'atrophient pour ne laisser subsister que deux reliquats embryonnaires, les tubes de Gartner et l'organe de Rosenmüller. Les canaux de Müller persistent et sont à l'origine du système tubaire de l'utérus et du vagin supérieur. [3]

b- Organes génitaux externes :

- Chez l'homme :

La masculinisation des organes génitaux externes commence à la neuvième semaine de gestation.

Lorsque le phallus s'allonge pour former le pénis, les plis uro-génitaux fusionnent sur la face ventrale du pénis pour former l'uretère spongieux. Les renflements labio-scrotaux croissent vers le plan médian et fusionnent pour former le scrotum. La ligne de fusion des plis labio-scrotaux est nettement indiquée par le raphé scrotal.

A la 12^{ème} semaine de gestation le processus de masculinisation est complet.

On n'observe pas encore de différence de taille entre un pénis et un clitoris, la croissance du pénis se fera qu'à la 20^{ème} semaine de gestation.

- Chez la femme :

L'urètre et le vagin s'ouvrent dans le sinus uro-génital qui forment, dans cette région, le vestibule du vagin. Les plis uro-génitaux deviennent les grandes lèvres et le phallus devient le clitoris.

Le processus de féminisation se poursuit jusqu'à la 26^{ème} semaine de la grossesse.

Conclusion :

Pendant les six premières semaines du développement embryonnaire, l'embryon a deux gonades bi potentielles indifférenciées et deux types de voies génitales primitives (le canal de Wolff et le canal de Müller).

A partir de la septième semaine de gestation, le fœtus masculin et féminin ne sont plus identiques.

La présence du chromosome Y chez le fœtus masculin est responsable de la différenciation de la gonade primitive en testicule. Le testicule est à son tour responsable de la masculinisation des voies génitales et du sinus urogénital avec régression des canaux de Müller, et ceci selon deux mécanismes ;

- L'AMH sécrétée par les cellules de sertoli va provoquer la régression des canaux de Müller.

- La testostérone sécrétée par les cellules de leydig va être responsable de la différenciation masculine des canaux de Wolff et du sinus urogénital. La testostérone agit sur les cellules cibles par l'intermédiaire d'un récepteur intracellulaire appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires. Le sinus urogénital contient avant la période de sécrétion testiculaire une enzyme, 5 alpha-réductase, qui transforme la testostérone en dihydrosterone (DHT), et c'est la DHT qui se lie au récepteur et qui va induire la différenciation des organes génitaux externes.

En l'absence du chromosome Y, la gonade primitive donnera un ovaire. Le phénotype est féminin avec le développement des canaux de Müller, la régression de ceux de Wolff et la persistance de sinus urogénital.

*Déterminisme
génétique du sexe*

Le déterminisme du sexe a lieu dès la fécondation lors de la mise en commun du patrimoine génétique des gamètes mâles et femelles constituant le sexe génétique de l'embryon. La détermination sexuelle permet l'engagement de l'ébauche de gonade ou crête génitale dans les voies du développement qui conduit à la formation d'un testicule ou un ovaire. [14]

Ce phénomène a beaucoup bénéficié du développement des techniques de la biologie moléculaire. La première étape fut celle de la découverte du gène SRY localisé sur le chromosome Y qui a le rôle d'initiateur des stades précoces du déterminisme testiculaire. Cependant, de nombreux autres gènes autosomiques, interviennent dans la formation normale du testicule mais la cascade d'activation génique est encore loin d'être totalement élucidée. [14-2]

Le chromosome Y exprime un gène dominant nécessaire à la détermination testiculaire c'est le facteur du déterminisme testiculaire ou TDF. En l'absence du TDF, le développement ovarien se met en place et le phénotype femelle est obtenu. [15]

L'une des implications de ce modèle est la présence des chromosomes Y, et ceci quelque soit le nombre de chromosome X, et sera toujours associée à un phénotype mâle. C'est ce qui est observé chez des individus de caryotype XXY ou XXXY, par contre les individus de constitution XX ou XXX seront eux femmes. [15]

Il existe des exceptions à ce modèle, exceptions rares que constituent les hommes XX (1/20.000) et encore plus des femmes XY (1/150.000). [15]

Le mécanisme d'apparition de telles discordances caryotype-phénotype est bien connu, est dû à un échange inégal de matériel chromosomique entre les chromosomes X et Y. [14-16]

A- DIFFERENTS CANDIDATS POUR TDF

La première approche pour l'identification de TDF a été la recherche d'une protéine dont l'expression serait spécifique aux sujets mâles. [6]

Chronologiquement, les trois derniers candidats furent : l'antigène H-Y, le gène ZFY et enfin le gène SRY.

1- L'antigène H-Y :

Les mâles expriment un antigène de surface spécifique ou H-Y qui fut reconnu à l'origine, par le rejet de greffes de peau lorsque ces dernières étaient réalisées à partir d'un donneur mâle pour une receveuse femelle. [15]

D'autres données génétiques attribuèrent un rôle à H-Y dans l'expression du phénotype mâle. [17]

Ces hypothèses furent remises en question pour les raisons suivantes :

- La séparation physique du locus H-Y (bras long du chromosome Y humain) et du locus TDF (bras court du même Y). [18]
- L'antigène H-Y est détecté chez des femmes normales fertiles.
- Mc laren et collaborateur ont pu sélectionner une lignée de souris dont les mâles n'expriment pas cet antigène. [19]

2- Le gène ZFY :

Il a été proposé ensuite, localisé sur le bras court de Y, le rôle de la détermination du sexe lui fut attribué, ce gène en effet s'exprime dans les gonades mâles, mais certaines données allaient contre cette hypothèse :

- *Il existe un gène homologue, ZFX, porté par le chromosome X qui ne subit pas l'inactivation et qui est exprimé dans tous les tissus.

- *ZFY est exprimé dans de nombreux tissus en dehors des gonades.

- *Chez les marsupiaux, ZFY n'est pas porté par le chromosome Y mais par un autosome.

Ce dernier argument en particulier le mettait définitivement hors jeu. [6]

3- Le gène SRY : (Fig.2)

La découverte du gène SRY constitue un pas géant dans l'élucidation des mécanismes du déterminisme du sexe, le rôle de ce gène, comme étant l'un des facteurs dominants du sexe, est démontré et approuvé par la quasi-totalité des chercheurs.

- *les preuves que SRY est bien le TDF :

Les preuves que SRY est bien le signal primaire déclenchant le déterminisme du sexe proviennent d'une série d'arguments concordants. [5-12]

- 1- Le gène SRY se situe dans un fragment de 35kb (kilo bases) d'ADN, localisé dans la partie terminale du bras court du chromosome Y, considéré comme la région minimale permettant une réversion du sexe.

- 2-L'étude de 25 femmes XY présentant une dysgénésie gonadique a permis la découverte de 4 mutations ponctuelles de novo dans la phrase ouverte de lecture du gène SRY. En plus, l'histologie des gonades de ces patientes révélait

chez les individus mutés dans SRY la présence d'un stroma ovarien, alors que chez la plupart des femmes 46XY sans mutation apparente de ce gène, il était possible d'observer des tubules plus ou moins mûrs, premiers signes de la différenciation testiculaire. [5-12]

3-L'argument le plus fort a été apporté par des expériences transgénèse, introduisant un fragment de 14kb d'ADN contenant le gène SRY murin dans les embryons de souris de caryotype XX. L'expression du transgène SRY murin a induit une réversion du sexe et un développement dans le sens mâle de ces souris. [2-5]

Grâce à ces arguments, le rôle de SRY est bien mis en évidence. Il est actuellement établi que SRY est bien le signal primaire du déterminisme du sexe.

*Organisation génétique de SRY :

Le gène SRY est situé dans la partie terminale du bras court du chromosome Y, à proximité de la région pseudo-autosomique (Yp11). C'est un petit gène monoexonique, composé d'une phase ouverte de lecture de 669 paires de bases. (Fig.3)

*Structure et fonction de la protéine SRY :

Le gène SRY code pour une protéine longue de 204 acides aminés qui possède un domaine de liaison à l'ADN sous forme de boîte HMG (High-mobility-group) et qui, croit-on, régule la transcription des gènes impliqués dans la détermination du sexe. [22-23]

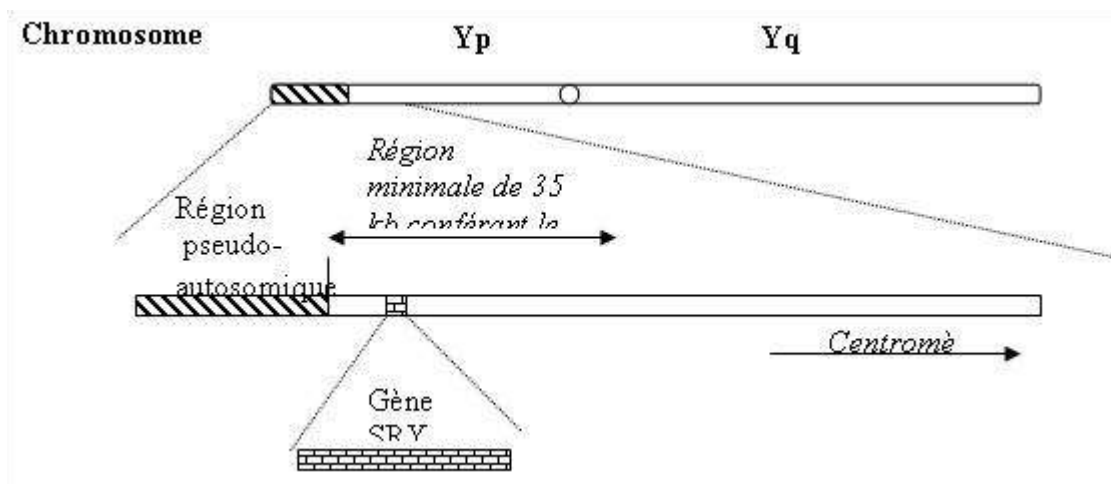


Fig. 2 : localisation du gène SRY sur le bras court du chromosome Y. [20]

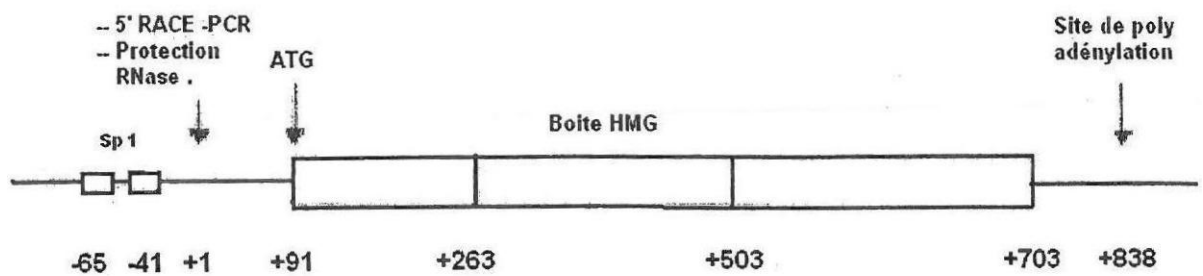


Fig. 3 : structure du gène SRY. [22]

La région de la boîte HMG de SRY est hautement conservée entre les différentes espèces de mammifères qui ont été jusqu'à lors séquencées. [22]

La protéine SRY présente trois régions principales :

La portion centrale consiste en un domaine de liaison à l'ADN sous forme de boîte HMG de 80 acides aminés. Cette boîte HMG se lie à l'ADN par le sillon mineur en reconnaissant le motif A/TAACAAT/A, cette liaison provoque un repliement d'environ 80 degrés dans la structure de l'ADN, ceci pourrait permettre le rapprochement et l'interaction entre des facteurs de transcription fixés sur le ou les gènes cibles de SRY, dont les sites de liaison sont éloignés les uns des autres.

La portion centrale contient aussi deux signaux de localisation nucléaire.

Les portions N-terminale et CC-terminale de SRY n'ont pas de structure évidente. [22-24-25]

Des sites de liaison pour SRY ont été décrits, parmi eux certains interviennent dans la différenciation sexuelle, tel l'aromatase P450 ou l'AMH.

La localisation nucléaire de SRY ainsi que ses propriétés de liaison et de repliement de l'ADN suggèrent fortement un rôle de facteur de transcription. [13]

*Le gène SRY n'explique pas toute la pathologie du déterminisme du sexe.

L'ensemble considérable des patients présentant une intersexualité n'est pas expliquée par l'altération de SRY, ne remet pas en question le rôle de SRY dans le déterminisme du sexe, mais fait suggérer l'existence d'autres facteurs ou gènes qui y interviennent.

En s'inspirant du modèle des mammifères, du fait que le déterminisme du sexe chez eux est mieux connu, on a suggéré l'existence d'un mécanisme en cascade faisant intervenir plusieurs gènes dans le déterminisme du sexe (le gène SRY en fait partie). Plusieurs hypothèses furent émises pour expliquer le type de relation entre ces gènes, notamment les hypothèses d'activation et d'inhibition. [27]

Une des fonctions supposées de SRY en tant que facteur de transcription serait d'antagoniser la fonction des gènes qui agiraient comme des répresseurs du développement mâle. [14]

L'hypothèse actuelle est celle d'une double répression dans la voie du déterminisme testiculaire, SRY antagonisant un facteur Z, non encore identifié, lui-même responsable du blocage des gènes mâles spécifiques. (Fig.4)

Ainsi les hommes XX mais SRY négatif, pourraient présenter une mutation récessive de ce gène Z qui l'empêcherait alors d'inhiber la voie de différenciation testiculaire. Les femmes XY mais SRY positif (non muté), pourraient, quant à elles, présenter une mutation de ce gène Z le rendant insensible à l'action de SRY, ce qui entraînerait le maintien de la répression des gènes testiculaires. [14-28]

Mais aucune véritable cible SRY n'as encore été mise en évidence et ce modèle de double répression sera certainement appelé à évoluer. [14]

Deux questions restent posées :

- Si SRY est un activateur de la transcription, quels sont ses gènes cibles ?
- Quels sont les autres gènes impliqués dans la détermination testiculaire ?

[29]

4- Les autres gènes du déterminisme du sexe : tableau I

SRY n'est pas un acteur isolé du déterminisme du sexe mais est impliqué dans une cascade complexe d'activation d'autres gènes dont le rôle se précise peu à peu. [14]

L'étude des mutations responsables des intersexualités a permis d'identifier des gènes importants pour la détermination sexuelle.

4-1- Le gène WT1

Ce gène a été initialement identifié comme oncogène (associé à la tumeur de Wilms) il est impliqué dans le développement de la gonade bipotentielle, il est formé de 10 exons de 50kb et se trouve au niveau du chromosome 11p13 (Franc et al, 1979). [14-30]

Il code pour des protéines régulatrices de la transcription de l'ADN appelé << Zinc Fingers protein >>. [30]

Le gène WT1 est exprimé dans le développement des reins, de l'utérus, du testicule (au niveau des crêtes génitales et des cellules de Sertoli), et de l'ovaire (au niveau des cellules épithéliales de la granulosa).

Il s'exprime de façon précoce dans la gonade primitive bi potentielle jouant ainsi un rôle dans l'initialisateur du développement des gonades.

Il permet le maintien des cellules germinales différenciées au niveau des structures testiculaires ou ovariennes. [30]

Chez la souris, l'invalidation de ce gène conduit à la mort de l'embryon qui ne possède ni gonades ni reins.

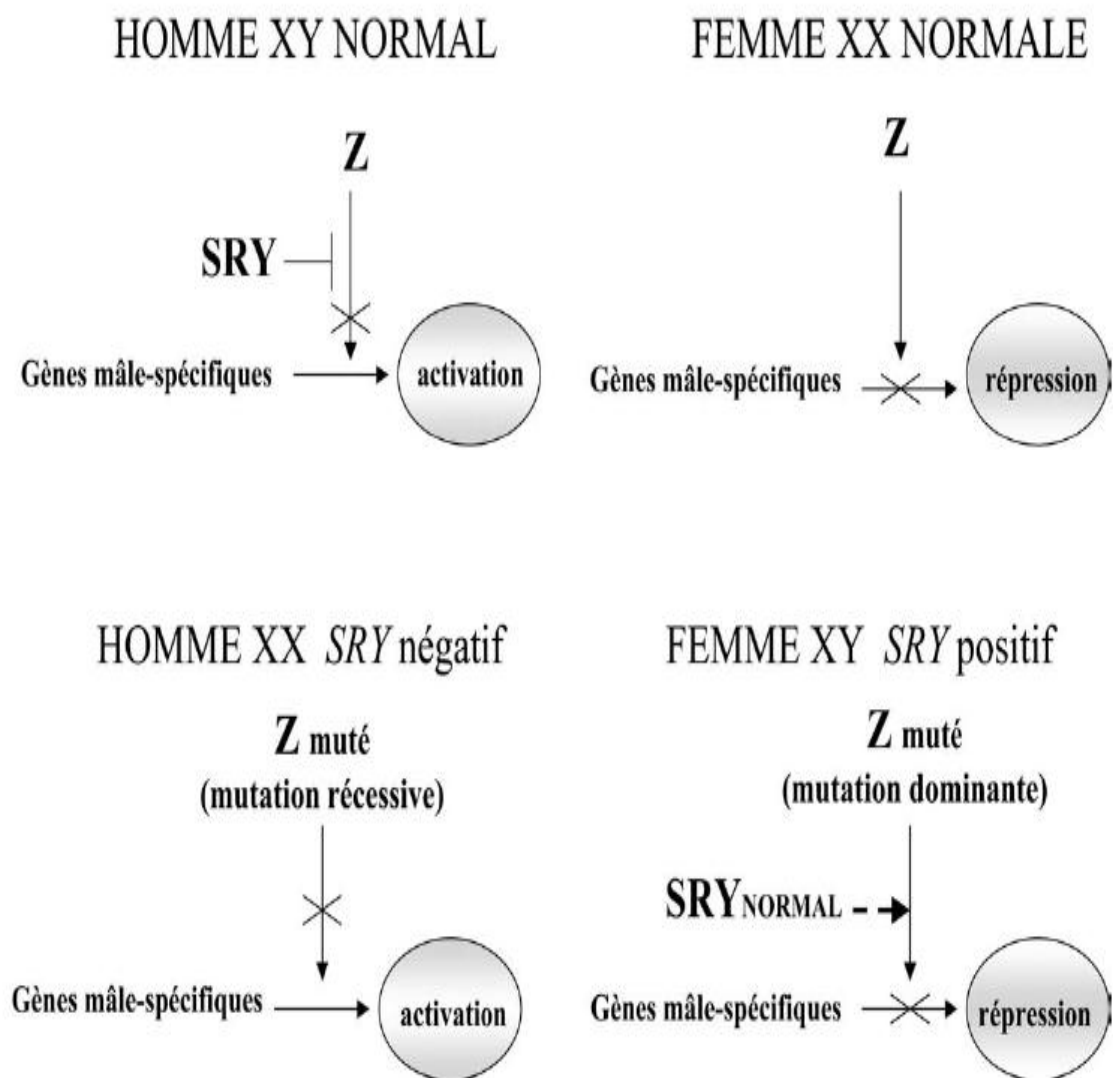


Fig.4 : Modèle de double répression du déterminisme testiculaire. [14]

Tableau I : Gènes identifiés pour être impliqués dans le développement sexuel chez la souris et chez l'homme. [14]

Gène	Locus	Fonction de la protéine	Phénotype mutant murin	Phénotype humain	Pathologies associées
SRY	Yp11.3	facteur de transcription	femelle XY (délétion) mâle XX (transgénèse)	Femme XY (mutation) (Syndrome de Swyer) Homme XX (translocation)	
SOX9	17q24	facteur de transcription	mâle XX (dépression)	Femme XY (mutation) Homme XX (duplication)	Dysplasie campomélique
WT1	11p13	facteur de transcription	agénésie des reins et des gonades	Femme XY	Syndrome de Denys Drasch Syndrome de Frasier
DAX1	Xp21.3	récepteur nucléaire	femelle XY blocage de la spermatogenèse.	Femme XY(duplication) Hypogonadisme (délétion)	Dosage Sensitive Sex reversal-Adrenal Hypoplasia Congenital (DSS-AHC) Hypoplasie des surrénales
SF1	9q33	récepteur nucléaire	agénésie des gonades, des surrénales et de l'hypothalamus. Nécessite l'atteinte de 2 allèles	Femme XY La mutation d'un seul allèle suffit chez l'homme	Hypoplasie des surrénales
WNT4	1p35	molécule de signalisation	synthèse de testostérone et développement de voies génitales mâles chez les souris XX.	Femme XY (duplication)	
AMH	19p13.3	molécule de signalisation	XX : agénésie de l'utérus et oviductes XY : persistance de dérivés mullériens	Persistance de dérivés mullériens mais sans réversion sexuelle (mutation)	
DMRT1	9p24.3	facteur de transcription	Perte des cellules de Sertoli et des cellules germinales	Femme XY	Monosomie 9p
InsL3	19p	molécule de signalisation	absence de descente testiculaire (perte de fonction) descente ovarienne abdominale avec formation de structures gubernaculaires chez les femelles (gain de fonction)	cryptorchidie	
XH2	Xq13.3	hélicase	–	Femme XY	Alpha thalassémie
DHH	12q13.1	molécule de signalisation	Infertilité	Femme XY	Retard mental Neuropathie

En raison de l'existence d'épissage alternatif de ce gène, il existe plusieurs iso formes de la protéine correspondante (appelées KTS+ ou KTS-).

Au cours du développement, les deux iso formes de WT1 s'expriment dans la gonade bi potentielle puis dans les cellules de sertoli et dans les cellules de la granulosa de l'ovaire comme il a été déjà cité. Les souris délétées de l'iso forme (KTS-) présentent des gonades diminuées de taille dans les deux sexes. L'iso forme (KTS-) serait donc nécessaire au développement des gonades mâle et femelle mais ne serait pas nécessaire à la détermination sexuelle mâle. En revanche, les souris homozygotes pour une mutation entraînant une production nulle de l'iso forme (KTS+) présentent un développement gonadique normal chez les femelles et une inversion sexuelle totale chez les mâles. Ces mâles présentent notamment une diminution très importante du taux de transcription de SRY. [31]

Des transcrits de WT1 ont été retrouvés dans les mêmes lignées cellulaires que SRY. Le gène WT1 pourrait réguler ou -coagir- avec le gène SRY. [30]

En pathologie humaine, des mutations de WT1 sont retrouvées chez des sujets associant des dysgénésies gonadiques XY avec des anomalies rénales (Syndrome de Frasier) ou des tumeurs rénales (Syndrome de Dens-Drash). [29]

4-2- Le gène SOX9 :

Il a été localisé sur le chromosome 17q24.3-q25.1 (Tommerup et al, 1993). [30]

C'est Foster et al en 1994 qui ont découvert qu'il était lié à SRY et lui ont donné son nom de SRY-box-related (SOX).

La HMG box de SOX9 a 70% de protéines similaires avec la HMG box de SRY.

On sait que la protéine SOX9 est impliquée dans la détermination sexuelle des mammifères et la formation des cartilages, car une perte de fonction de la protéine SOX9 due à une mutation est responsable d'une dysplasie campomélique et une intersexualité chez 60% des individus 46, XY. [30]

SOX9 a été identifié comme un régulateur (activateur) du gène du collagène de type II : COL2A1. [30]

4-3- le gène DAX-1 :

Il a été localisé sur le bras court du chromosome X (Xp21.3). [32]

DAX-1(dosage-sensitive sex-reversal adrenal hypoplasia congenita critical region on the X chromosome gène 1), fait partie de la famille des récepteurs nucléaires, il est répresseur de la transcription.

On retrouve des transcrits de DAX-1 au niveau de tissus endocrinien spécifiques tels que : l'hypothalamus, l'hypophyse antérieure, les surrénales les gonades et le placenta. [30]

Le gène DAX-1 et le gène SRY auraient des actions antagonistes, on parle de compétition entre eux.

Le DAX-1 serait répresseur du testicule sauf en présence du gène SRY qui réprime son action.

En présence de deux copies actives de DAX-1 la répression de SRY deviendrait insuffisante et le testicule ne se développerait pas.

4-4- Le gène WNT4 (Wingless-Type MMTV integration site family, member 4):

Localisé en 1p35, le gène WNT4 code pour une molécule de signalisation extracellulaire. JORDAN et AL ont montré que dans les cellules de Sertoli et les cellules de Leydig, WNT4 régulait positivement DAX-1. Ils ont ainsi proposé une explication possible à une réversion sexuelle XY associée à une duplication de la région 1p31-p35 incluant WNT4. La surexpression de WNT4, conduisant à une sur-régulation de DAX-1, entraînerait ainsi un phénotype féminin XY. [33]

Les deux gènes DAX-1 et WNT-4 seraient donc partenaires dans le contrôle du développement féminin et dans la prévention de la formation testiculaire. Ils pourraient donc être des constituants du répresseur Z précédemment décrit ou agir en synergie avec lui. [14]

4-5- SF1 (steroidogenic factor 1) :

SF1 est un membre de la famille des récepteurs nucléaires orphelins (récepteurs pour lesquels les ligands n'ont pas été à ce jour identifiés, ou qui ne possèdent pas de ligands naturels). Il est localisé en 9q33.

Il est exprimé dans les cellules somatiques de la gonade indifférenciée où il intervient dans la croissance et la différenciation des cellules somatiques.

Il régule la transcription du gène de l'AMH, en association avec WT1, SOX3 et DAX1.

L'invalidation de SF1 chez la souris provoque une agénésie gonadique et surrénalienne entraînant ainsi la mort par insuffisance surrénalienne. Chez l'homme, il a été récemment décrit qu'une mutation de SF1 est responsable, à l'état hétérozygote, d'une insuffisance surrénalienne précoce et de l'absence de

déterminisme gonadique testiculaire chez un sujet XY, confirmant ainsi le rôle de SF1 comme facteur de transcription dans la détermination testiculaire. [14]

5- Interaction entre ces différents gènes :

L'ordre dans lequel ces différents gènes interviennent et leurs interactions ne sont pas clairement définis. SF1 stimule l'expression de DAX1 et un élément de réponse à SF1 a effectivement été mis en évidence dans le promoteur de DAX-1. En revanche, DAX-1 inhibe la transcription induite par SF1. WT1, dans sa forme (KTS-), a un effet synergique avec SF1, tandis que DAX1 est un antagoniste de cette synergie. Enfin, il semble de plus en plus probable que SOX9 soit directement en aval de SRY. [34-35]

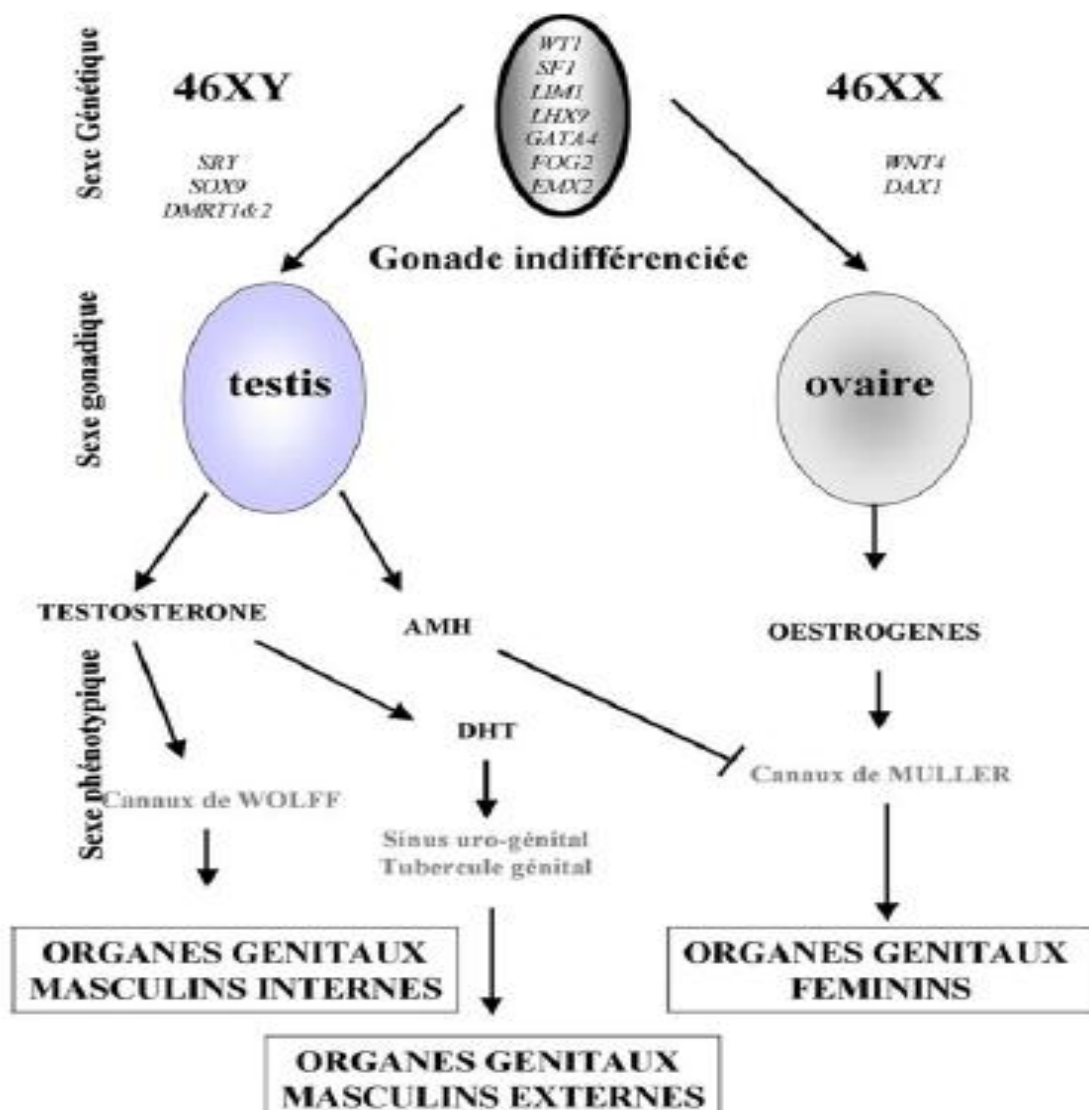


Fig.5 : Cascade du déterminisme du sexe. [14]

Conclusion :

La cascade du déterminisme du sexe masculin est de mieux en mieux connue. Néanmoins, nous n'arrivons pas encore à expliquer toutes les pathologies de réversion que l'on rencontre.

Différents gènes sont donc encore à découvrir, bien que la connaissance de ces mécanismes ait beaucoup progressé ces dernières années.

Ceci n'est pas du tout le cas du déterminisme du sexe féminin pour le quel, aucun gène n'a été identifié. Il semble de plus en plus probable que tels gènes existent, et que l'absence de SRY n'est pas seule responsable de la féminisation du fœtus.

Certes, SRY est essentiel puisque son absence provoque une réversion, mais il existe alors probablement des gènes autosomiques qui prennent le relais.

*Apport de la génétique
moléculaire dans le
développement sexuel*

Les mécanismes moléculaires de la détermination sexuelle sont complexes et la cascade qu'en déroule est loin d'être totalement élucidée, ce que nous savons, c'est qu'il s'agit d'un équilibre permanent entre les gènes qui entraînent et ceux qui répriment le développement testiculaire ou ovarien.

Toute petite erreur, ou une simple perturbation de cet équilibre engendrera un désordre du développement sexuel.

Grâce au développement des techniques de la Biologie Moléculaire on a eu une nouvelle approche qui est : le diagnostic au niveau du gène lui-même.

Avant de traiter ce chapitre, il est essentiel de définir deux types d'hermaphrodismes : l'hermaphrodisme vrai et le pseudohermaphrodisme.

-L'hermaphrodisme vrai est défini par la coexistence, chez le même individu, du tissu ovarien et testiculaire.

-le pseudohermaphrodisme est défini par un phénotype en opposition avec le sexe génotypique.

* Il est dit féminin, lorsque la gonade comporte du tissu ovarien, c'est le cas de la virilisation d'un fœtus féminin 46, XX par les androgènes endogènes (hyperplasie des surrénales par bloc enzymatique) ou exogènes (prise d'androgènes pendant la grossesse).

* Il est dit masculin, lorsque la gonade comporte du tissu testiculaire : c'est le cas d'un fœtus 46, XY dont le testicule fœtal n'a pas permis la différenciation masculine. Il peut s'agir soit d'un défaut de sécrétion (dysgénésie gonadique, défaut de synthèse de la testostérone, agénésie de cellules de Leydig) soit une insensibilité périphérique aux androgènes autrement appelée <<testicule

féminisant >> (anomalie du récepteur des androgènes, déficit en 5alpha-réductase). [14]

1- PSEUDOHERMAPHRODISMES MASCULINS (PHM)

1-1- Les dysgénésies gonadiques pures :

Les dysgénésies gonadiques pures (DGP) XX ou XY sont définies par une destruction prématurée des gonades fœtales qui se réduisent en un stroma indifférencié avec absence de lignée germinale et de sécrétion endocrine.

L'étude du SRY présent chez 80% des femmes n'a révélé aucune anomalie, ce qui suggère une mutation du SRY dans un segment contenant des séquences régulatrices, ou bien par la mutation d'autres gènes impliqués dans le déterminisme du sexe.

Dans les DGP XY avec mutation du SRY (20%), la quasi-totalité des mutations décrites sont localisées dans le domaine de liaison de l'ADN (HMG-box). [78]

1-2- Les syndromes d'insensibilité aux androgènes (SIA) :

En fonction de l'expression phénotypique de l'insensibilité aux androgènes et de l'anomalie biochimique du récepteur aux androgènes on peut considérer les SIA selon 3 rubriques :

- *Les insensibilités complètes avec absence de liaison des androgènes a leur récepteur.
- *Les insensibilités complètes avec présence de liaison.
- *Les insensibilités complètes ou partielles avec un récepteur aux androgènes qualitativement anormal. [36]

Avant de traiter ces trois types d'insensibilités aux androgènes, il nous paraît intéressant de faire un bref rappel sur la structure et le fonctionnement des récepteurs aux androgènes :

Les androgènes sont des substances lipidiques qui traversent facilement toutes les membranes cellulaires, cependant, afin qu'une cellule puisse réagir à un androgène, elle doit contenir des protéines réceptrices capables de capter et de retenir ces stéroïdes.

Le mécanisme d'action des androgènes se fait donc par l'interaction avec un récepteur qui leur est spécifique : le récepteur aux androgènes. [37]

Le locus de récepteur aux androgènes est situé dans la région centromérique du chromosome X : Xq11-Xq12 (les SIA sont donc des maladies récessives liées au chromosome X). [38]

Ce récepteur appartient à la famille des récepteurs nucléaires. Ces derniers comportent :

- Une région NH₂-terminale, qui joue un rôle dans l'activation des gènes hormono-dépendants.
- Un domaine central de liaison de l'ADN, responsable de la reconnaissance des éléments de réponse hormonale.
- Une région COOH-terminales qui porte le domaine de liaison du stéroïde. [38]

La liaison de l'androgène au récepteur provoque l'activation du récepteur par une modification conformationnelle, entraînant sa dimérisation. Une fois phosphorylé, le récepteur des androgènes activé se lie alors à une séquence d'ADN spécifique appelée : l'élément de réponse aux hormones. L'interaction

du récepteur des androgènes activé avec cette séquence déterminera l'action des androgènes dans les cellules cibles par la transcription de gènes spécifiques. [37]

a- Insensibilité complète avec absence de liaison

Ce groupe présente les anomalies biochimiques et phénotypiques les plus grandes, et seulement quelques cas avaient une altération de la structure du gène du récepteur aux androgènes sur une grande échelle.

*Délétions : seulement cinq délétions du gène des récepteurs aux androgènes ont été décrites dans la littérature. Dans une étude portant sur 52 patients dont 27 sont porteurs d'insensibilité complète aux androgènes et 25 d'insensibilité partielle aux androgènes, aucune altération majeure du gène des récepteurs aux androgènes n'a été mise en évidence par Southern-blot. Ceci confirme le caractère rarissime des délétions de ce gène. [36]

*Apparition du codon stop : l'anomalie la plus fréquente retrouvée dans les insensibilités aux androgènes avec absence de liaison est l'apparition d'un codon stop dans la protéine. Cette substitution entraîne une protéine tronquée au niveau du domaine de liaison de l'ADN. [36]

*Substitution d'acides aminés : la substitution d'acides aminés peut entraîner une insensibilité complète aux androgènes avec absence de liaison. La plupart des substitutions d'acides aminés décrites ont été recrées par mutagenèse dirigée et les études fonctionnelles ont montré que les récepteurs aux androgènes ne liaient pas les androgènes artificiels. [36]

b- Insensibilité complète avec présence de liaison :

Chez un patient porteur d'une insensibilité complète aux androgènes, MARCELLI et AL sont les premiers à avoir décrit une substitution $G^{2006} \rightarrow C$ dans le troisième exon. D'autres mutations de ce type ont également été rapportées. Le point commun de ces récepteurs est la présence de la mutation dans le domaine de liaison de l'ADN.

Les études en gel retard ont montré l'incapacité de ces récepteurs aux androgènes de former un complexe avec l'ADN. [36]

c-Insensibilité aux androgènes avec un récepteur aux androgènes qualitativement anormal :

-LUBAHN et AL ont été les premiers à mettre en évidence la mutation, $val^{866} \rightarrow Met$, chez un patient porteur d'une insensibilité complète aux androgènes associés à une concentration normale en sites récepteurs, mais avec une diminution de l'affinité du récepteur aux androgènes pour l'homme.

-FAWELL et AL ont suggéré que cette zone, conservée dans les autres récepteurs des stéroïdes, était impliquée dans la dimérisation des récepteurs.

-MC PHAUL et AL rapportent deux altérations du gène du récepteur aux androgènes dans une famille où plusieurs enfants sont porteurs d'un hypospade profond à la naissance avec virilisation importante à la puberté. [36]

-Après PCR et séquençage, ils ont découvert une délétion au niveau du site répétitif CAG de l'exon 1 entraînant 12 Glu au lieu de 20-22 habituels et une mutation $A^{2444} \rightarrow G$ qui entraîne un changement $Tyr^{761} \rightarrow Cys$. Cette étude tend à montrer qu'une interaction entre le domaine amino-terminal et le domaine carboxy-terminal joue un rôle dans la conformation tridimensionnelle du

récepteur aux androgènes. L'absence de cette interaction, causée par la présence des deux mutations, rendait compte de l'anomalie qualitative de ce récepteur aux androgènes et ainsi de l'insensibilité partielle aux androgènes chez ces patients. [36]

1-3- Les déficits en 5 alpha- réductase :

C'est une maladie autosomique récessive rare. Elle est décrite chez 50 familles environ, est due à des mutations du gène de la 5 alpha-réductase 2. Elle se manifeste par une diminution de l'activité enzymatique avec une baisse de l'affinité de l'enzyme pour son substrat.

Cette maladie touche le sexe masculin et entraîne des anomalies phénotypiques à la naissance, allant d'un aspect féminisant complet à une ambiguïté avec hypospade et micro pénis.

1-4-Le syndrome de persistance des canaux de Müller :

Le syndrome de persistance des canaux de Müller (PMDS) représente une forme rare de pseudohermaphrodisme masculin interne, où un développement des structures mullériennes survient chez un sujet de phénotype masculin et de génotype normal 46 XY. Il est la conséquence d'un déficit en hormone antimüllérienne (AMH) ou d'une anomalie de ses récepteurs. Rappelons qu'il n'y pas d'ambiguïté sexuelle dans ce syndrome. Sa découverte se fait souvent au cours d'une cure herniaire ou de cryptorchidie et exceptionnellement devant une tumeur gonadique [79-21].

- L'hormone antimüllérienne (AMH) :

L'hormone antimüllérienne (AMH) a été découverte au début des années 1950 par le français Alfred Jost. Il s'agit d'une glycoprotéine appartenant à la

famille du TGF-béta. Elle possède des fonctions différentes selon les périodes de la vie et le sexe de l'individu. Chez l'homme, elle est synthétisée par les cellules de Sertoli et permet via la régression des canaux de Müller, le développement du tractus génital masculin. Son rôle chez l'adulte masculin est quant à lui mal connu.

Aujourd'hui, elle tend à s'imposer comme un outil diagnostique et pronostique essentiel en reproduction.

Le gène de l'AMH comporte 2,75 kbp et se divise en cinq exons (Fig. 6). Il se situe sur le bras court du chromosome 19. Il code pour un précurseur la pré-pro-AMH. Un clivage protéolytique entraîne la formation d'une protéine homodimérique de 110 kDA en N-terminal et d'une autre de 25 kDA en C-terminal. La section N-terminale a pour rôle de potentialiser l'activité du fragment en C-terminal qui, lui, sera biologiquement actif. [39]

-Anomalies génétiques découvertes dans le syndrome de persistance des canaux de Müller :

L'équipe de S.IMBEAUD a étudié 20cas de patients présentant le syndrome de persistance des canaux de Müller, et a mis en évidence une hétérogénéité de la situation. Certains patients dits <<AMH positifs>> ont une AMH apparemment quantitativement normale, bioactive, conduisant à évoquer chez eux une insensibilité périphérique à l'hormone par absence de récepteur. D'autre sont dits <<AMH négatifs>>, soit parce que l'hormone n'est pas présente dans leur sérum ou indétectable par immun histochimie, soit parce qu'elle est présente mais inactive dans le test biologique. [40]

La dernière catégorie a bénéficié d'une étude plus approfondie qui a révélé l'existence de mutation du gène AMH. (Fig. 7)

*Mutation ponctuelle à l'état homozygote, donnant un codon stop qui provoque un arrêt de la traduction avec production d'une protéine tronquée probablement instable in vivo.

* Deux mutations ponctuelles, à l'état homozygote, aboutissant à une modification du codon.

*Deux mutations différentes présentes chacune sur le chromosome 19 venant de l'un des deux parents : la mutation maternelle est une délétion de 14 bases qui provoque la synthèse d'une protéine anormale et prématurément interrompue, la mutation paternelle est une transition donnant un codon stop qui provoque un arrêt de la traduction. [40]

Concernant les << AMH positifs>>, ayant une AMH quantitativement normale, bioactive, et qui présentent un syndrome de persistance des canaux de Müller, la cause est due à une mutation du gène du récepteur de type II de l'AM.

Ce gène est situé sur le chromosome 12, plus exactement sur la bande 12q13.

Les mutations de ce gène sont très diverses. Chez des patients présentant un syndrome de persistance des canaux de Müller, on a pu identifier sur ce gène un grand nombre de mutations, dont trois mutations stop, une micro-délétion et sept mutations faux-sens. [41-42]

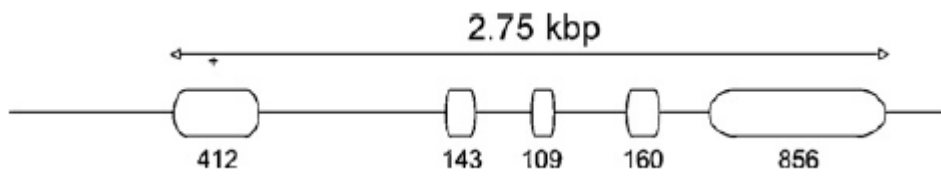


Fig. 6 : le gène AMH, comportant 2.75 kbp et se divisant en cinq exons. [39]

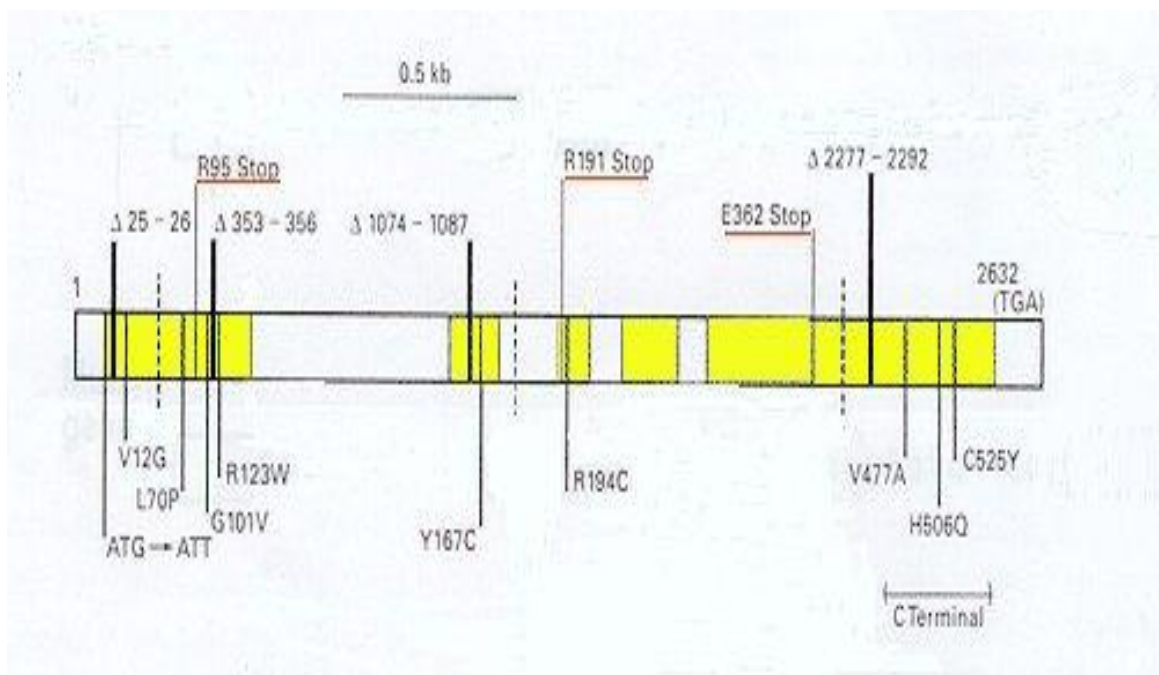


Fig.7 : principales mutations du gène de l'hormone antimüllérienne. [20]

1-5-PHM dû à une anomalie du récepteur de l'hormone lutéinisante (LH) :

Anomalie du récepteur de la LH ou syndrome de résistance testiculaire à la LH, a pour conséquence une agénésie des cellules de Leydig avec une différenciation testiculaire normale.

C'est une maladie à transmission autosomique récessive et qui est très rare.

Cliniquement, elle entraîne chez le sujet 46, XY un phénotype variable à la naissance : micro pénis isolé, PHM ou un phénotype féminin.

Biologiquement, la testostérone plasmatique est basse ainsi que ses précurseurs. La réponse de cette dernière à la HCG est nulle ou faible, avec un taux de LH très augmenté accompagné d'une FSH normale.

Ce syndrome a été rattaché à des mutations du gène du récepteur LH. Parmi elles, une mutation A593P (mutation au niveau du codon 593, changement d'une Ala par une Pro). Cette mutation ne modifie pas la liaison de LH à son récepteur mais empêche toute transmission du message.

2-PSEUDOHERMAPHRODISME FEMININS (PHF) :

La cause la plus fréquente des PHF est l'hyperplasie congénitale des surrénales par bloc en 21-hydroxylase.

Les autres causes sont rares, mais nous citerons une qui nous a beaucoup intéressée qui est le déficit en aromatase placentaire.

2-1-L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) :

L'hyperplasie congénitale des surrénales est une maladie héréditaire transmise selon le mode autosomique récessif lié au complexe majeur d'histocompatibilité de classe III. [36]

L'HCS résulte d'une déficience enzymatique affectant la biosynthèse du cortisol par le cortex des glandes surrénales. Dans sa variété la plus fréquente, qui constitue près de 9/10 des cas, il s'agit d'un déficit de la 21 hydroxylation, ayant pour conséquences directes :

- une réduction de la quantité de cortisol produite, surtout en situation de stress, ce phénomène constant étant en partie compensé par une sécrétion accrue d'ACTH, qui entraîne une augmentation du volume du tissu surrénal producteur (hyperplasie).

- un déficit en aldostérone, lui aussi constant, mais plus ou moins masqué par des mécanismes compensateurs tels que l'augmentation de l'activité rénine plasmatique, et/ou aggravé par l'action salidiurétique du principal métabolite produit en amont du bloc enzymatique, la 17 hydroxyprogestérone (17OHPro) qui s'accumule en quantités très excessives.

- une production excessive d'androgènes surrénaux, responsable en période embryonnaire d'une masculinisation plus ou moins importante des organes génitaux externes des embryons féminins, puis en période post-natale d'une accélération de la maturation osseuse qui précède les manifestations cliniques d'hyper androgénie.

L'HCS par déficit en 21-hydroxylase est due à une anomalie du gène CYP21B codant pour le cytochrome P450c21. [36]

Le cytochrome P450c21 ; nécessaire à l'hydroxylation en 21 des gluco et minéralocorticoïdes ; est l'hémoprotéine terminale d'une chaîne de transport d'électrons. Son gène est situé dans la région du système majeur d'histocompatibilité de classe III, sur le bras court du chromosome 6. [36]

Il existe en fait deux gènes : le gène CYP21B codant pour l'enzyme, et le gène CYP21A codant pour un pseudo-gène. Tous les deux sont situés en tandem en 3' des gènes C4B et C4A, codant pour la fraction 4 du complément. Les séquences des deux gènes ont 98% d'homologie, il en est de même pour les introns des deux gènes (96%). Cette grande homologie entre les deux fragments [C4A-CYP21A] et [C4B-CYP21B] explique la fréquence importante des réarrangements (duplications, délétions, conversions génétiques). [36]

Toutes les anomalies décrites associées aux déficits en 21-hydroxylase sont apparemment le résultat de deux types de recombinaison entre les gènes CYP21A et B : << crossing over >> inégaux durant la méiose entraînant la délétion complète des gènes C4B et CYP21B, et les conversions génétiques résultant, entraînant le transfert sur CYP21B des mutations délétères de CYP21A. [36]

2-2-Le déficit en Aromatase placentaire :

L'Aromatase assure la conversion des androgènes en œstrogènes (testostérone en œstradiol et delta -4-androsténedione en estrone) dans de nombreux tissus, notamment les gonades, le placenta, le foie, le tissu adipeux.

Le déficit en Aromatase placentaire peut entraîner un PHF. Il est de transmission autosomique récessive et responsable de l'accumulation des androgènes d'où la virilisation du fœtus féminin et de la mère. [43-44]

L'Aromatase est un complexe enzymatique formé de 2 constituants :

*Un cytochrome P450 spécifique, l'Aromatase P450, produit du gène CYP19. Ce gène est localisé en 15q21.

*Une flavoquine ubiquitaire : NADH-cytochrome P450 réductase. Elle assure l'équilibre d'oxydoréduction du système.

On connaît très peu de cas de déficit en Aromatase.

Deux cas ont été étudiés cytogénétiquement. Dans le premier cas, l'analyse de la partie codante du P450 aromatase a montré une insertion de 87 nucléotides. L'origine de l'anomalie était, dans l'ADN génomique, une mutation unique

T → G au niveau de la jonction de l'exon 6 avec son intron. Dans le second cas, deux mutations pathologiques du gène furent trouvées, toutes deux à l'état hétérozygote. [45]

3-LES HERMAPHRODISMES VRAIS :

Il se définit par la présence de tissu testiculaire et de tissu ovarien. Histologiquement, il peut s'agir soit de tissu testiculaire d'un côté et ovarien de l'autre, soit d'un ovotestis.

Cliniquement, une gonade est souvent palpable, utérus et vagin sont présents mais les organes génitaux externes sont ambigus. La formule chromosomique peut être 46, XX ou 46, XY, en mosaïque (45, X/46, XY) ou chimérique (46, XX/46XY). Seuls 10% de l'hermaphrodisme vrais XX sont porteurs de SRY le plus souvent transmis par translocation X-Y, suite à un crossing over inégal entre les deux gonosomes durant la méiose paternelle. [49]

*Conduite à tenir devant
un désordre du
développement sexuel*

L'« intersexualité », terme récemment remplacé par « désordres du développement du sexe » (DSD) [26], se réfère à des individus avec une différenciation sexuelle somatique atypique.

La découverte d'une anomalie des organes génitaux externes implique la réalisation d'explorations spécialisées et une approche multidisciplinaire pour établir un diagnostic et un pronostic aussi précis que possible. Les circonstances habituelles de découverte d'une ambiguïté sexuelle sont : soit lors d'une échographie systématique, et là, le diagnostic est posé en prénatal, soit, lors de l'examen clinique initial qui permet de suspecter cette ambiguïté et de différer la déclaration à l'état civil jusqu'à ce que le diagnostic du sexe soit établi. Une fois cette ambiguïté reconnue, il faut déterminer le sexe définitif de l'enfant pour limiter au maximum l'inévitable traumatisme que cette naissance comporte

Ces dernières années , les progrès réalisés au plan du diagnostic et du traitement, ont permis de dégager des arguments d'ordre pronostique.

A-DEMARCHE DIAGNOSTIQUE EN POST NATAL :

1) Interrogatoire :

1-1-Antécédents familiaux :

*Des antécédents de décès inexpliqués surtout les premières semaines de vie dans la fratrie, avec ou sans ambiguïté des organes génitaux externes, suggèrent un syndrome de perte de sel.

*Des antécédents familiaux d'ambiguïté sexuelle peuvent orienter vers des blocs de l'hormonogenèse sur le mode autosomique récessif.

*Le caractère familial de certains pseudohermaphrodismes féminins sans causes évidentes est également connu. [47-48]

1-2-Antécédents obstétricaux :

*L'administration à la mère de certains médicaments pendant la grossesse doit être attentivement recherchée. Les médicaments en cause peuvent être : les androgènes, les œstrogènes ou les progestatifs.

*L'existence de signes de virilisation chez la mère pendant la grossesse peut suggérer une virilisation trans-placentaire, comme par exemple les tumeurs virilisantes maternelles. [47]

2-Examen clinique à la naissance :

Les lésions malformatives touchent les organes génitaux externes (appareil copulatoire) et internes (tractus gonoductal) ainsi que les gonades. L'étude ces trois composantes génitales permettra de classer l'ensemble malformatif et de progresser dans l'enquête étiologique pour proposer une thérapeutique adaptée.

L'examen clinique initial repose sur ; l'examen du bourgeon génital (pénis chez le garçon, clitoris chez la fille), des bourrelets génitaux (bourses et scrotum chez le garçon, grandes lèvres chez la fille), et de l'infundibulum urogénital (fermé chez le garçon, ouvert chez la fille). Ces trois composantes des organes génitaux externes sont particulières et évoquent des organes génitaux indifférenciés comme entre la sixième et la douzième semaine. [49]

2-1-Le bourgeon génital :

Dans toute ambiguïté sexuelle, le bourgeon génital présente une coudure qui siège sur les corps caverneux et un capuchon, ou un tablier préputial dorsal qui le recouvre, plus ou moins hypertrophique par rapport à la taille du bourgeon lui-même. (Fig. 8) La taille du bourgeon génital et plus particulièrement des corps caverneux est un paramètre important qu'il faut noter en mesurant sa

longueur (dorsale et ventrale) et sa largeur. L'orifice urétral est implanté soit à la base du bourgeon, soit en position périnéale. [49]

2-2-Bourrelets génitaux :

Les bourrelets génitaux peuvent prendre divers aspects, ils peuvent être striés transversalement, d'aspect scrotal, ou au contraire, lisses évoquant plutôt des grandes lèvres. L'une et l'autre apparence peuvent être combinées chez le même sujet de façon asymétrique. Les bourrelets génitaux peuvent contenir une gonade. La présence d'une gonade de type testiculaire palpable dans l'un des bourrelets génitaux ne permet pas de juger du sexe définitif de l'enfant. (Fig.9)

2-3-Sinus urogénital (UG) :

Le sinus urogénital peut lui aussi prendre des aspects différents. L'aspect le plus fréquent reste la présence d'un orifice unique urogénital ouvert dans un sillon muqueux. Ainsi, lorsque l'orifice est situé à la base du bourgeon génital, les deux bourrelets sont séparés par un sillon cutané, lorsque l'orifice est plus postérieur, le sillon est muqueux. [50]

Cet examen clinique initial permet de reconnaître l'ambiguïté des OGE, qui ont été classées selon la classification de PRADER en 5 stades :

- Le type I : hypertrophie clitoridienne isolée et vulve normale. C'est une hypertrophie véritable portant sur le gland clitoridien, dont les dimensions normales sont environ de 4 mm chez le nouveau-né, et non une simple hypertrophie du capuchon qui est très commune et ne possède pas de caractère pathologique à elle seule.



Fig. 8: Le bourgeon génitale (flèche) est coudé et enfoui, de taille variable. Il convient de le mesurer et d'évaluer la couture lors de L'examen initial. [49]

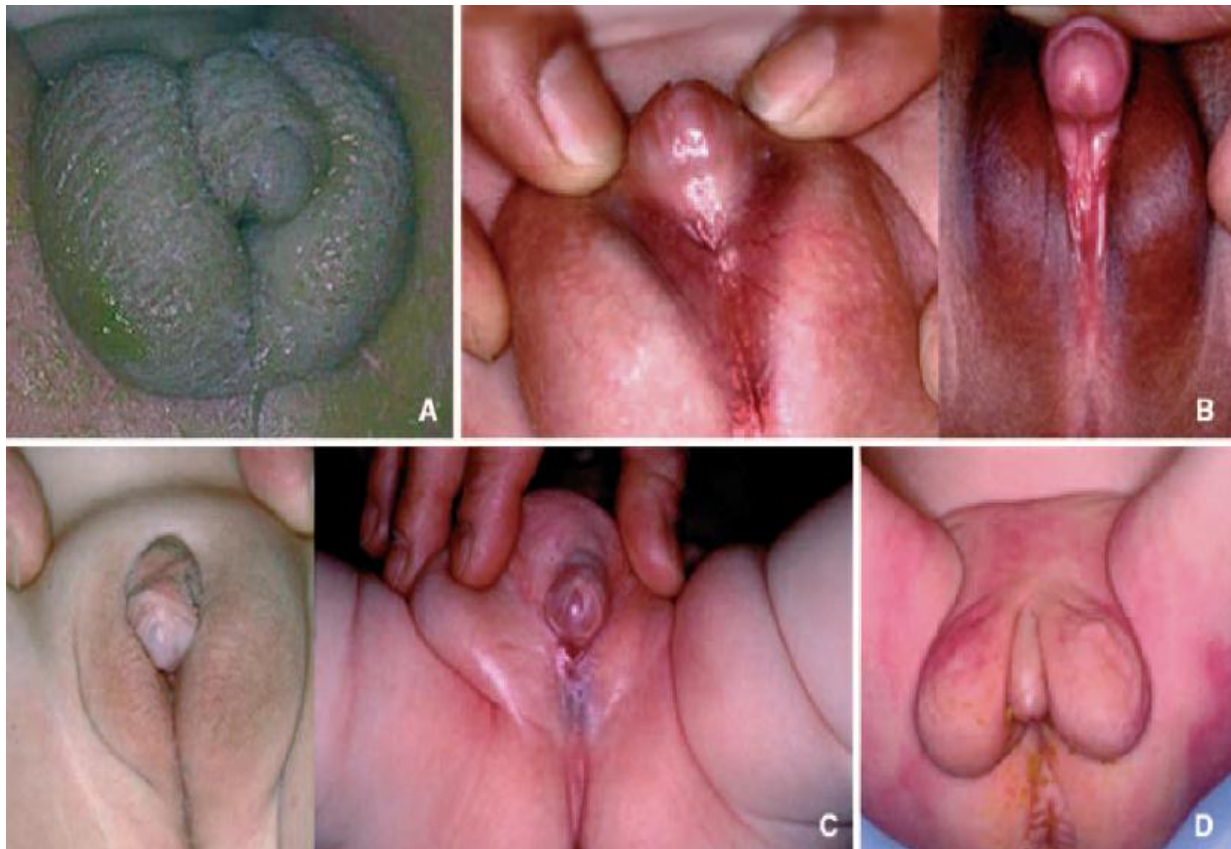


Fig. 9: Les bourrelets génitaux sont d'aspect strié (A) ou lisse (B), ou encore asymétrique (C). La gonade est éventuellement palpable d'un côté ou des deux (C, D). [49]

- le type II : large vestibule en entonnoir s'ouvrant à la base du clitoris avec deux orifices séparés, l'un pour l'urètre et l'autre pour le vagin. Il faut exercer une traction vers le bas pour voir l'orifice du vagin. Les grandes lèvres sont séparées ou partiellement soudées.

- le type III : le clitoris est très volumineux et, à sa base, s'ouvre un orifice unique où se jettent l'urètre et le vagin. Dans ce cas il est impossible de voir l'orifice du vagin.

- le type IV : aspect d'une verge hypoplasique et souvent coudée. Hypospadias pénien ;

- le type V : masculinisation complète : aspect de garçon cryptorchide, abouchement vaginale variable soit très haut situé à la face postérieure de l'urètre, soit absent. [51]

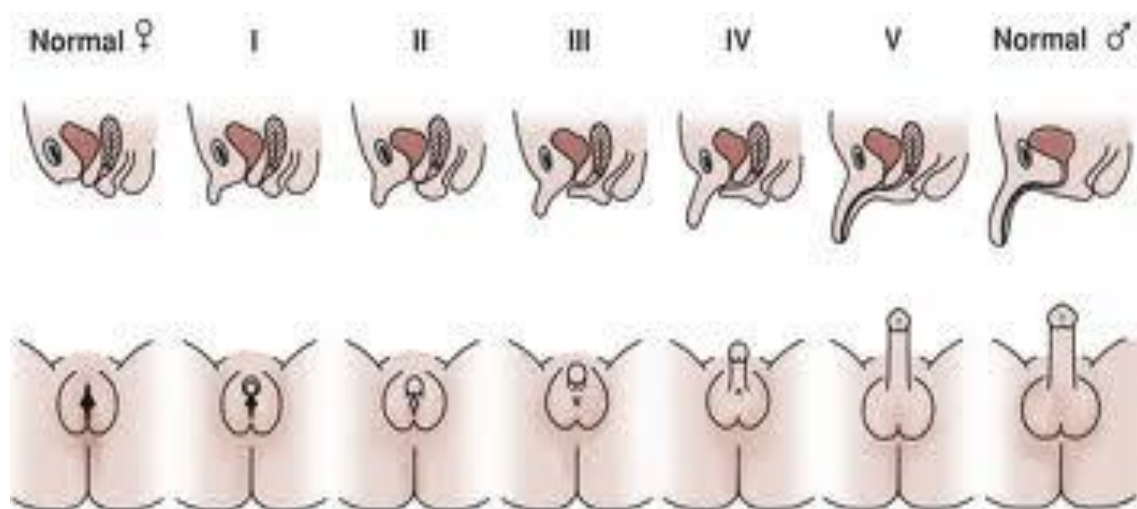


Figure : les cinq stades de la classification de PRADER.

L'examen clinique initial permet aussi de définir le PHF, où il n'y a pas de gonade palpable, et le PHM où une ou plusieurs gonades sont palpables. Les HV, où l'aspect des bourrelets génitaux est plutôt asymétrique, ne seront séparés du cadre des PHM qu'après l'enquête multidisciplinaire spécialisée.

3-Enquête multidisciplinaire spécialisée :

Cette enquête comprend l'étude de l'anatomie génitale interne, l'étude génétique et les explorations endocriniennes.

3-1-Etude de l'anatomie génitale interne :

L'anatomie génitale interne peut être explorée à partir de données échographiques, radiologiques et endoscopiques.

a- Moyens :

→ Echographie :

L'échographie du pelvis du nouveau-né réclame de l'opérateur une bonne habitude de ce type d'examen. L'examen échographique permet de rechercher la présence d'un utérus avec une éventuelle ligne de vacuité, ou d'un reliquat utérin (si celui-ci est suffisamment volumineux), ou parfois la présence d'une cavité mullérienne rétro vésicale si elle est distendue. Les gonades peuvent être mises en évidence, mais il est bien entendu difficile de définir leur type exact. [49]

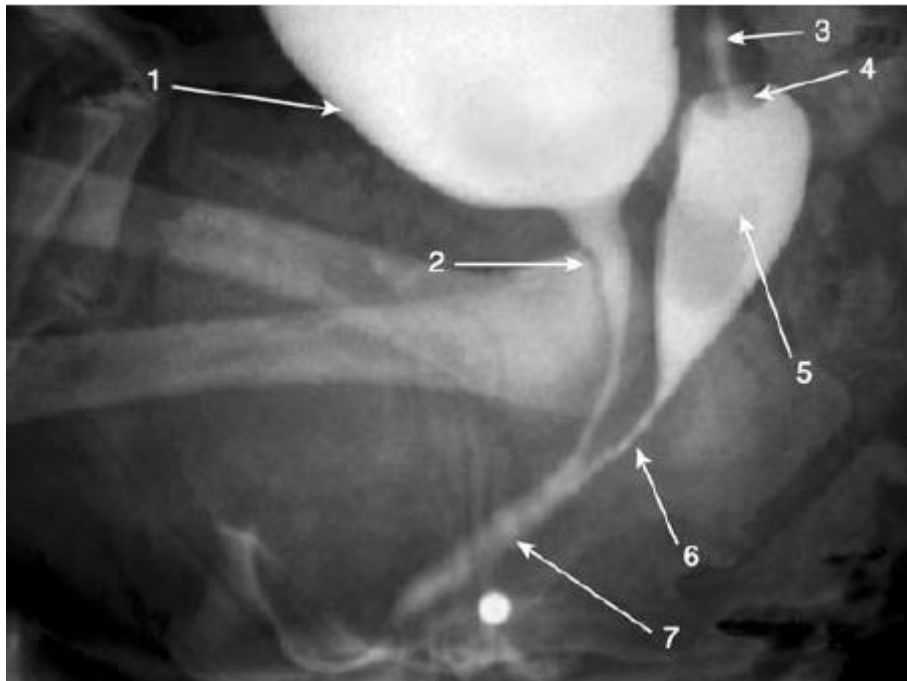
→ Génitographie :

La génitographie est un examen fondamental dans l'étude des troubles du développement sexuel. Elle réclame aussi un opérateur habitué pour sa réalisation. L'injection rétrograde de produit de contraste, à l'aide de deux

sondes, ou d'une canule, permet d'opacifier lorsqu'elle existe, la cavité mullérienne postérieure. Le niveau de son implantation sur la face postérieure de l'urètre peut être précisé, autrement dit, il permet de préciser le siège de la fistule urétéro-vaginale au niveau de l'urètre postérieur.

On classe le type de fistule en trois groupes :

- type A : au niveau du tiers inférieur de l'uretère postérieur.
- type B : au niveau du tiers moyen.
- type C : au niveau du tiers supérieur, dans la zone du sphincter externe de la vessie.



La génitographie permet d'opacifier les structures mullériennes et de guider la chirurgie réparatrice. 1. Vessie – 2. Urètre 3. utérus – 4. Col.- 5. Sinus (fistuleux).- 7. Infundibulum.

[49]

→ Endoscopie :

L'endoscopie urogénitale faite sous anesthésie générale avec des conditions d'asepsie chirurgicale précise les données de la génitographie, en particulier la hauteur d'implantation de la cavité mullérienne lorsqu'elle existe.

Quand la génitographie n'a pas mis en évidence de cavité postérieure, l'endoscopie permet de confirmer ou d'infirmer ce fait.

→ Coelioscopie :

Un examen coelioscopique de la cavité abdominopelvienne peut, dans certains cas, se révéler précieux pour préciser l'anatomie génitale interne, tant au plan des structures mullériennes que des gonades. Elle est utile lorsque l'on recherche une dysgénésie gonadique asymétrique ou un hermaphrodisme vrai. [49]

b-Résultats :

→ Axe génital de type féminin :

Dans l'immense majorité des cas, l'examen clinique initial aura reconnu un PHF, et une génitoplastie féminisante peut être envisagée. On peut alors évaluer le degré de masculinisation de l'enfant en utilisant la classification de PRADER. [49]

→ Axe génital médian n'étant pas de type féminin complet :

Cette situation se rencontre dans les PHM, malformatifs ou non, dans les dysgénésies gonadiques asymétriques et les hermaphrodismes vrais. Dans ces cas, toutes les formes anatomo-cliniques peuvent se rencontrer depuis un axe féminin presque complet avec un petit utérus atrésique (ou un hémi-utérus)

jusqu'à un axe masculin presque complet avec un appareil prostato-séminale fonctionnel

L'existence des structures vaginales d'une part, ou prostato-séminales d'autre part, devient un élément fondamental dans le choix de la génitoplastie reconstructrice (masculinisante ou féminisante). L'étude de l'anatomie génitale interne est extrêmement importante pour établir le diagnostic définitif d'hermaphrodisme vrai ou de dysgénésie gonadique asymétrique.

L'étude détaillée de l'anatomie génitale externe et interne permet de bien apprécier les possibilités de génitoplastie dont le chirurgien dispose. En ce sens, cette étude anatomique apparaît comme fondamentale dans le choix du sexe. Mais elle n'entre pas seule en ligne de compte. L'enquête médicale (cytogénétique et endocrinienne) permet une approche parfois plus étiologique des phénomènes, et recherche des arguments de pronostic pubertaire.

3-2-Etude génétique :

***Le test de Barr :**

C'est un test de dépistage facile, rapide, qui consiste simplement à prélever dans la bouche quelques cellules de surface et à les observer au microscope afin de mettre en évidence le corpuscule de Barr. [52]

La présence du corpuscule de Barr dépend de la présence du 2^{ème} X. il n'existe pas chez le garçon XY et non plus en cas de caryotype XO.

La présence du corpuscule de Barr dans plus de 20% de cellules caractérise les filles (46, XX), sa présence dans moins de 5% de cellules caractérise les garçons (46, XY) et les formules chromosomiques comportant un seul X, ainsi

que sa présence dans moins de 20% des cellules fait suspecter une mosaïque.
[27-53]

***le caryotype :**

L'étude du caryotype est toujours systématique. Elle est réalisée à partir des lymphocytes obtenus par un prélèvement sanguin. Le résultat est obtenu au bout de 2 à 3 semaines.

Le caryotype standard est établi à partir de chromosomes métaphasiques.

Cette étude nous renseigne sur le nombre des chromosomes, mais ne permet pas de dépister des réarrangements structuraux. Ce n'est qu'en utilisant l'étude des bandes qui utilise des colorations variables, que ces réarrangements pourront être décelés.

Les techniques de bandes les plus classiques sont le << G-banding >> utilisant la coloration au Giemsa, et le << R-banding >> faisant intervenir un prétraitement par la chaleur avant la coloration au Giemsa. Dans certains cas, on a recours à des techniques plus particulières, notamment les techniques des Q et C banding, et ceci pour détecter des réarrangements du chromosome Y. [2]

***L'analyse du gène de détermination testiculaire SRY :**

Elle constitue un progrès fondamental dans l'étude des intersexualités.

La recherche du gène SRY peut se faire par :

-Méthode d'hybridation in-situ avec des sondes fluorescentes FISH (fluorescent in situ hybridation) : des séquences d'ADN complémentaires de la séquence du gène sont préparées in vitro et couplées à des fluo chromes. Cette sonde ainsi que les chromosomes sont chauffés, ce qui a pour effet de dissocier

les brins complémentaires. Ils sont alors mis en évidence et on les laisse refroidir. De cette manière, la sonde (fluorescente) peut s'apparier avec sa séquence homologue sur le chromosome. On obtient donc un ADN hybride. Ceci permet de repérer à l'aide d'un microscope à fluorescence la position du gène. [54]

-PCR (polymerases chain reaction) : à partir d'un échantillon complexe et peu abondant d'ADN (par exemple une goutte de sang), cette technique permet d'obtenir rapidement une quantité importante et exploitable d'un segment précis d'ADN. [55]

Cette analyse par PCR se fait dans certains centres spécialisés. [44]

3-3-Explorations endocriniennes :

La conduite des explorations endocriniennes dépend de la présence ou non de gonades palpables, dans les bourrelets génitaux ou en position inguinale, et de l'existence ou non de dérivés mullériens à l'échographie pelvienne.

a-Absence de gonade palpable :

Il s'agit d'un PHF et probablement d'un nouveau-né féminin 46 XX virilisé. La masculinisation du fœtus est liée à un excès d'androgènes pendant la vie intra-utérine, d'origine endogène ou exogène. On observe cliniquement des signes de virilisation, allant d'une hypertrophie clitoridienne pouvant passer inaperçue au stade V de Prader. Le sexe choisi est féminin dans tous les cas. Un diagnostic étiologique sera fait dans 100 % des cas. [49]

α -1-Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) :

Maladies génétiques de l'hormonosynthèse de la corticosurrénale. Elles sont la cause la plus fréquente des PHF (95% des cas). La virilisation des organes génitaux externes est provoquée par la surproduction d'androgènes convertis en testostérone, en amont du bloc enzymatique.

Ce dernier, quelque soit son niveau dans la voie de la biosynthèse du cortisol, il entraîne un déficit et une hypersécrétion d'ACTH responsable de l'hyperplasie surrénalienne. [29] (Fig. 10)

Le point commun à tous les PHF par HCS est l'existence d'organes génitaux internes toujours normaux ; quel que soit ; le degré de masculinisation des organes génitaux externes.

Le déficit en 21-hydroxylase est le plus fréquent (neuf fois sur dix environ). Ensuite vient le déficit en 11-hydroxylase qui est beaucoup plus rare. Les déficits en 3 bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase reste exceptionnel. [29]

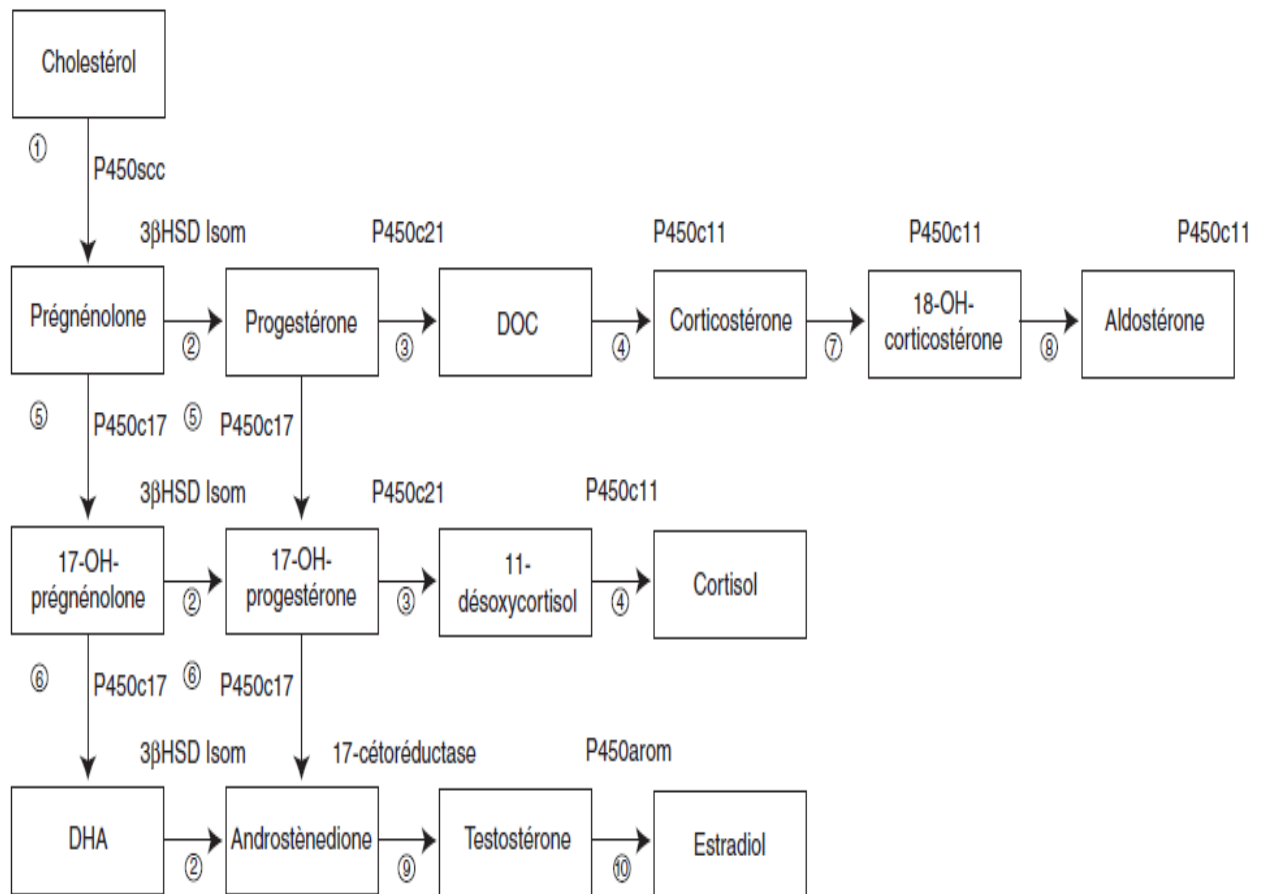


Fig. 10: Stéroïdogénèse surrénalienne (S) et testiculaire (T).
1 : 20, 22-desmolase (S, T) ; 2 : 3-bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase (S, T) ; 3 : 21-hydroxylase (S) ; 4 : 11-bêta-hydroxylase (S) ; 5 : 17-alpha-hydroxylase (S, T) ; 6 : 17, 20-desmolase (S, T) ; 7 : 18-hydroxylase (S) ; 8 : 18-oxydase(S); 9 : 17-bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase (T) ; 10 : aromatase (T). DHA : dihydroandrostènedione.
[49]

***Bloc en 21-hydroxylase :**

C'est le plus fréquent (90-95 %) et concerne 1/14 000 naissances. Son dépistage est assuré par le dosage de 17-hydroxyprogestérone sur sang séché recueilli sur papier buvard. Il se révèle en période néonatale par une ambiguïté des organes génitaux externes, accompagnée inconstamment d'une perte de sel avec hyponatrémie sévère par déficit en aldostérone. La 17-OH progestérone (17-OHP) plasmatique est très élevée, supérieure à 50 ng/ml, et confirme le diagnostic. Les autres androgènes surrénaliens, delta-4-androsténone (delta-4) sont élevés. Le cortisol est normal ou bas et *l'adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) élevée. Le gène CYP21B codant pour l'enzyme est situé sur le bras court du chromosome 6. La majorité des anomalies connues du gène sont des délétions ou des transferts de séquences de CYP21, du pseudo gène au gène actif, appelés conversion génique. Le diagnostic prénatal est pratiqué dans les grossesses à risque et le traitement prénatal par la dexaméthasone semble efficace sur la réduction des anomalies génitales des filles atteintes.

***Bloc en 11 bêta-hydroxylase :**

Il représente 5 % des hyperplasies congénitales des surrénales. Sa présentation clinique est la même que celle du bloc en 21-hydroxylase. Sans perte de sel. Le diagnostic biologique porte sur l'élévation du composé S (11 désoxycortisol) et de la désoxycorticostérone (DOC), responsable d'une hypertension artérielle (HTA) à la puberté, de base et sous Synacthène. La delta-4 et le sulfate de dihydroandrosténone (SDHA) sont élevés. Le cortisol est normal ou bas et l'ACTH élevée. Des mutations ponctuelles et délétions du gène codant pour l'enzyme, situé sur le chromosome 8, ont été caractérisées. [56]

***bloc en 3 bêta-hydroxystéroïde-déshydrogénase :**

La virilisation est en général modérée (hypertrophie clitoridienne) et il existe une perte de sel. Biologiquement, la 17-OHP est souvent un peu élevée, probablement sous l'effet de la 3-bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase hépatique. Le diagnostic repose sur l'élévation du SDHA (sulfate de déhydroépiandrostérone), de la 17-OH prégnénolone, des rapports DHA/delta-4 et 17-OH prégnénolone/17-OH progestérone de base et sous Synacthène. Les taux de cortisol et de l'aldostérone sont effondrés.

Les gènes codant pour l'enzyme sont situés sur le chromosome 1, et des mutations ponctuelles y ont été décrites. [46-57]

a-2- Déficit en aromatase placentaire :

L'aromatase est l'enzyme qui catalyse la conversion des androgènes en œstrogènes. [50]

Le déficit en aromatase placentaire peut entraîner un PHF. [44]

Le diagnostic de déficit en aromatase peut être suspecté devant une ambiguïté sexuelle XX, quand une hyperplasie surrénalienne congénitale due à un bloc enzymatique a été exclue. [29]

α-3-Excès d'androgènes maternels pouvant être d'origine endogène ou exogène :

***Tumeurs virilisantes :**

Rare sont les PHF secondaire à une tumeur maternelle virilisante. Ces tumeurs peuvent être soit ovariennes (souvent c'est le lutéome) soit surrénaliennes.

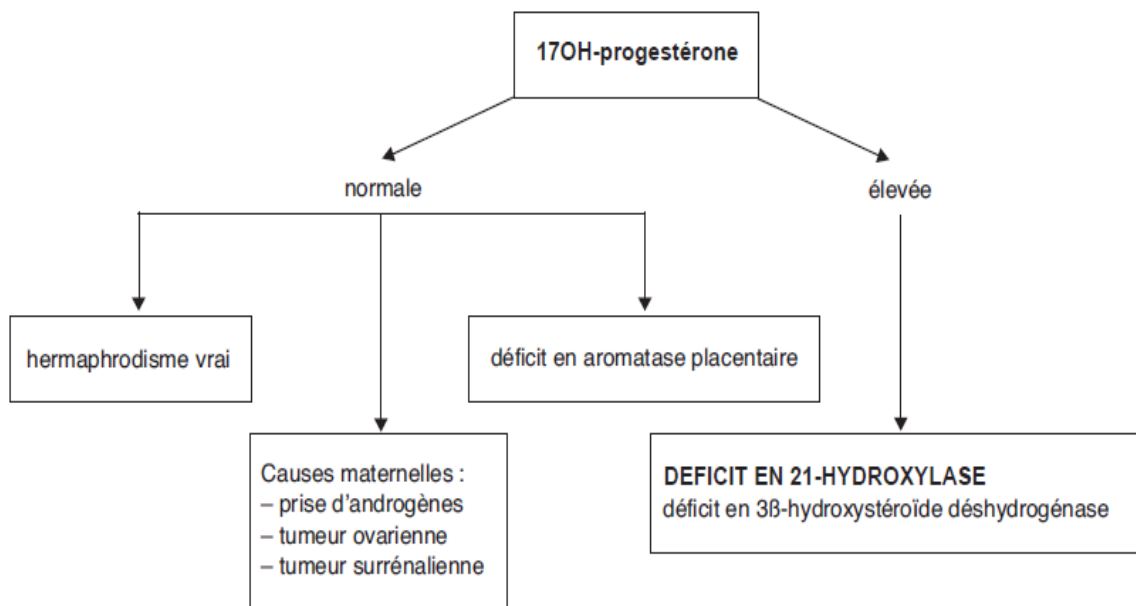
***Thérapeutiques androgéniques chez la mère au cours de la grossesse :**

Elles concernent les androgènes et les progestatifs norstéroïdes. Il convient d'éliminer systématiquement toute administration de ces produits entre la 6^{ème} et la 12^{ème} semaine de gestation.

α-4-Autre PHF malformatifs :

Ils sont parfois associés à des malformations rectales, urinaires ou vertébrales. [50]

Anomalie de la différenciation sexuelle 46, XX ou gonade non palpable



b-Une ou deux gonades sont palpables :

Il s'agit d'un nouveau-né 46 XY insuffisamment virilisé, ou PHM. La présence ou non de dérivés mullériens à l'échographie pelvienne (utérus et vagin) distingue les anomalies de la production ou de la réceptivité à la testostérone, des dysgénésies testiculaires où les gonades sécrètent insuffisamment la testostérone et l'hormone antimüllérienne. La moitié environ des PHM restent d'étiologie inconnue.

Le phénotype s'étend du type féminin complet à la présence d'un hypospade périnéal ou scrotal. Les gonades sont situées dans les bourrelets génitaux, en position plus ou moins haute, dans la région inguinale, ou en position abdominale. [49]

b-1-Défaut de synthèse de la testostérone :

Ils sont rares. Le défaut de virilisation des organes génitaux est variable suivant la nature et le degré de l'anomalie enzymatique, au minimum il existe un pénis hypospade, à un degré de plus, on a une absence de soudure des bourrelets scrotaux et l'urètre est périnéoscrotal. Au maximum l'appareil génital externe est de type féminin mais avec une hypertrophie clitoridienne et un vagin borgne. Les testicules ont sécrété normalement l'hormone antimüllérienne et il n'existe donc pas de dérivé mullérien.

****Bloc en 3 bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase :***

Il associe une ambiguïté des organes génitaux externes qui va de la virilisation incomplète, avec hypospade et micro pénis, à un phénotype féminin, avec perte de sel. Le diagnostic biologique est le même que chez la fille. [46-57]

***Bloc en 17-alpha-hydroxylase :**

Il entraîne un défaut de virilisation variable (micro pénis, hypospade, ou phénotype féminin complet) par insuffisance d'exposition à la testostérone in utero. Il existe souvent un hyperminéralocorticisme, après la puberté, une HTA et une alcalose hypokaliémique. Le cortisol est normal ou bas et l'ACTH élevée. La testostérone et la delta-4 sont basses et non stimulables par l'human chorionic gonadotrophin (hCG). La prégnénolone, la progestérone, la DOC et la corticostérone sont élevées. L'enzyme est codée par un gène situé sur le chromosome 10. [58]

***Bloc en 17-hydroxystéroïde réductase :**

C'est un bloc testiculaire rare, souvent méconnu à la naissance. Les sujets atteints ont un phénotype féminin, exceptionnellement un PHM. Sur le plan biologique, le diagnostic est fait sur l'augmentation de la delta-4, beaucoup plus importante que celle de la testostérone, sous hCG. Deux gènes localisés sur le chromosome 17 codent pour l'enzyme. [59]

b-2-Défaut de réceptivité de la testostérone

Les anomalies de sensibilité aux androgènes sont responsables de 70 % environ des PHM dont l'étiologie est reconnue. L'aspect clinique va d'un phénotype féminin complet à une ambiguïté sévère avec une cryptorchidie fréquente.

On distingue les anomalies du récepteur des androgènes, des déficits en 5-alpha-réductase.

***Anomalies du récepteur des androgènes :**

Rappelons que le diagnostic de syndrome d'insensibilité complète aux androgènes, autrefois appelé « testicule féminisant », n'est en général fait qu'à la puberté devant une aménorrhée primaire car les organes génitaux externes sont féminins. Dans les formes partielles, l'expression clinique est hétérogène, avec des anomalies qui vont d'un micro pénis avec hypospade à un phénotype plutôt féminin avec organes génitaux internes masculins et testicules ectopiques. À la puberté, il existe un micro pénis, et une gynécomastie est fréquente. L'infertilité est quasi constante. [60]

La testostérone, la luteinizing hormone (LH) et l'hormone antimüllérienne sont normales ou élevées en période néonatale et à la puberté. [61]

Une mutation du gène du récepteur des androgènes est retrouvée dans 25 % des cas où le diagnostic est évoqué cliniquement et biologiquement. L'orientation et le choix du sexe à la naissance sont difficiles. Ce syndrome est transmis selon le mode récessif lié à l'X. Son incidence est de 1/100 000 naissances.

***Déficit en 5-alpha-réductase :**

La dihydrotestostérone (DHT) est responsable de la masculinisation in utero des organes génitaux internes et de la maturation sexuelle à la puberté, alors que la testostérone semble plus importante pour la stimulation des canaux de Wolff pendant le développement sexuel, la formation des organes génitaux internes, la régulation de la sécrétion des gonadotrophines et la spermatogenèse. Le PHM par déficit en 5-alpha-réductase, décrit dans 50 familles environ, est dû à des mutations du gène de la 5-alpha-réductase 2. Il touche le sexe masculin et

entraîne des anomalies phénotypiques à la naissance, allant d'un aspect féminisé complet à une ambiguïté avec hypospade et micro pénis. Il existe une virilisation à la puberté, où la concentration de testostérone augmente alors que la DHT reste basse. Le diagnostic biologique repose sur l'augmentation du rapport testostérone/DHT avant et après hCG. De nombreuses mutations sont documentées, et la transmission est autosomique récessive. [62]

b-3-Anomalie du récepteur de la LH :

Le syndrome dit de résistance du testicule à la LH ou agénésie des cellules de Leydig, de transmission autosomique récessive, est rare. Il entraîne, chez les sujets 46 XY, un phénotype variable à la naissance : micro pénis isolé, PHM ou phénotype féminin.

La testostérone et ses précurseurs sont effondrés et non stimulables par l'hCG, la LH est élevée et la FSH normale.

L'histologie testiculaire révèle l'absence de cellules de Leydig mais des cellules de sertoli normales avec des cellules germinales immatures.

b-4-Déficit en hormone antimüllérienne (AMH) :

Ce déficit entraîne le syndrome de persistance des canaux de Muller, qui est une forme rare des PHM. Il est caractérisé par la présence d'utérus et d trompes chez des sujets masculins normalement virilisés. [41]

Il peut s'agir d'une absence de production de l'AMH ou d'une AMH biologiquement inactive.

Le diagnostic est généralement fait au cours de cures chirurgicales de cryptorchidie inguinale. [29]

b-5-Dysgénésies testiculaires bilatérales :

Les patients atteints présentent des degrés variables d'ambiguïté sexuelle. Leur caryotype est soit 46 XY, ou bien une mosaïque X/XY, où l'on met en évidence une anomalie du chromosome Y. Les testicules porteurs d'un déficit combiné de la fonction leydigienne et des cellules de Sertoli sont hypoplasiques et souvent cryptorchides. Il existe fréquemment un utérus. Le syndrome de Drash (association d'une dysgénésie testiculaire et d'une néphropathie glomérulaire avec tumeur de Wilms) et le syndrome de Frasier (dysgénésie testiculaire et insuffisance rénale) sont en rapport avec des mutations de WT1. [63] Le syndrome tumeur de Wilms, aniridie, anomalies génito-urinaires, retard mental (WAGR) désigne l'association d'une tumeur de Wilms avec aniridie, ambiguïté sexuelle et retard mental. [64]

b-6-PHM idiopathiques :

Ils peuvent être isolés ou faire partie d'un syndrome poly malformatif. [65]

c-Hermaphrodisme vrai (HV) :

L'HV est une cause rare d'ambiguïté sexuelle caractérisée par la présence chez un patient de tissu testiculaire et ovarien.

L'aspect des OGE est variable, s'étend d'un phénotype féminin à un phénotype masculin, selon le degré de tissu testiculaire présent.

Les gonades sont en position variable : abdominale, inguinale ou labio-scrotale. Il s'agit le plus souvent d'ovotestis, mais toutes les combinaisons comprenant ovotestis, ovaire et/ou testicule sont possibles.

Un vagin anormal est souvent présent, s'abouchant dans le sinus urogénital. L'utérus lorsqu'il est présent, est hypoplasique.

Développement mammaire, signes de féminisation et menstruations peuvent survenir à la puberté.

Les taux de la testostérone et d'œstrogènes, de base et après stimulation, confirment la présence respective de tissus testiculaire et ovarien fonctionnels. Le caryotype des patients est dans la majorité des cas (60%) 46XX. Plus rarement, on retrouve un caryotype 46XY ou une mosaïque XX/XY, XX/XXY ou autre.

En période néonatale, l'orientation vers le sexe féminin est décidée dans la majorité des cas, d'autant que l'anatomie génitale interne comporte des structures féminines. [66-67]

B-Diagnostic prénatal :

La découverte prénatale d'une anomalie des OGE implique la réalisation d'explorations spécialisées et une approche multidisciplinaire pour établir un diagnostic et un pronostic aussi tôt que possible.

Les circonstances habituelles de découverte d'un désordre du développement sexuel (ambigüité sexuelle) sont la discordance entre le caryotype fœtal et le phénotype sexuel échographique, la découverte fortuite d'une ambigüité sexuelle au cours d'une échographie systématique, la notion d'un antécédent d'intersexualité, et enfin la présence d'une anomalie génitale au sein d'un syndrome poly malformatif. [68]

1-Les moyens diagnostiques :

On dispose actuellement de deux types d'outils pour l'approche prénatale des anomalies génitales : l'échographie et la biologie (cytogénétique, biochimie

et génétique moléculaire), dont l'analyse repose sur la compréhension de déterminisme et de la différenciation sexuelle de l'être humain. [69]

a- L'échographie :

L'échographie a ouvert la voie au diagnostic prénatal du phénotype et au dépistage de ses anomalies, amenant parfois à des situations d'une grande complexité sur le plan médical et humain. [69]

Son objectif est double : d'une part décrire de façon aussi précise que possible les anomalies observées, d'autre part rechercher des anomalies associées. [68]

b- Les prélèvements fœtaux :

Les prélèvements fœtaux (biopsie de trophoblaste, amniocentèse ou ponction du sang fœtal) permettent avant tout la détermination du caryotype, base de la réflexion diagnostique. L'analyse cytogénétique peut apporter, à elle seule, la clef du diagnostic en mettant en évidence une mosaïque ou un remaniement chromosomique. [70]

La génétique moléculaire permet de rechercher le gène SRY et les mutations connues de certaines maladies. Ces données sont constamment en progression.

Cependant, l'hétérogénéité génétique des pathologies habituellement en cause, nuance la –rentabilité- actuelle de la biologie moléculaire. Les informations obtenues à partir d'un cas index sont le plus souvent indispensables.

L'hormonologie du liquide amniotique peut également aider au diagnostic :

La 17-hydroxyprogestérone, les précurseurs de cholestérol et les androgènes peuvent être analysés après amniocentèse. [68]

Enfin, le travail de COSTA concernant la détermination prénatale du sexe fœtal par PCR sur sang maternel, au cours du premier trimestre de la grossesse, a permis de déceler les maladies génétiques liées au sexe de façon pratique. [71]

2-La prise en charge durant la période prénatale :

Elle doit être multidisciplinaire associant gynécologues, généticiens, cytogénéticiens, endocrinologues pédiatres et biologistes spécialisés. Une prise en charge psychologique du couple est nécessaire, de même qu'une large concertation entre les différents acteurs afin d'avoir un langage unique vis-à-vis du couple. [72]

En effet, la conduite à tenir est difficile et source de troubles psychologiques.

Il ne faut jamais oublier le risque d'une erreur qui peut arriver le plus souvent dans l'interprétation de l'échographie, même faite par le plus grand spécialiste.

Le but des investigations est le plus souvent de prévoir une prise en charge rapide du nouveau-né à la naissance, sur le plan thérapeutique et aussi étiologique, et de permettre une déclaration du sexe le plus rapidement possible. [72]

C- Le choix du sexe :

C'est une étape essentielle qui détermine la vie de l'individu. Il doit donc être fait par une équipe médicochirurgicale habituée à prendre en charge les enfants qui ont une intersexualité.

Il doit correspondre à la situation dans laquelle le développement pubertaire et la vie sexuelle adulte seront les plus proches possibles de la normale. [65]

Parfois, la décision de choix du sexe est aisée (par exemple, fille porteuse d'un PHF par bloc surrénalien).

En revanche, dans les PHM, la décision est beaucoup plus difficile. [50]

A ce moment, le choix du sexe dépend de l'étiologie, de la capacité des gonades à sécréter de la testostérone ou de l'œstradiol et surtout des conditions anatomiques (présence d'un vagin, d'un utérus et menstruations du bourgeon génital).

Lorsque le choix du sexe est difficile, la confirmation opératoire des données anatomiques et l'examen histologique extemporané des gonades peuvent être nécessaires pour la décision. [65]

Les conditions anatomiques sont en effet l'élément du choix du sexe.

Ainsi, les éléments en faveur d'un choix féminin sont :

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

Les éléments en faveur d'un choix masculin sont :

- * La longueur du bourgeon génital supérieur à 20mm avec des corps caverneux corrects.
- * La réponse nette du bourgeon génital à l'administration de testostérone.
- * La cavité vaginale petite.
- * La capacité à sécréter de la testostérone. [65]

Un délai de quatre à six semaines après la naissance permet de faire les examens nécessaires au diagnostic étiologique et de tester la capacité du bourgeon génital à se développer sous testostérone lorsqu'on s'oriente vers un choix de sexe masculin. Ce délai peut être obtenu auprès des autorités légales. [65]

Ces enfants doivent être déclarés de sexe indéterminé, tant que ce dernier n'est pas choisi. Une fois le choix posé, la déclaration à l'état civil peut se faire, et le traitement doit être envisagé. [50]

D-Législation :

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

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

•**Article21** : << Les déclarations de naissance se font dans le premier mois, ce délai dépassé, la déclaration ne peut être établie qu'en vertu du jugement rendu par le tribunal de première instance>>.

•**Chapitre V :** Concerne la rectification des actes de l'état civil qui est ordonnée par le président du tribunal du ressort de celui dans lequel l'acte a été dressé.

Ainsi pour le changement de sexe, l'intéressé, le père ou le tuteur doit présenter une requête au procureur du roi. Celle –ci est examinée lors du jugement au tribunal de première instance. La lettre doit être appuyée par un certificat médical justifiant la nécessité du changement. [2]

E- Traitement :

Le traitement comprend plusieurs volets : le traitement chirurgical, traitement hormonale et la prise en charge psychologique.

1- Traitement chirurgical :

Lorsque le sexe définitif est choisi, il est nécessaire de réaliser le plus rapidement possible la génitoplastie qui permettra à l'enfant, à ses parents et à son entourage de vivre avec une identité complète. La génitoplastie sera masculinisante ou féminisante avec ou sans ablation des gonades. L'apport vasculo-nerveux du bourgeon génital est assuré par un pédicule dorsal d'origine pudendale et ilio-inguinale. Quel que soit le type de génitoplastie pratiqué, ce pédicule devra être conservé lors de la chirurgie. [73]

a- Conduite à tenir vis-à-vis des gonades

Dans les PHF, les ovaires sont normaux. En revanche, dans les PHM, quand le choix de sexe est féminin, la gonadectomie est faite dans le même temps opératoire que la génitoplastie. Le niveau de risque de néoplasie gonadique sur les gonades dysgénésiques contenant du matériel Y est discuté. [74]. Dans les hermaphrodismes vrais et certaines dysgénésies gonadiques

asymétriques, il est possible de différencier la zone testiculaire et la zone ovarienne pour réaliser une gonadectomie partielle, quitte à compléter à la puberté si la gonade s'avère non fonctionnelle. [49]

b- Conduite à tenir vis-à-vis des organes génitaux externes OGE :

b-1- Génitoplastie masculinisante :

•Technique :

Les techniques utilisées pour la régulation d'une génitoplastie masculinisante dérivent de la chirurgie de l'hypospade, avec les difficultés liées à la position très postérieure de l'urètre et à l'aspect enfoui et coudé de la verge.

Trois impératifs doivent guider cette chirurgie :

- intervenir le plus tôt possible pour rassurer la famille ;
- diminuer le nombre d'interventions au maximum ;
- obtenir le meilleur résultat possible avant la scolarisation.

Compte tenu de l'anatomie lésionnelle, la génitoplastie en un temps doit nécessairement comporter un désenfouissement de la verge, une découdure de la verge et une uréthroplastie. Cette reconstruction de l'urètre se fait, soit par l'intermédiaire de lambeaux de peau préputial ou de muqueuse vésicale, soit par reconstruction anatomique directe du corps spongieux de l'urètre. Cette dernière intervention donne des résultats esthétiques et fonctionnels de meilleure qualité.

L'analgésie postopératoire est assurée par un cathéter d'anesthésie péridurale, qui améliore très largement le confort du patient. L'âge idéal pour la reconstruction des organes génitaux se situe entre 4 et 6 mois. La génitoplastie précoce en un temps permet d'obtenir un résultat satisfaisant, dans l'immédiat,

dans plus de 80 % des cas. Le pronostic à plus long terme dépend des conditions du déroulement pubertaire et des possibilités de croissance pénienne.

• **Complications :**

Deux complications sont surtout à redouter, la survenue de fistules ou la nécrose du lambeau, et la sténose de l'urètre greffé qui obligent à une chirurgie complémentaire, simple dans le cas de la sténose, plus complexe dans le cas de la fistule. Ces complications surviennent dans 20 % des cas et sont souvent associées.

À plus long terme, on peut observer des sténoses urétrales récidivantes, obligeant à des calibrages itératifs de l'urètre, surtout après urétroplastie par greffe de muqueuse vésicale. On peut également observer, en période pré pubertaire, une accentuation ou une récurrence de la coudure de la verge, obligeant à une découdure chirurgicale complémentaire. [49]

b-2- Génitoplastie féminisante :

La génitoplastie féminisante comme la génitoplastie masculinisante doit répondre à trois impératifs :

- une chirurgie précoce ;
- le moins de temps opératoire possible ;
- un bon résultat avant l'âge scolaire.

L'attitude actuelle est d'opérer les enfants entre 4 et 6 mois. Les résultats esthétiques à moyen terme sont, pour les génito-plasties précoces en un temps, satisfaisants, permettant de reconstruire une anatomie proche de la normal. Une retouche peut être nécessaire en période pubertaire ou après la puberté.

•Chirurgie du bourgeon génital

La chirurgie du bourgeon génital est assez univoque. Il s'agit d'une résection du corps caverneux avec conservation du pédicule vasculo-nerveux dorsal du gland ; une résection cunéiforme dorsale de réduction du gland peut être nécessaire. La résection du corps caverneux est actuellement préférée aux techniques de plicature et d'enfouissement, et donne de meilleurs résultats. Le temps chirurgical de plastie du bourgeon génital est associé au temps de plastie vaginale dans la même séance opératoire. Au plan fonctionnel, sur le bourgeon génital, l'étude des potentiels évoqués somesthésiques montre que l'innervation est bien respectée, même en cas de résection et anastomose caverno-caverneuse. [49]

•Vaginoplastie :

L'anatomie lésionnelle joue ici un rôle fondamental. En effet, selon l'anatomie de l'axe génital, on aura recours à une Vaginoplastie simple (plastie YV), à une Vaginoplastie avec abord périnéal complet pour abaisser la cavité vers le périnée, ou à une Vaginoplastie de remplacement par transfert de lambeau colique.

L'anesthésie péridurale dans ces cas facilite le confort opératoire et améliore l'analgésie dans les suites opératoires. La Vaginoplastie de remplacement utilisant un lambeau colique est effectuée après la puberté, essentiellement dans les PHM avec insensibilité aux androgènes. [49]

•Résultats :

Dans les suites opératoires immédiates, on peut craindre un hématome autour du bourgeon génital, exigeant, pour être prévenu, une hémostase très

soignée et, au besoin, drainage et pansement compressif dans les suites, ou une désunion postérieure de la plastie qui peut conduire à une sténose de l'orifice vaginal. L'hématome immédiat est sans conséquence à long terme. La désunion postérieure de la plastie conduit à la sténose vaginale, mais cette sténose peut survenir même sans désunion. Les complications vaginales à long terme représentent environ 20 % des cas. Les sténoses vaginales peuvent être traitées par dilatation simple ou par reprise de la plastie. Dans les PHF d'origine surrénalienne, un traitement médical mal suivi ou non adapté provoque une augmentation de la taille du clitoris et un rétrécissement de l'ostium vaginal ; un geste complémentaire au niveau clitoridien et vaginal s'avère alors nécessaire. [49]

2- Traitement hormonal :

a- Traitement des blocs surrénaliens

Il s'agit d'une opothérapie à vie substitutive en gluco- et minéralocorticoïdes. La posologie est adaptée à chaque cas particulier. La patiente doit être régulièrement suivie en milieu spécialisé. La surveillance du traitement est clinique et biologique. La prévention des accidents d'insuffisance surrénalienne nécessite une information des parents, puis de l'enfant (carte d'insuffisant surrénalien). La surveillance médicale courante de la petite fille comprend un examen clinique fréquent, une surveillance de la courbe de croissance et de la tension artérielle. L'apparition anormale d'une pilosité pubienne, une augmentation de volume récente du clitoris, une prise de poids trop importante, ou un ralentissement de la courbe de croissance sont l'indication à un contrôle biologique, et doivent faire vérifier que le traitement est bien suivi.

b-Traitement androgénique:

En cas de déficit, ou de castration, le traitement androgénique est nécessaire. Le déclenchement de la puberté se fait quand l'âge osseux est supérieur à 13 ans, et cela par des injections de testostérone retard mensuelles de doses progressivement croissantes. Le traitement androgénique est également utilisé en période néonatale pour augmenter la taille du bourgeon génital et vérifier la réceptivité aux androgènes avant la chirurgie correctrice. Il est cependant nécessaire de bien contrôler les effets secondaires qui vont s'estomper après l'arrêt du traitement, en quelques semaines. [49]

c- Induction de la puberté chez les filles 46 XY :

Le déclenchement de la puberté féminine est débuté lorsque l'âge osseux est supérieur à 11 ou 12 ans, et en fonction de l'examen clinique et de la volonté de la patiente. Il est basé sur l'administration d'estroprogestatifs.

3- Prise en charge psychologique :

De nombreux auteurs ont montré combien toute annonce de malformation génitale engendre inmanquablement un traumatisme pour l'enfant et sa famille . La confrontation aux ambiguïtés sexuelles néonatales entraîne en effet chez les parents des réactions profondes dont les ramifications désorganisatrices sont directement sous-tendues par la qualité de leur propre organisation œdipienne. Car cet enfant se définit par son indétermination sexuelle : il incarne ce faisant ce point de butée qui réactualise en l'adulte les fantasmatiques inaugurales de sa propre problématique sexuelle.

Lorsque l'appartenance sexuelle du nouveau-né se fait énigme, visuelle mais aussi médicale et ce durant parfois plusieurs mois après la naissance, les parents déploient le plus souvent une dynamique défensive fragile, mais œuvrant en parallèle pour l'enfant comme matrice organisationnelle de son moi et de son orientation psychosexuelle : « la conviction ». [75]

La prise en charge psychologique doit être considérée dès le début dans le cadre d'une équipe multidisciplinaire, étroitement associée à l'évaluation médicale et chirurgicale, et à son suivi.

Elle sera faite sur plusieurs années, centrée sur la relation parents et enfant et axée sur ce que représente l'enfant de sexe ambigu pour ses parents.

Les informations médicales qui seront données devront prendre en compte le rythme du développement cognitif et affectif de l'enfant. [76]

*Deuxième partie :
Etude pratique*

INTRODUCTION

Nous avons étudié dans la partie théorique, la physiologie de la différenciation sexuelle ainsi que les mécanismes physiopathologiques responsables des différents tableaux de l'ambiguïté sexuelle (AS). Rappelons brièvement que l'ambiguïté sexuelle est la conséquence de l'atteinte d'au moins une des phases de la différenciation sexuelle et qui sont: La différenciation génétique, la différenciation gonadique, et la différenciation du tractus génital. Chacune de ces étapes conditionne celle qui la suit.

Notre étude des dossiers ne se limite pas uniquement sur l'ambiguïté sexuelle par anomalie génétique, du moment que chez la majorité de ces sujets l'étiologie précise de l'AS n'est pas encore déterminée, et par conséquent l'étude cytogénétique fait partie dans ces cas, comme devant toute ambiguïté sexuelle, de la démarche diagnostic.

BUT DE L'ETUDE

Le but de notre travail étant de mettre en évidence la diversité et la complexité de l'ambiguïté sexuelle, et de déterminer l'importance de l'étude cytogénétique dans le diagnostic de l'ambiguïté sexuelle.

MATERIEL ET METHODES

C'est une étude rétrospective menée au sein du service de cytogénétique de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat. Cette étude concerne 127 cas d'ambiguïté sexuelle.

Ont été inclus tous les patients ayant nécessité la réalisation d'un caryotype devant des signes cliniques et / ou paracliniques évocateurs d'ambigüité sexuelle.

Différents paramètres ont été recueillis: L'âge du patient, le sexe civil, les renseignements cliniques et paracliniques et le résultat du caryotype.

RESULTATS

127 patients atteints d'ambigüité sexuelle de type et de degrés variables ont été inclus dans l'étude.

Ce nombre, 127 cas, ne représente en aucun cas la fréquence réelle de la maladie dans la population. Ceci s'explique par plusieurs raisons, on cite :

- La tendance des sujets atteints à cacher leur maladie.
- Le sujet atteint ou le tuteur, si l'ambigüité est mineure, ignore tout de la maladie et des possibilités thérapeutiques. Ces dernières sont d'ailleurs parfois impressionnantes et peuvent permettre une parfaite rémission avec une anatomie des organes génitaux et une vie sexuelle tout à fait normale.
- Le niveau socio-économique, du moment que le coût des différents examens complémentaires peut s'avérer au dessus des moyens financiers du sujet.

Ces 127 patients ont été repartis en trois groupes:

Groupe 1 : 23,6 % ont un sexe génétique opposé au sexe assigné à la naissance.

Groupe 2 : 8,7 % présentent comme caryotype une formule chromosomique mosaïque.

Groupe 3: 67,7 % ont un caryotype apparemment normal. Dans ce groupe, l'ambiguïté est due soit: à une anomalie génétique non détectée par la simple étude du caryotype, soit à une cause non génétique. D'où l'intérêt d'approfondir l'étude cytogénétique (étude du gène SRY, les sondes d'hybridations ...), et d'une bonne chronologie des examens complémentaires.

1 - Le groupe 1 le sexe civil est opposé au sexe génétique: (Tableau n° 1)

Ce groupe est composé de sujets dont l'ambiguïté sexuelle a été ignorée ou négligée. On leur a attribué un sexe civil sans se soucier de l'état de leur OGE et sans aucun examen complémentaire. Ayant atteint un âge relativement tardif, généralement plus de 6 ans, où ces patients sont confrontés à des anomalies organiques et / ou fonctionnelles de leurs OG.

Le patient, devenu ainsi plus conscient de son état, consulte son médecin; et une série d'examens complémentaires réfléchis en découle. L'étude cytogénétique fait partie de ce bilan:

- * Elle peut être le premier examen à demander pour le diagnostic étiologique, c'est le cas par exemple devant un hypospadias ou une hypertrophie clitoridienne...

- * Elle peut être située au second plan, c'est le cas par exemple devant une aménorrhée isolée.

Tableau 1 : Groupe 1

30 Patients dont le sexe génétique est opposé au sexe gonadique

Cas	N° du dossier	Sexe civil	Age	Renseignement clinique et paraclinique	Caryotype
1	G 907	F	27 ans	Sd de testicule féminisant	46,XY
2	G 985	M	5 mois	AS, hypotrophie +déshydratation aiguë(suspicion de HCS)	46,XX
3	G 1001	F	19 ans	Impubérisme+absence des petites lèvres. Echo :Absence d'utérus Coelio :Ovaires dysgénésiques	46,XY
4	G 1008	M	4 ans	Hypospadias+coudure de la verge depuis la naissance. Découverte lors d'une intervention chirurgicale d'une trompe et un ovaire du côté ghe, et d'un testicule du côté dt	46,XX
5	G 1060	F	20 ans	Hermaphrodisme	46,XY
6	G 865	M		AS	46,XX
7	G 870	M		Hypospadias+bourse vide+pénis coudé. Echo: Testicule ghe visible.testicule dt non visible. Chromatine sexuelle négative.	46,XX
8	G 798	F	2 ans	Hypospadias	46,XY
9	G 723	F	11 ans	Découverte chirurgicale d'un testicule, confirmé par ana-path	46,XY
10	G 744	F	15 ans	AS stade 2 de Prader. Echo :Utérus hypoplasique ,ovaires non localisés, œstrogènes diminuées, testostérone à la limite inf de normale.	46,XY
11	G 676	F	4 mois	AS, chromatine sexuelle négative.	46,XY
12	G 591	M	6 ans	Verge + gdes lèvres.	46,XX
13	G 482	M	5 ans	Hypospadias, OGI de type féminin.	46,XX
14	G 422	M	5 ans	AS	46,XX
15	G 397	F	4 ans	Découverte chirurgicale d'un testicule.	46,XY
16	G 330	F	20 ans	Aménorrhée primaire Coelio :Utérus et vagin absents.	46,XY
17	G 327	F	5 ans	AS type 3 de Prader.	46,XY
18	G 326	F	2 ans	AS type 2 de Prader avec gonades dans les gdes lèvres.	46,XY
19	G 203	F	28 ans	Aménorrhée primaire (suspicion d'insensibilité complète aux androgènes)	46,XY
20	A 109	F	9 mois	AS	46,XY
21	A 117	F	22 ans	Aménorrhée primaire Echo ne retrouve pas d'utérus;	46,XY
22	A 119	M	3 ans	As	46,XX
23	A 146	F	16 ans	Impubérisme	46,XY
24	A 120	F	20 ans	Aménorrhée primaire+ Aplasie utérine.	46,XY
25	A 17	M	8 ans	AS Génitographie : Existence de dérivés müllériens	46,XX
26	A 20	M		AS	46,XX
27	A 78	F	33 ans	Aménorrhée primaire	46,XY
28	A 40	F	27 ans	Aménorrhée primaire	46,XY
29	A 354	F	50 ans	AS	46,XY
30	A 573	M	15 ans	Pseudo hermaphrodisme	46,XX

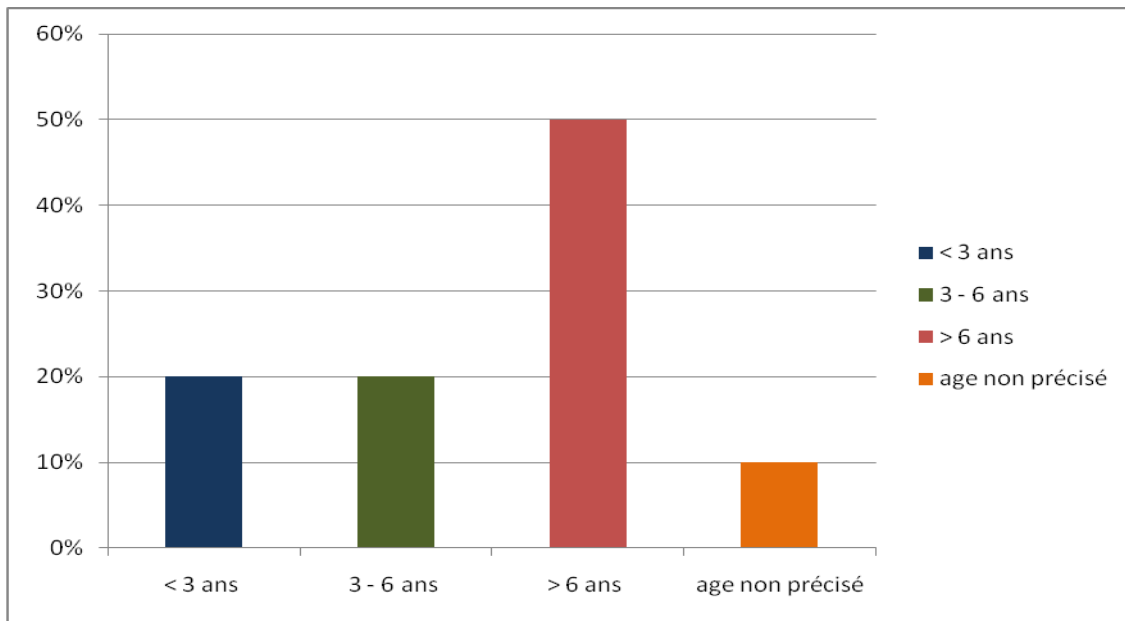
Le caryotype ainsi établi montre chez ces sujets un sexe génétique opposé au sexe civil qui leur a été assigné à la naissance. Il est ainsi un pilier dans la détermination du sexe réel, et un élément du faisceau d'arguments pour le choix du sexe d'élevage ou du sexe définitif.

1-1 La répartition en fonction de l'âge: (graphique n°1)

Dans la répartition en fonction de l'âge, nous avons choisi comme repère de trois ans et de six ans, et ceci pour les raisons suivantes:

- l'âge de trois ans: Parceque à cet âge, l'identification sexuelle est complète et l'enfant se reconnaît comme appartenant au sexe masculin ou féminin. Ainsi le choix du sexe d'élevage doit s'effectuer avant cet âge, permettant une bonne évolution psychologique de l'enfant, sinon les répercussions sont nombreuses et de gravité variable.
- L'âge de six ans: Du moment que les différentes interventions plastiques doivent s'effectuer avant cet âge, permettant ainsi à l'enfant une bonne intégration sociale.

L'objectif est d'évaluer dans quel pourcentage cette démarche théorique a été respectée.



Graphique n °1 : Répartition des patients du groupe 1 en fonction de l'âge.

L'analyse du graphique n°1 apporte les éléments suivants:

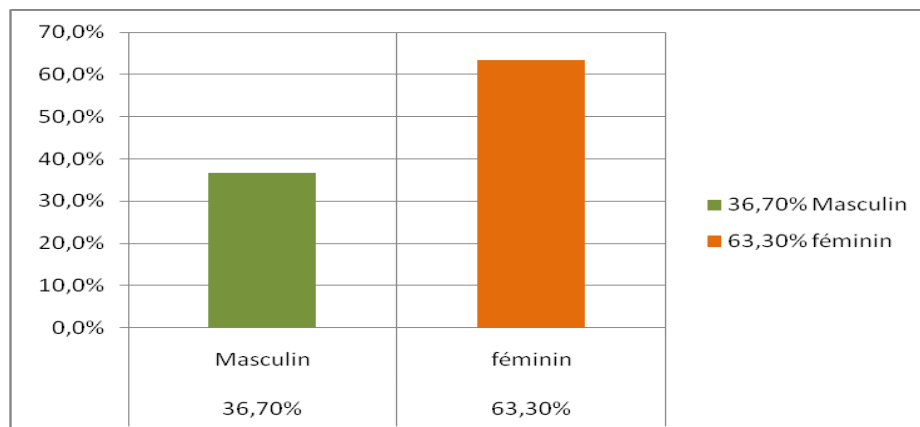
* Dans 50% des cas, la découverte d'un sexe génétique opposé au sexe civil s'est faite à un âge supérieur à 6 ans. Le sujet s'est identifié comme appartenant à un sexe, alors qu'en réalité il appartient au sexe opposé. Ce qui aggrave la situation, c'est qu'il est reçu et accepté par la famille et la société comme appartenant à un sexe alors qu'il ne l'est pas. Par conséquent, la prise en charge de ces sujets est plus difficile, surtout en cas de changement de sexe, et même dans le cas contraire, le simple doute du patient sur son identité sexuelle peut avoir des conséquences dramatiques.

* Dans 20% des cas, le sexe génétique est apprécié entre l'âge de 3 ans et 6 ans. Dans ce cas l'enfant n'est pas encore scolarisé, cependant l'identification sexuelle est terminée. Ce qui rend la prise en charge plus aisée, puisque le choix

du sexe et les premières interventions plastiques peuvent être réalisées avant la scolarisation, mais aussi délicate que dans le cas précédent.

* Et dans 20% des cas également, la détermination du sexe génétique est faite avant l'âge de 3 ans, répondant aux normes d'une bonne prise en charge.

1 - 2- La répartition en fonction du sexe: (Graphique n°2)



Graphique n°2 : Répartition des patients du groupe 1 en fonction du sexe.

Ce graphique montre une nette prédominance féminine avec un pourcentage de sexe civil féminin égale à 63,3%, contre 36,7% de sexe civil masculin. Ce qui revient à dire qu'il y a une prédominance des patients de sexe génétique masculin avec ambigüité sexuelle. Ceci témoigne-t-il du nombre élevé des étiologies du PHM par rapport au PHF.

1 - 3- La répartition en fonction du signe d'appel:

Chez les sujets de sexe civil masculin, le signe d'appel le plus fréquent est l'hypospadias, il est retrouvé dans 40% des cas, il peut être isolé ou associé à d'autres symptômes.

Quant aux sujets de sexe civil féminin, le signe d'appelle plus fréquent est l'aménorrhée, il est retrouvé dans 33% des cas.

Dans l'ensemble, vient en second plan, la découverte chirurgicale d'une gonade incompatible avec le sexe assigné, et l'impubérisme.

La discrétion de certains symptômes (exp : l'hypospadias) et l'apparition tardive d'autres (exp: l'aménorrhée) pourraient expliquer le diagnostic relativement tardif de ces anomalies.

2 - Le groupe 2: sujets atteints d'AS avec une formule chromosomique en mosaïque: (Tableau n°2)

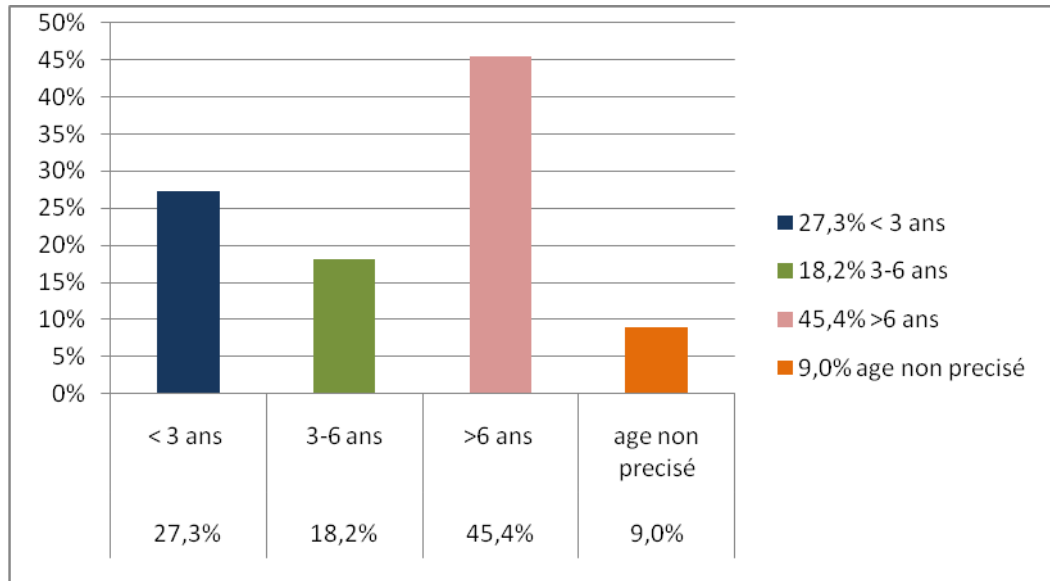
Ce groupe comprend les sujets atteints d'AS, chez qui l'étude cytogénétique a montré une formule chromosomique en mosaïque. Cette entité est relativement rare puisqu'elle ne représente que 2 cas sur les 127 cas étudiés.

Tableau 2 : Groupe 2

11 Patients atteints d'AS avec caryotype anormal (mosaïque).

Cas	N° du dossier	Sexe civil	Age	Renseignement clinique et paraclinique	Caryotype
1	G 962	?	2 mois	AS	46,X r (y) /45,X
2	G 822	F	54 ans	Aménorrhée primaire+dyspareunie. Le morphotype est féminin avec un petit vagin mais présence de petites formations rappelons celle des testicules Echo: Absence d'OGI Chromatine sexuelle négative .	46,XX/46,XY
3	G 671	?		Hypospadias+Ectopie testiculaire bilatérale Génitographie montre une cloison vaginale.	46,XX/46,XY
4	G 648	?	6 ans	Hypospadias vulviforme . Absence de testicule Chromatine sexuelle négative	46,XY/45,X
5	G 617	F	26 ans	AS dès la naissance avec morpho type féminin et des menstruations normales, avec des OGE ambigus au stade II ou III de Prader	46,XX/45,X
6	G 216	M	3 ans	Hypospadias+Scrotum ayant l'aspect de gdes lèvres. Cornée brillante+Retard staturo-Pondéral et psychomoteur .	46,XY/45,XY -D/45.XY-F
7	G 204	M	24 ans	Suspicion de dysgénésie gonadique (Impubérisme).	46,XY/46,XX
8	G 161	?	1 mois	AS	46,XY/45,X
9	A 507	F	28 ans	Aménorrhée primaire + Impubérisme.	46,XY/46,XX
10	A 337	M	7 ans	Hypospadias vulviforme avec ectopie testiculaire bilatérale.	46,XY/45,X
11	A 346	M	6 ans	AS	46,XY/46,XX/47.XXY

2 – 1- Répartition en fonction de l'âge: (Graphique n°3)



Graphique n° 3: Répartition des patients du groupe 2 en fonction de l'âge.

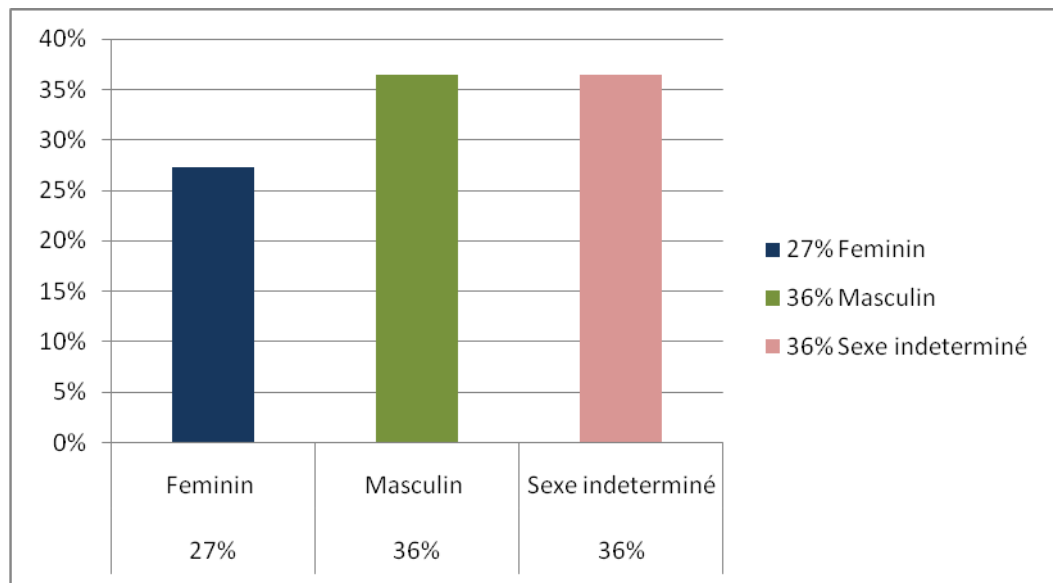
Nous avons pris l'âge de trois ans et de six ans comme repère pour les mêmes raisons que pour le groupe 1. Les résultats sont les suivants:

*27,3 % ont un âge inférieur à 3 ans au moment du diagnostic, d'où la possibilité de déterminer le sexe d'élevage dans le délai adéquat.

*18,2% ont entre 3 et 6 ans au moment du diagnostic. Le meilleur âge de la détermination du sexe d'élevage est dépassé.

*45,4% ont un âge supérieur à 6 ans, relativement élevé surtout vu les complications qui vont en découler.

2 - 2 Répartition en fonction du sexe: (Graphique n : 4)



Graphique n °4 : Répartition des patients du groupe 2 en fonction du sexe.

L'analyse de ce graphique montre les résultats suivants:

- 27,3% sont de sexe féminin.
- 36,4% sont de sexe masculin.
- 36,4% sont de sexe indéterminé.

Ce qui frappe dans cette répartition est le pourcentage élevé de sujets de sexe indéterminé, ceci suggère un lien entre la formule chromosomique mosaïque et ce degré d'ambiguïté sexuelle. L'élucidation de ce phénomène nécessite des examens plus poussés et plus sophistiqués.

D'autre part on s'attendait à trouver beaucoup d'autres anomalies morphologiques associées. Cependant c'est seulement dans un seul cas qu'un retard staturo-pondéral et psychomoteur a été rapporté.

Ainsi le sexe génétique fait défaut chez les patients de ce groupe, et par conséquent il sera très difficile de leurs attribuer un sexe.

2 - 3 Répartition en fonction du signe d'appel:

L'hypospadias est le signe le plus fréquent, il est retrouvé dans 36,4% des cas. Il est généralement associé à d'autres symptômes, surtout que dans ce groupe l'AS est des plus complexes.

L'aménorrhée primaire, et l'ectopie testiculaire, viennent en second plan avec un pourcentage de 18,8% des cas chacune.

3 - Le groupe 3: sujets atteints d'AS et dont le caryotype est conforme au sexe assigné. (Tableaux n°3 et n°4)

Ce groupe est composé de sujets atteints d'ambiguïté sexuelle et dont le caryotype, fait dans un but diagnostic, a révélé un sexe génétique conforme au sexe assigné à la naissance. Il constitue l'entité la plus grande, puisqu'il représente 67,7% de l'ensemble des cas étudiés. Pourrait-on dire, que ce qui les caractérisent c'est la présence de signes cliniques orientateurs dans le sens du sexe réel, ou peut être que l'AS chez eux n'est pas très intense.

Tableau 3

18 patients de sexe civil féminin avec sexe génétique
conforme au sexe assigné à la naissance.

Cas	N° du dossier	Sexe civil	Age	Renseignement clinique et paraclinique	Caryotype
1	G 1113	F	20 ans	Aménorrhée primaire (suspicion d'une dysgénésie gonadique)	46,XX
2	G 929	F	17 mois	AS	46,XX
3	G 936	F	25 ans	Dysgénésie gonadique	46,XX
4	G 1003	F	5 mois	Fistule vulviforme qui draine les urines et les selles, la fistulographie a mis en évidence un cul de sac rectal mais pas les OGI	46,XX
5	G 1004	F	2 ans	AS	46,XX
6	G 1034	F		AS	46,XX
7	G 885	F	12 ans	Phénotype masculin+Hypertrophie du clitoris, le bilan hormonal est normal.	46,XX
8	G 826	F	3 ans	AS	46,XX
9	G 365	F	19 ans	Hypertrophie clitoridienne	46,XX
10	G 152	F	21 ans	Aménorrhée primaire; les caractères sexuelles II sont bien développés, genitographie montre un vagin de 4cm de profondeur, se terminant en cul de sac. Le bassin est vide d'OG	46,XX
11	A 45	F	24 ans	Impubérisme	46,XX
12	A 174	F	23 ans	Aménorrhée primaire+Absence des seins Echo :pas d'utérus ni d'ovaire droit, l'ovaire ghe est sous forme de bandelettes.	46,XX
13	A 151	F	18 ans	Dysgénésie ovarienne	46,XX
14	A 127	F	34 ans	Aménorrhée primaire, absence de caractères sexuelles II, absence d'utérus ,suspicion du Sd de testicule féminisant.	46,XX
15	A 452	F	2 mois	AS, pas de gonade palpable.	46,XX
16	A 464	F	2 ans	AS (Hypertrophie du clitoris)	46,XX
17	A 528	F	2mois1/2	Aménorrhée primaire	46,XX
18	A 576	F	1mois	AS, Prader II	46,XX

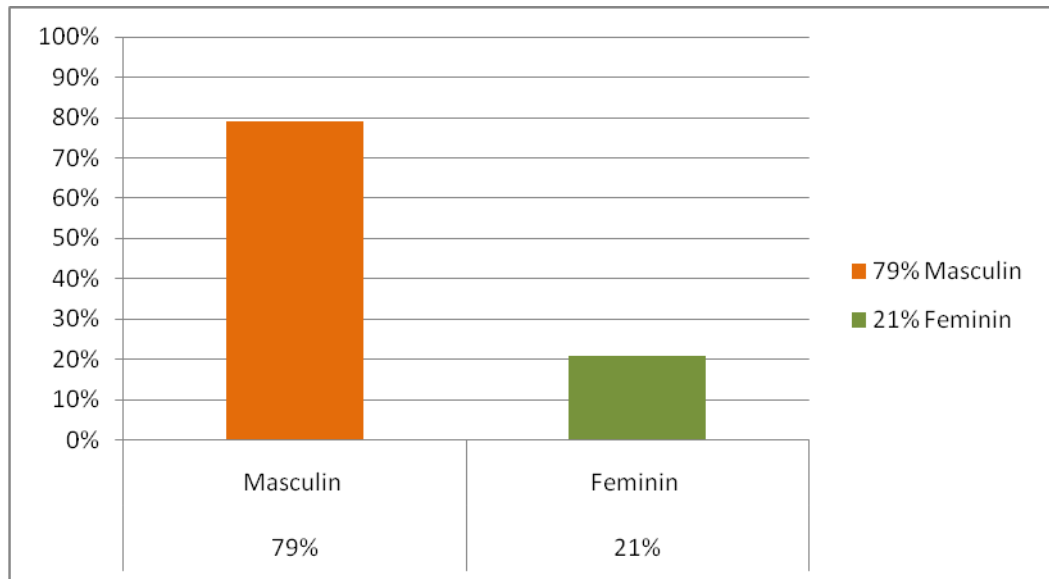
Tableau 4

68 patients de sexe civil masculin avec sexe génétique conforme au sexe assigné à la naissance.

Cas	N° du dossier	Sexe civil	Age	Renseignement clinique et paraclinique	Caryotype
1	G 904	M	18 mois	AS	46,XY
2	G 908	M	3 ans	Hypoplasie du tubercule génital avec ectopie testiculaire bilatérale	46,XY
3	G 912	M	3 ans	Hypospadias vulviforme avec coudure de la verge. Génitographie ne montre pas de dérivé müllériens .	46,XY
4	G 919	M	37 ans	Hypospadias + Micropénis	46,XY
5	G 922	M	6 ans	AS	46,XY
6	G 933	M		AS	46,XY
7	G 941	M	9 mois	Tubercule génital coudé, testicule droit hypoplasique palpable en position inguinale, testicule ghe absent (évoquant un PHM)	46,XY
8	G 946	M	4 ans	Hypospadias	46,XY
9	G 993	M	1 mois	AS	46,XY
10	G 979	M	4 mois	AS	46,XY
11	G 965	M	3 ans	AS	46,XY
12	G 1002	M	4 ans	Hypospadias vulviforme avec ectopie testiculaire bilatéral :Testicule dt palpable en position inguinale, testicule ghe absent.	46,XY
13	G 1020	M	2 ans	AS	46,XY
14	G 1031	M	10 mois	AS	46,XY
15	G 1043	M	3 mois	AS	46,XY
16	G 904	M	18 mois	AS	46,XY
17	G 841	M	5 mois	Hypospadias+ malformation du visage	46,XY
18	G 837	M	37 ans	Caractères sexuels II normaux, ectopie testiculaire bilatérale. Echo : formation rétro vésicale rappelons une structure utérine	46,XY
19	G 832	M	5 ans	AS III de Prader, Sd malformatif, méningite récidivante	46,XY
20	G 829	M	8 ans	AS + cryptorchidie bilatérale et micropénis	46,XY
21	G 754	M	21 ans	Micropénis+Anorchydie ;retard staturale, Sd malformatif	46,XY
22	G 761	M	8 ans	HV	46,XY
23	G 654	M	9 ans	Hypospadias postérieur + obésité	46,XY
24	G 666	M	3 mois	AS	46,XY
25	G 632	M	1 mois	AS+ 2 bourses séparées contenant 2 petits testicules. Aspect d'une petite vulve, ou d'un clitoris avec hypospadias	46,XY
26	G 567	M	8 ans	Verge coudée+hypospadias+ectopie testiculaire bilatérale, Echo: pas d'utérus	46,XY
27	G 580	M	4 ans	Hypospadias vulviforme	46,XY
28	G 548	M	5 ans	AS	46,XY
29	G 549	M	2 mois	Hypospadias vulviforme +verge de 5cm, absence de gonade palpable	46,XY
30	G 492	M	2 ans	AS	46,XY
31	G 493	M	2 ans	AS	46,XY

32	G 497	M	II ans	Ectopie testiculaire bilatérale+OGE masculins; lors d'une intervention chirurgicale :découverte d'un ovaire+trompe	46,XY
33	G 405	M	19 ans	As +testicules palpable	46,XY
34	G 364	M	2 ans	AS+gynécomastie+hypogonadisme	46,XY
35	G 345	M	1 ans	Micropénis+testicules non palpables+nanisme harmonieux	46,XY
36	G 323	M	4 ans	Micropénis, hypertrophie des gdes lèvres, absence de gonade palpable	46,XY
37	G 305	M	20 ans	AS Chromatine sexuelle positive	46,XY
38	G 299	M	20ans	AS	46,XY
39	A 48	M	5 ans	OGE stade VI Prader suspicion d'insensibilité aux androgènes)	46,XY
40	A 179	M	II ans	Micropénis+hypospadias postérieur vulviforme + ectopie testiculaire bilatérale	46,XY
41	A 178	M	10 ans	Micropénis	46,XY
42	A 172	M	18 ans	AS	46,XY
43	A 155	M	6 ans	AS+ micropénis	46,XY
44	A 1	M	17 ans	Hypospadias pénéo-scrotal , coudure du tubercule génital qui mesure 2cm Genitographie: ne détecte pas de structures mülleriennes Echo: ne visualise pas d'utérus	46,XY
45	A 6	M	16 mois	Absence d'QGI découvert lors d'une intervention chirurgicale	46,XY
46	A 14	M	5 ans	Hypospadias vulviforme, gonades palpables, Genitographie :Présence d'une cavité vaginale	46,XY
47	A 107	M	5 ans	AS	46,XY
48	G 487	M	27 mois	AS Petite verge+petit testicule.	46,XY
49	A 5	M	11 iours	Ectopie testiculaire bilatérale A l'intervention: Anorchidie bilatérale	46,XY
50	A 321	M	4 ans	AS	46,XY
51	A 329	M	7 ans	Suspicion d'HCS	46,XY
52	A 330	M	4ans	Hypospadias postérieur	46,XY
53	A 344	M	1ans	Hypospadias postérieur	46,XY
54	A 352	M	7 ans	Hypospadias	46,XY
55	A 353	M	2 mois	Hypospadias postérieur	46,XY
56	A 356	M	12 ans	Hypospadias postérieur +Ectopie testiculaire	46,XY
57	A 361	M	32 iours	Micropénis+ Bourse anormalement implantée	46,XY
58	A 363	M	18 ans	Micropénis+ Ectopie testiculaire bilatérale	46,XY
59	A 377	M	2 ans	AS	46,XY
60	A 395	M	2 mois	Impubérisme +micropénis+cryptorchidie bilatérale	46,XY
61	A 444	M	2\ iours	AS stade IV Prader .	46,XY
62	A 511	M	11 mois	AS	46,XY
63	A 518	M	10 ans	AS	46,XY
64	A 556	M	12 ans	Hypospadias postérieur Eversion des bourses Testicules en nJaces	46,XY
65	A 587	M	26 ans	AS	46,XY
66	A 590	M	11 ans	Hypospadias postérieur	46,XY
67	A 591	M	27 mois	Micropénis	46,XY
68	A 612	M	11 iours	Ectopie testiculaire bilatérale + micropénis+défait de développement des OGE	46,XY

3 - 1 Répartition en fonction du sexe. (Graphique n : 5)



Graphique n °5 : Répartition des patients du groupe 3 en fonction du sexe.

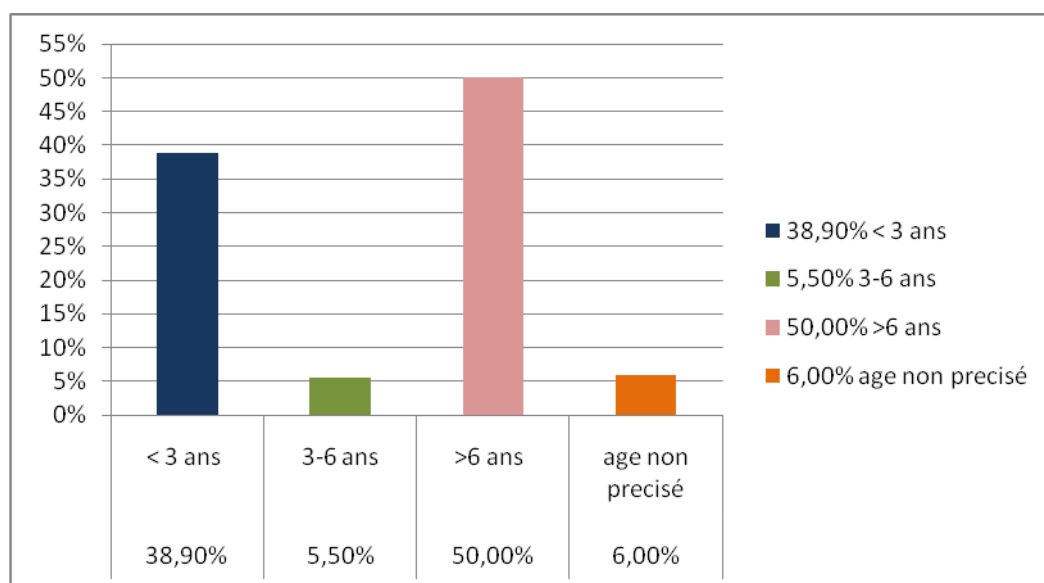
Ce graphique montre un pourcentage de sexe civil féminin de 21 %, contre 79% pour le sexe civil masculin. Il démontre ainsi la nette prédominance masculine.

Ceci nous conduit à nous demander si cette prédominance masculine est due à des causes particulières. Est-ce que c'est la psychologie particulière de chacun des deux sexes qui en est responsable, ou peut être c'est la particularité de cette pathologie chez l'homme et chez la femme (la pathologie masculine est plus fréquente)? Sinon qu'elles sont les mécanismes qui déterminent cette prédominance ?

3 - 2 Répartition en fonction de l'âge :

Vu la grande prédominance masculine de ce groupe, nous avons jugé utile que la classification en fonction de l'âge s'effectuera dépendamment du sexe.

3-2-1 Répartition en fonction de l'âge du sexe féminin. (Graphique n°6)



Graphique n°6 : Répartition en fonction de l'âge des patients de sexe féminin du groupe 3.

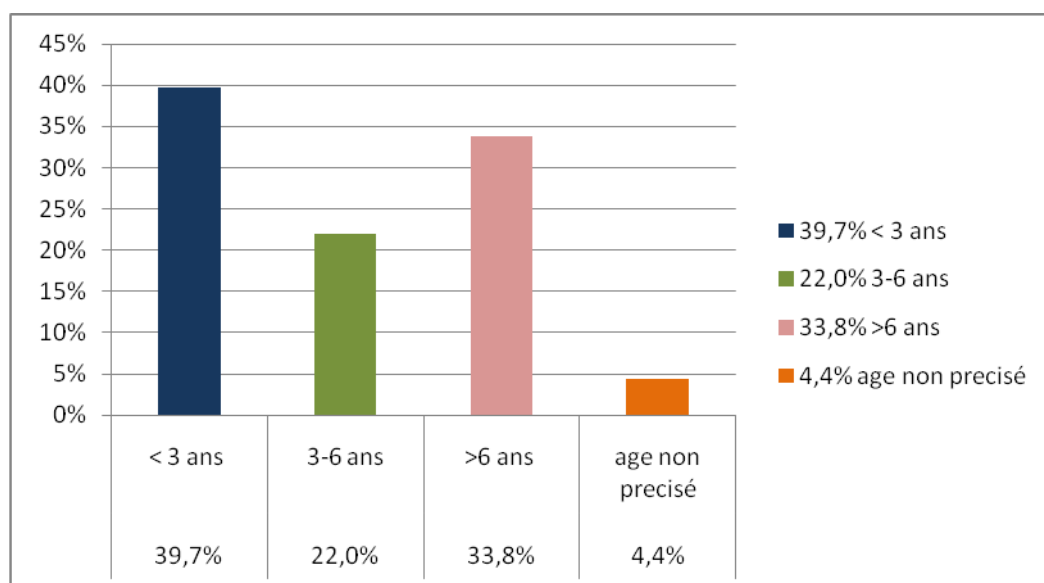
Ce graphique donne les résultats suivants:

Dans 38,9%, le diagnostic est fait avant 3 ans, répondant aux normes d'âge de la bonne prise en charge.

Dans 5,5%, le diagnostic est fait entre 3 ans et 6 ans.

Dans 50%, le diagnostic est fait après 6 ans, ce qui représente un taux élevé.

3-2-2 Répartition en fonction de l'âge du sexe masculin. (Graphique n°7)



Graphique n°7 : Répartition en fonction de l'âge des patients de sexe masculin du groupe 3.

Les pourcentages d'âges sont nettement meilleurs que chez la femme. En effet, le pourcentage diagnostiqué avant l'âge de 3 ans est de 39,7% contre 38,9%. De même, le pourcentage diagnostiqué après 6 ans est de 33,8% contre 50% chez le sexe féminin.

Ainsi la prise en charge, en se limitant à l'âge du diagnostic, est meilleure chez les sujets masculins que chez les sujets féminins du même groupe.

3 - 3 Répartition en fonction du signe d'appel.

3-3-1 Répartition en fonction du signe d'appel dans le sexe féminin :

Le signe d'appel le plus fréquent est l'aménorrhée. Elle est retrouvée dans 30% des cas. En second lieu vient l'hypertrophie clitoridienne et l'impubérisme.

3-3-2 Répartition en fonction du signe d'appel dans le sexe masculin:

Le signe d'appel le plus fréquent est l'hypospadias (32,6%), vient ensuite l'ectopie testiculaire (23,4%), et en fin le micro pénis (17,2%).

Ces signes sont dans certains cas isolés, mais sont le plus souvent plus ou moins associés.

Les malformations associées à l'AS sont rencontrées dans les deux sexes et correspondent à un pourcentage de 3,2% des patients du groupe 3.

DISCUSSION:

L'ensemble des cas étudiés, correspondant à 127cas, a été subdivisé en trois groupes avec un pourcentage respectif de :

*Groupe 1 = 23,6%

*Groupe 2 = 8,7%

*Groupe 3 = 67,7%

Le groupe 3 : est nettement plus important. Il correspond aux patients atteints d'AS et dont le caryotype a révélé un sexe génétique compatible au sexe assigné à la naissance. Ceci peut faire croire que le caryotype a été inutile dans ce groupe. Seulement l'analyse de l'aspect clinique de l'ambigüité sexuelle et même parfois de certains examens complémentaires, a démontré l'incapacité de ces derniers à déterminer avec certitude le sexe réel (à la naissance, on a attribué

à ces patients un sexe sans aucune exploration). Ainsi le caryotype a été l'un, et en principe le premier pilier dans la détermination du sexe réel.

Quant **aux groupes 1 et 2**, ils démontrent clairement la nécessité du caryotype, et mettent en évidence un génotype anormal.

Dans **le groupe 1**, le patient présente une AS qui a été négligée à la naissance. On lui a attribué un sexe, qui s'est révélé par la suite en opposition avec le sexe réel, plus exactement avec le sexe génétique. La découverte de ce caryotype a pratiquement permis d'éliminer une série d'étiologies, pour faire évoquer d'autres:

*Si le caryotype est 46, XX, il faut penser surtout aux étiologies du PHF et de l'HV.

*Si le caryotype est 46, XY, il faut surtout évoquer les étiologies du PHM et de l'HV.

D'où la grande valeur orientatrice du caryotype chez les patients du **groupe 1**.

Dans **le groupe 2**, il y a découverte d'une mosaïque. De ce fait, le caryotype peut expliquer l'installation de cette AS mais le sexe génétique est en défaut.

Une étude comparative des trois groupes s'avère intéressante, elle a pour but de souligner les caractéristiques de chaque groupe. (Tableau n°5)

Tableau 5 : Etude comparative

G 1 = Sexe génétique opposé au sexe civil.

G2= Groupe avec formule chromosomique mosaïque.

G3=Caryotype conforme au sexe civil.

	%	sexe	Age (en années)			Signe d'appel le plus fréquent
			<3	3-6	>6	
G1	23,6%	M=36,7% F = 63,3%	20%	20%	50%	➤ M : Hypospadias 40%. ➤ F:Aménorrhée 33% .
G2	8,7%	M=36,4% F=27,3% ?=36,4%	27,3%	18,2%	45,4%	➤ Hypospadias : 36,4% ➤ Aménorrhée I aire: 18, 18% ➤ Ectopie testiculaire: 18,18%
G3	67,6%	M=79% F=21%	M=39,7% F=38,9%	M=22% F=5,5%	M=33,8% F=50%	M: ➤ Hypospadias =32,6% ➤ Ectopie testiculaire = 23,4% ➤ Micropénis= 17 ,2% F: ➤ Aménorrhée I aire= 30% ➤ Hypertrophie clitoridienne

1 - Etude comparative en fonction du sexe civil.

Le groupe 1 montre une prédominance féminine (63,3%), alors que le **groupe 3** montre une prédominance masculine (79%), ce dernier est d'ailleurs le pourcentage le plus élevé dans l'ensemble des trois groupes.

Le groupe 2 est, à notre avis très particulier, et d'une importance considérable. D'un côté, les patients de ce groupe possèdent tous une formule chromosomique mosaïque. Et d'un autre côté, c'est le groupe qui présente le pourcentage le plus élevé de sexe indéterminé.

Y'a-t-il un rapport entre la formule chromosomique mosaïque et la nature de l'AS où le sexe est impossible à déterminer ? Une étude plus approfondie dans ce sens sera des plus favorables et permettra de confirmer ou d'éliminer l'existence de ce rapport.

2 - Etude comparative en fonction de l'âge:

Dans l'ensemble, les tranches d'âges où le diagnostic est réalisé sont très variables. Néanmoins, le plus grand pourcentage de patients diagnostiqués après 6 ans correspond à celui des patients du groupe 1 et ceux du sexe féminin du groupe 3 (50% chacun), ce qui correspond aux données de la littérature. [5]

Alors que le groupe qui répond à la norme de la meilleure prise en charge, en se limitant à l'âge du diagnostic, est **le groupe 3**.

3 - Etude comparative en fonction du signe d'appel.

Deux signes font l'unanimité, et sont les plus fréquents dans tous les groupes. Ce sont:

-L'hypospadias.

- L'aménorrhée.

Et vient en second lieu:

- L'ectopie testiculaire, L'impubérisme, et le micro pénis.

Dans la littérature, l'hypospadias et l'aménorrhée primaire présentent plus de 80% des cas [80 ; 81]

4- Etude comparative en fonction du type pathologique:

Comme nous l'avons déjà mentionné, l'ensemble de cette étude est effectuée sur des patients atteints d'AS mais dont l'étiologie n'est pas souvent déterminée.

4- 1- Groupe 1 :

Dans le groupe I, il y'a une légère concentration des étiologies qui entraînent une AS tellement intense qu'elle donne un aspect pratiquement normal des OGE. Ce qui explique l'âge relativement tardif du diagnostic. On cite parmi ces étiologies:

- Insensibilité complète aux androgènes:

On expose le cas (G 203) d'une patiente considérée comme étant fille à la naissance puisqu'elle a des OGE de type féminin et sans ambiguïté. Elle a été élevée et éduquée comme telle. Ayant atteint l'adolescence, la patiente a un phénotype féminin mais souffre cependant d'une aménorrhée, et ce n'est qu'à l'âge de 28 ans qu'elle consulte. Un caryotype est effectué et montre un génotype masculin 46, XY. Ainsi un Sd de testicule féminisant a été évoqué et il sera confirmé par des examens complémentaires notamment l'étude des récepteurs cutanés aux androgènes.

- L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) :

C'est le cas (G 985) d'un nourrisson de sexe masculin âgé de 5mois. Il présente une hypotrophie, une déshydratation aiguë et une AS. Ce tableau fait suspecter un déficit enzymatique qui est d'ailleurs très fréquent en cas de PHF. Un caryotype a été fait dans ce sens et a révélé effectivement le sexe féminin (46, XX).

D'autres tableaux pathologiques sont présents, et démontrent pratiquement tous la nécessité et l'importance du caryotype dans la démarche diagnostique.

NB : Nous avons évoqué que devant une AS, il ne faut pas se contenter de l'étude de la chromatine de BARR et qu'il faut toujours compléter l'étude cytogénétique par le caryotype au moins. Le cas (G 870) où la chromatine sexuelle a été négative (M) alors que le caryotype est 46, XX (F), démontre bien cette nécessité.

4 – 2- Groupe 2 :

Dans l'ensemble de ce groupe, aucune étiologie n'a été déterminée. On évoque cependant les dysgénésies gonadiques.

4- 3- Groupe 3 :

~ Chez le sexe féminin:

*On cite le cas (A 127) : Il s'agit d'un sujet de sexe féminin, âgée de 34 ans, qui présente une aménorrhée. L'examen clinique montre l'absence des caractères sexuels secondaires. Les examens complémentaires montrent l'absence de l'utérus. Devant ce tableau, on a suspecté le Sd de testicule féminisant. Seulement le caryotype est féminin 46, XX, ce qui a permis d'écarter ce diagnostic pour évoquer d'autres (notamment les dysgénésies gonadiques).

Le caryotype a été efficace et a permis d'orienter le diagnostic.

*On note un cas particulier où l'AS s'associe à une malformation: (G 1003), il s'agit d'un nourrisson de sexe civil féminin, âgé de 5 mois, et qui présente une AS avec malformation anoréctale haute. Il y a présence chez ce nourrisson d'une fistule vulviforme qui draine les urines et les selles.

La fistulographie a mis en évidence un cul de sac rectal, mais n'a pas mis en évidence d'OGI.

Le caryotype a mis en évidence un génotype féminin 46, XX, et a permis de faire retenir le sexe féminin.

~ Chez le sexe masculin:

Egalement ici, les étiologies sont nombreuses et pas encore déterminées. La nécessité du caryotype est bien établie, les cas qui le démontrent sont nombreux. On en rapporte:

*Cas G 567: Il s'agit d'un patient de sexe masculin, âgé de 8 ans. Il présente un tableau clinique fait d'une verge coudée, d'un hypospadias et d'une ectopie testiculaire bilatérale. L'échographie ne met en évidence aucune anomalie, et ne montre pas de structure rappelant un testicule ectopique ou des structures mullériennes. Là aussi, aucun élément orientateur n'est présent; et c'est le caryotype 46, XY qui permet de retenir le sexe masculin.

* Cas G 323 : Il s'agit d'un nourrisson de sexe civil masculin âgé d'un an. Il présente un micro pénis, une hypertrophie des grandes lèvres et absence des gonades à la palpation. Le caryotype a mis en évidence un génotype masculin 46, XY.

D'autre part, il existe des cas où le diagnostic étiologique est déterminé, il s'agit surtout des HV où la découverte des deux types de gonades chez la même personne ne laisse aucun doute sur la nature de l'intersexualité.

CONCLUSION

L'étude des dossiers a mis clairement en évidence la diversité et la complexité de l'ambiguïté sexuelle. Le nombre des sujets étudiés, 127 cas ne représente pas, à notre avis, la fréquence réelle de la pathologie dans la population générale. L'ignorance et le tabou interviennent pour que cette pathologie évolue à bas bruit, de même que la fréquence encore élevée des accouchements à domicile est responsable de l'absence d'examen systématique des OGE des nouveau-nés.

Quant au rôle de l'examen cytogénétique, il n'admet aucun doute sur son importance et sa nécessité. Sa présence au premier plan des examens complémentaires, une fois l'urgence éliminée, s'est avérée très utile et adéquate, et ceci dans la quasi totalité des cas étudiés. Il a permis de découvrir:

Dans 23,6% un sexe génétique opposé au sexe civil, ce qui a permis de redresser le diagnostic du sexe.

Dans 8,7% une formule chromosomique mosaïque. 36,4% des patients de ce groupe ont une ambiguïté sexuelle tellement complexe qu'il est impossible de leur attribuer un sexe, une étude plus approfondie sur l'existence et la nature du rapport entre la formule chromosomique mosaïque et cette nature complexe de l'ambiguïté sera à notre avis très bénéfique.

Dans 67,7% un sexe génétique conforme au sexe civil. Le caryotype est important dans ce groupe, dans la mesure où il nous permet d'avoir une information certaine sur la nature réelle du sexe.

Il ne faut pas oublier que l'étude cytogénétique s'est limitée dans l'ensemble des cas, uniquement au caryotype, alors qu'il y a d'autres examens qui font partie de l'étude cytogénétique et qui affinent le diagnostic.

Il reste que ces examens sont coûteux et parfois non disponibles.



Conclusion générale

L'ambiguïté sexuelle est un ensemble d'états pathologiques d'intensités et de gravités variables, qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire.

Sur le plan génétique, les mécanismes de mise en place de ces états ne sont pas entièrement connus. On a actuellement tendance à concevoir le déterminisme du sexe comme une cascade faisant intervenir plusieurs gènes dont le seul connu est le gène SRY. C'est l'initiateur majeur du déterminisme du sexe. Il reste à découvrir les autres gènes intervenant dans la cascade ainsi que certaines caractéristiques du gène SRY : Sa régulation, son mode exacte d'action, ses gènes cibles...

Quant à la biologie moléculaire, son apport dans l'ambiguïté sexuelle est capital. Elle a permis de mettre en évidence des lésions génétiques chez de nombreux patients, mais pas tous.

Les autres approches (psychiatrique, pédiatrique, endocrinienne, ...) ont permis d'avoir une vision plus complète de cette pathologie. Chacune de ces disciplines a apportée au moins un élément capital:

En endocrinologie, on mentionne le risque d'insuffisance surrénale -qui accompagne parfois l'ambiguïté sexuelle, et qui met en jeu le pronostic vital.

En pédiatrie, on précise l'importance de l'examen systématique des OGE de tout nouveau-né dans le dépistage de l'ambiguïté sexuelle, d'où la possibilité d'une prise en charge précoce avant 3 ans.

En psychiatrie, on précise qu'après l'âge de 3 ans, la prise en charge du patient nécessite l'intervention indispensable d'un psychiatre, sinon les répercussions peuvent être dramatiques.

Dans l'ensemble, l'importance et la nécessité de l'examen génétique, ainsi que sa présence au premier plan, devant toute ambiguïté sexuelle est démontré aussi bien dans l'étude biographique que dans l'étude des dossiers.



Résumé

Titre : Désordres du développement sexuel, profil cytogénétique à propos de 127 cas

Mots clés : désordres du développement sexuel- ambiguïté sexuelle-hermaphrodisme-pseudohermaphrodisme- déterminisme sexuel.

Auteurs : Houda SAOUDI HASSANI

Rapporteurs : Pr .O. CHOKAIRI

L'objectif de notre travail est de mettre en évidence le rôle de l'étude cytogénétique dans la pathologie du déterminisme du sexe, essentiellement dans l'hermaphrodisme vrai et le pseudohermaphrodisme. Dans ce but, nous avons étudié l'ensemble des cas d'ambiguïtés sexuelles colligés au service de cytogénétique de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

Nous avons fait d'abord une revue de la littérature concernant les mécanismes du déterminisme du sexe, et plus particulièrement la place du gène SRY dont le rôle dans la différenciation masculine des gonades est déterminant, nous avons également précisé l'action d'autres gènes impliqués dans la cascade du déterminisme du sexe, et nous nous sommes penchés sur les différentes lésions génétiques mises en évidence dans l'ambiguïté sexuelle. En dernier lieu nous avons étudié la conduite à tenir devant ce type de pathologies.

Dans la deuxième partie de ce travail nous rapportons l'analyse caryotypique de 127 cas d'ambiguïté sexuelle tout en discutant les particularités de ces cas. Cette étude nous a permis de dégager les données suivantes :

- Dans 23.6% des cas, le caryotype montre un sexe génétique opposé au sexe civil : Le caryotype a permis de redresser le diagnostic du sexe.
- Dans 8.7% des cas nous avons découvert une formule chromosomique mosaïque, 36.4% de nos patients ont un sexe impossible à déterminer.
- Dans 67.7% des cas le sexe génétique est conforme au sexe civil. L'intérêt du caryotype dans ce groupe est d'être le premier élément orientateur vers la nature réelle du sexe.

Nous avons ainsi montré dans ce travail que l'étude cytogénétique occupe une place importante dans le diagnostic étiologique des ambiguïtés sexuelles.

Summary:

Title : Sexual development disorder, cytogenetic profile concerning 127 cases.

Key words: sexual development disorder- sexual ambiguity- hermaphroditism- pseudohermaphroditism- sexual determinism

Author: Houda SAOUDI HASSANI

Reporter: Pr O. CHOKAIRI

The objective of our work is to highlight the role of cytogenetic in the pathology of sex determination, essentially true hermaphroditism and pseudohermaphroditism. For this purpose, we studied all cases of sexual ambiguity in service cytogenetic collected from the Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat.

We first made a literature review on the mechanisms of sex determination, especially in place of the SRY gene whose role in male gonadal differentiation is crucial, we also clarified the action of other genes involved in the cascade of sex determination, and we focused on the different genetic lesions identified in the sexual ambiguity. Finally we studied the action to take before this type of pathology.

The second part of this work we report the karyotype analysis of 127 cases of sexual ambiguity while discussing the specifics of these cases. This study has identified the following data:

- In 23.6% of cases, the karyotype shows a genetic sex opposite to sex civil: The karyotype allowed rectifying the diagnosis of sex.
- In 8.7% of the cases we have discovered a mosaic chromosomal formula, 36.4% of our patients have a sex impossible to determine.
- In 67.7% of the genetic sex is consistent with the sex civil. The advantage of the karyotype in this group is to be the first member orientation to the real nature of sex.

We have shown in this work that the cytogenetic study occupies an important place in the diagnosis of sexual ambiguity.

ملخص

العنوان: اضطراب النمو الجنسي، الجانبية المولدة للخلايا: دراسة حول 127 حالة.

الكلمات الرئيسية : اضطراب النمو الجنسي-الغموض الجنسي-التخنث الكاذب-التخنث الحقيقي-التحديد الجنسي.

من طرف: هدى سعودي حسني

المقرر: الأستاذ عمر شقيري

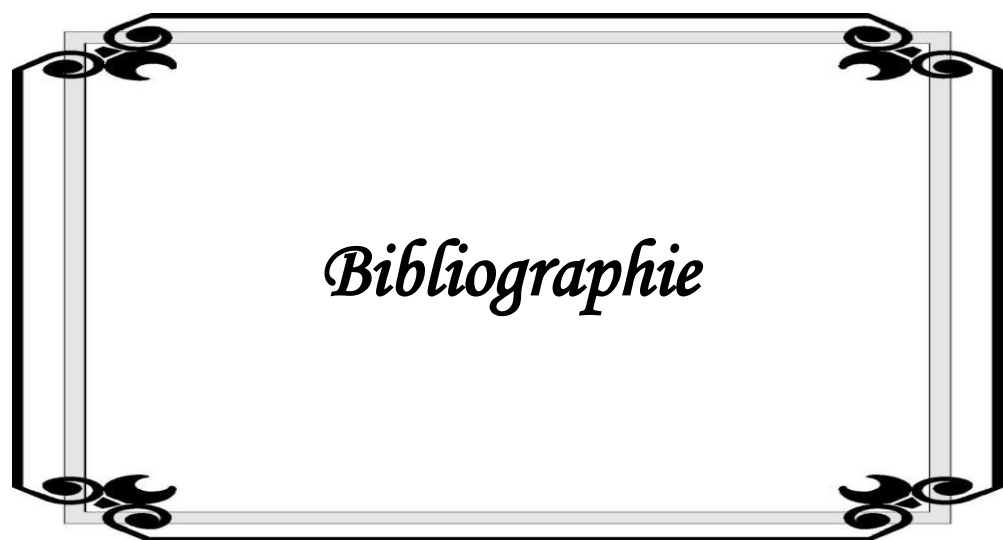
الهدف من هذا العمل هو توضيح علم الوراثة الخلوية في مرضية التحديد الحتمي للجنس، خصوصا التخنث الحقيقي والتخنث الكاذب. لهذا الغرض، قمنا بدراسة كافة حالات الإلتباس الجنسي المستقصاة بمصلحة علم الوراثة الخلوية بكلية الطب والصيدلة بالرباط.

لقد نصبنا اهتمامنا أولا على الدراسة المرجعية للتحديد الحتمي للجنس أساسا من خلال تسليط الضوء على عنصر الوراثة "SRY" الذي تأكد دوره في عملية التميز الذكوري التي تخضع لها الغدد التناسلية كذلك دراسة مختلف عناصر الوراثة التي تخضع في تسلسلية التحديد الحتمي للجنس. وتطرقنا كذلك إلى دراسة مختلف العيوب الوراثة المصادفة في الإلتباسات الجنسية، بفضل إسهام البيولوجية الجزيئية. في آخر المطاف درسنا المنهج المتبع أمام الإلتباس الجنسي.

في الجزء الثاني من هذا العمل، نحلل الخريطة الصبغية ل 127 حالة غموض جنسي مع مناقشة تفاصيل هذه الحالات.

هذه الدراسة مكنتنا من استنباط النتائج التالية:

- في 23,7% من الحالات، هناك جنس وراثي مناقض للجنس المدني. هنا مكنتنا الخريطة الصبغية من تصحيح التشخيص الجنسي.
- في 8,3% من الحالات تم تشخيص صبغة صبغية مركبة مع استحالة تحديد الجنس عند 36,4% من مرضى الفئة.
- في 67,7% من الحالات، وجد وراثي مطابق للجنس المدني. في هذه المجموعة. اتضحت أهمية الخريطة الصبغية كونها أول عنصر موجه نحو الطبيعة الحقيقية للجنس. بهذا نكون قد بينا المكانة الهامة التي يستغلها علم الخلايا الوراثة في التشخيص الاساسي للإلتباسات الجنسية.



- [1] <http://mon.bateau.pagesperso-orange.fr/mythologie/aphrodite.htm>
- [2] EL IDRISSI.H : les aspects cytogénétique de l'ambigüité sexuelle (à propos de 99 cas) thèse de médecine n° 218/1998.
- [3] GOMPEL. A, MOWSZOWICZ. I ET POITOUT.PH :
Pseudohermaphrodismes masculins-EMC, endocrinologie-nutrition. 10-033-B-10, 1993. 8p.
- [4] REY R, Embryology and endocrinology of genital developpement. In :
Hughes IA, Editor. Sexual differentiation. 1ère ed. Cambridge: Baillière Tindall; 1998.p.17-33.
- [5] ERIC .V, KEN MCELREAVEY, IRA HERSKOWITZ, FELLOUS.M: La
détermination du sexe: faits et nouveaux concepts. Médecine et science
n°9, vol 8 ; nov. 92, I-VII.
- [6] BATTIN, J , COLLE .M : Eléments d'embryologie humaine. P : 119-126.
- [7] <http://www.embryology.ch/francais/ugenital/objectgenital01.html>:système
génital.
- [8] CUSSENOT.O, FOURDIER.G : Infertilités, ambigüités sexuelles
masculines et cryptorchidies. Progrès en urologie 2000, 10,957-988.
- [9] BATTIN.J, COLLE.M : Eléments d'embryologie humaine. P . 119-126.
- [10] MOIGNE AL. Différenciation des gonades et différenciation sexuelles.
Médiation hormonale, déterminisme génétique. In Masson, éditeur.Biologie
du développement. 4^{ème} édition éd. Paris ; 1997.p.261-284.

- [11] BOULARD.P, LAUTURE.H : Infertilités, ambiguïtés sexuelles masculines et cryptorchidies.P559-571.
- [12] BARBAUX.S, VILAIN.E, MCELREAWY.K, FELLOUS.M : Le point sur le déterminisme de sexe chez les mammifères. Médecines/Sciences 1995, 11,529-36.
- [13] PHILIPPE JAY, GOZE.C, SOULIER.S et COLL : Le sexe et les sox. Médecines/Sciences 1996, 12,1097-1104.
- [14] C. RAVEL, S. CHANTOT- BASTARAUD, J-P. SIFFROI : Aspects moléculaires du déterminisme sexuel : régulation génique et pathologie. Gynécologie obstétrique et fertilité 32 ; 584-594, 2004.
- [15] POULAT.F, BERTA.P : Déterminisme du sexe et chromosome Y. Annales d'endocrinologie 1991, 52, 410-414.
- [16] FERGUSON- SMITH MA: X-Y chromosomal interchange in the etiology of true hermaphrodism and of XX klinefelter's syndrome. Lancet 1966; 2: 475-6.
- [17] WACHTEL S.S, OHNO.S, KOO G.C, BOYSE E.A: Possible role for H-Y antigen in the primary determination. Nature, 1975, 235-236.
- [18] SIMPSON.E, CHANDLER.P, COULMY E et AL: Separation of genetic loci for the H-Y antigen and for testis determination on human Y chromosome. Nature, 1987; 326; 876-878.

- [19] SEBOUN.E, LEROY.P, CASANOVA.M, ANDRE.G, FELLOUS.M: Le syndrome des hormones XX: Un modèle d'étude de la détermination génétique du sexe masculine. Presse médicale, 13 sep 1986, 15, n°29, pp 1355-1359.
- [20] <http://gmca.oldiblog.com/?page=articles>.
- [21] BARKI A, et al. Syndrome de persistance des canaux de Muller. Prog urol (2010), doi : 10.1016/j.purol.2010.01.006
- [22] FREDERIC HAMEL : régulation transcriptionnelle du gène SRY humain et porcin par le facteur de transcription GATA 4. Mémoire présenté a la faculté de médecine de l'université LAVAL (QUEBEC) dans le cadre du programme de maîtrise biologie cellulaire et moléculaire. Octobre 2004.
- [23] SINCLAR.AH, SBERTA.P, PALMER.MS, HAWKINS.JR, GRIFFITHS.BL, SMITH.MJ, FOSTER. JW, FRISCHAUF. AM, LOVELL-BADGE. R, GOODFELLOW.PN: A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. Nature 1990; 346; 240-244.
- [24] S.G: du nouveau sur SRY. médecine / Sciences 1998 ; 14 ; 977-8
- [25] HARLEY. VR, LOVELL-BADGE. R, GOODFELLOW. PN: Definition of a consensus DNA binding site for SRY. Nucleic Acids Res 1994; 22; 1500-1501.

- [26] H.F.L. MEYER-BAHLBURG: lignes de conduite pour le traitement des enfants ayant des troubles du développement du sexe. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* 56(2008) 339-344.
- [27] AFQIR.S: Le profil cytogénétique de l'ambiguïté sexuelle (étude à propos de 127 cas). Thèse de Médecine n°232/2004.
- [28] MC EL REAVY.K, VILAIN.E, ABBAS.N, HERSKOWITZ.I, and FELLOUS.M: A regulatory cascade hypothesis for mammalian sex determination: SRY represses a negative regulator of male development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90; 3368-72.
- [29] KUTTEN. F, D4ACREMONT. MF et MOWSZOWICZ.L: Anomalies de la différenciation sexuelle. EMC, Endocrinologie-Nutrition, 10-033-A-10,2003, 26p.
- [30] Mc ELREAVEY.K, Sex determination and the chromosome. *American journal of Medical Genetics*. 1999; 89:176-185.
- [31] HAMMES.A, GUO. JK, LUTSCH.G, LEHESTE. JR, LANDROCK.D, ZIEGLER. U et AL: Two splice variants of the wilms'tumor 1 gene have distinct functions during sex determination and nephron formation. *Cell* 2001; 106; 319-329.
- [32] ZANARIA. E, BARDOUNI. B, STROM. TM, GUIOLI. S, GUO.W: An unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenital; *Nature*. 1994;372;635-641.

- [33] JORDAN.BK, MOHAMMES.M, CHING.ST, DELOT.E, CHEN.XN
DEWING.P et AL: Up-regulation of WTN-4 Signaling and dosage-sensitive sex reversal in humans. *Am J Hm Genet* 2001; 68; 1102-9.
- [34] NACHTIGAL.MW, HIROKAWA.Y, ENYEAT-VANHOUTEN. DL,
FLANAGAN.JN, HAMMER. GD, INGRHAM.HA: Wilms' Tumor 1 and DAX1 modulate the orphan nuclear receptor SF-1 in sex-specific gene expression. *Cell* 1998; 93/ 445-454.
- [35] VIDAL. VPI, CHABOISSIER. MC, DEROOIJ.DC, and SCHEDL.A:
SOX9 induces testis development in XX transgenic mice. *Nature genetics* 2001; 25: 216-217.
- [36] CH.SULTAN, J.M LLOBACCARO, S. LUMBROSO, CH. BELON ?
C3CHEVALIER, A. TERRAZA, D. SAMPAIO, H. MBAZOGO, R.B.
GALIFER, R. DUMAS : Ambigüité sexuelle : Apport de la génétique moléculaire. *Arch. Fr. pédiatrie* 1993 ; 50, 69-80.
- [37] YANNICK. BLANCHARD, BERNARD. ROBAIRE. Le mode d'action des androgènes et la 5a-réductase. *Médecine/Sciences* 1997 ; 13 : 467-73.
- [38] CH.SULTAN, JEAN-MARC- LOBACCARO : Génétique moléculaire des syndromes d'insensibilité aux androgènes. *Médecine/ Sciences* 1991 ; 7 ; 697-704.
- [39] J.HUGO, S. OUZOUNIAN, S.CHRISTIN-MAITRE: Hormone antimüllérienne : du gène à la protein, sa place en Clinique. *Annales d'Endocrinologie* 71 (2010) 83-88.

- [40] S. IMBEAUD, D. CARRE-EUSSEBE, L. BOUSSIN, B. KNEBELMANN, D. GUERRIER, N. JOSS, J-Y PICARD: Biologie moléculaire de l'hormone antimüllérienne normale et pathologique. Annales d'endocrinologie 1991 ; 52 ; 415-419.
- [41] N. JOSSO, J-Y. PICARD, S. IMBEAUD, N. DICLEMENTE and R. REY: Clinical aspects and molecular genetics of the persistent müllérien duct syndrome. Clinical Endocrinology 1997; 47; 137-144.
- [42] C. BELVILLE, N. JOSSO and J-Y. PICARD: Persistence of Mullerian Derivatives in Males. American Journal of medical genetics (Semin. Med. Genet) 1999; 89; 218-233.
- [43] SIMPSON. ER, MAHENDROO. MS MEANS. GD, KILGORE. MW, HINSHELWOOD. MM, GRAHAM-LORENCE. S et AL: Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. Endocr Rev 1994; 15: 342-355.
- [44] SHOZU. M, AKASOFU. K, HARADA. T, KUBOTY. Y: A new cause of female pseudohermaphroditism: placental aromatase deficiency. J. clin Endocrinol metab 1991; 72; 560-566.
- [45] J.C.D: Déficit en aromatase placentaire et pseudohermaphrodisme féminine. M/S 1994 ; 10 ; 342-3.
- [46] BHANGOO A, GU WX, PAVLAKIS S, ANHALT H, HEIR L, TEN S, et AL: Phenotypic features associated with mutations in steroidogenic acute regulatory protein. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90; 6303-9.

- [47] M KASSIS, Z ASSAF, F KIEFFER, J.F. MAGNY, M. VOYER: Les pathologies de la détermination et de la différenciation sexuelle: période néonatale. J. Pédiatr puériculture 2002 ; 15 ; 121-6.
- [48] M. DAVID BOUMALASKI: A pratical Approach to Intersex. Urol Nurur. 25 (1): 11-18, 23-24. 2005.
- [49] BARGY. F, MOREL-BOUVATTIER. C, BEAUDOIN. S: Ambiguité sexuelles. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Gynécologie, 802- A-30, 2008.
- [50] BARGY. F, BOUVATIER. C et LEFEVRE. H : Ambigüité sexuelles. EMC, Pédiatrie, 4-107-B-50, 2000.
- [51] KASSIS. M, ASSAF. Z, KIEFFER. F, MAGNY. J.F, VOYER. M : Les pathologies de la détermination et de la différenciation sexuelle/ période néonatale J Pédiatr Puériculture 2002 ; 15 : 121-6.
- [52] SULTAN. CH, MONTAYA. F, PARIS. F, LUMBROSO. S, BELON. C, GALIFER. R.B, DUMAS. R : Management of ambiguous genital in the new born. Oxford text book of Endocrinology, 2000.
- [53] SERSIRON D. Gynécologie Pédiatrique. Edition Masson. P.135-154.
- [54] BOUYED ABDELMOULA.N : Apport de la cytogénétique moléculaire au diagnostic des anomalies chromosomiques Ann Biol Clin 2004, 62 : 629-37.
- [55] <http://www.inrp.fr/Acces/biotic/biomo1/techgen/html/schempcr.htm>.

- [56] PAPERNA.T, GERSHONI-BARUCH.R, BADARNEH.K, KASINETZ.L, HOCHBERG.Z: Mutation in hyperplasia in Moroccan Jews. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90; 5463-5.
- [57] CODNER.E, OKUMA.C, INIGURZ.G, BORIL. MA, AVILA.A? JOHNSON.MC, et al: Molecular study of the 3 bêta-hydroxysteroid dehydrogenase gene type II in patients with hypospadias. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89; 957-64.
- [58] COSTA-SANTOS. M, KATER. CE, AUCHUS. RJ: Two prevalent CYP17 mutations and genotype-phenotype correlation in 24 patients with 17-hydroxylase deficiency.J Clin Endocrinol Metab 2004; 89; 49-60.
- [59] FOREST. MG, DE PERETTI. E, CAMPO-PYSAA. A : Familial case of male pseudohermaphroditism due to 17-Ketoreductase defect. Ann Endocrinol (Paris) 1979; 40; 545-6.
- [60] AHMED. SF, CHENG. A, DOVEY. L, HAWKINS.JR, MARTIN. H, ROWLAND.J et al: Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome.
- [61] BOUVATTIER.C, CAREL. JC, LECOINTRE. C, DAVID.A, SULTAN.C, BERTRAND. AM, et al: Postnatal changes of T.LH, ant FSH in 46, XY infants with mutations in the AR gene. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 29-32.

- [62] SINNECKER. GH, HIORT. O, DIBBELT. L, ALBERT. N, DORR.HG, HAUSS. H et al: Phenotypic classification of male pseudohermaphroditism due to steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. Am J Med Genet 1996: 63: 223-30.
- [63] PELLETIER. J, BUENING. W, KASHTAN.CE, MAUER. SM, MANIVEL. JC, STRIGEL. JE et al: Germline mutations in the wilm's tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome Cell 1991.67: 116; 984-8.
- [64] FISHBACH BV , TROUT KL, LEWIS J, LUIS CA, SIKA M : WAGR syndrome : a clinical review of 54 cases. Pediatrics 2005: 116; 984-8.
- [65] R. BRAUNER: Conduite pratique devant une intersexualité. J. pédiatr Puériculture 2002; 15; 117-20.
- [66] MARIE-FRANCE D'ACREMONT, KUTTEN.F, MOWSZOWICZ.I: Pseudohermaphroditismes masculins et hermaphroditismes vrais: EMC, gynécologie, 802-A-25, 1996.
- [67] NIVOT.S, BRAUNER.R, RAPPAPORT.R: Hermaphrodisme vrai: approche clinique,biologique,génétique et thérapeutique. Méd. infant 1990 , n°1, pp.23-27.
- [68] R.LEVY, V.MIRLESSE, L.GOURAND: Prise en charge des ambiguïtés sexuelles en médecine foetale. J.pédiatr. puéricultue 2002 ; 15 : 105-9.
- [69] V.MIRLESSE, C.NIHOUL-FEKETE, J.MAC.ALEESE: Pathologie génitale foetale. EMC, Pédiatrie, 4-003-B-30, 2004.

- [70] Mc EL REAVY.K, VEITA.R: Génétique de la formation des gonades et intersexualité chez l'homme. Ann. Pédiatr 1999 ; 46: 3-14.
- [71] COSTA.JM, BENACHI.A, GAUTIER.A, JOUANNIC.JM, - ERNAULT.P, DUMEZ.Y: First- trimester fetal sex determination in maternal serum using real-time PCR. Prenat Diagn 2001; 21 : 1070-4.
- [72] Y.MOREL, V.TARDY, L.CALEMARD-MICHEL, L.GUIBAUD, M.TILL, M.G.FOREST: Conduite à tenir devant la découverte d'un état intersexué lors d'une grossesse. J.pédiatr. puériculture 2002 ; 15 : 90-6.
- [73] BEAUDION. S, DELAAGE. PH, BARGY. F: Anatomical basis of surgical repair of hypospadias by spongioplasty Surg Radiol Anat 2000; 22; 139-41
- [74] MANUEL. M, KATAYAMA.KL? JONES. HW: The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with Y chromosome. Am J Obstet Gynecolo 1976; 124; 293-300.
- [75] BOUVATHIER. C, DAVID.M, GAY. C-L, BOUGNERES. P, CHATELAIN.P : Conduite à tenir devant une anomalie des OGE découverte à la naissance. 2009 Elsevier.
- [76] F.SIROL : Aspects psychologiques des ambiguïtés sexuelles. J. pédiatr puériculture 2002; 15 : 111-6.
- [77] <http://www.blogg.org/blog-50595-date-2006-10-12-billet-differentiation-morphologique-de-1-appareil-genital-453675.htm>.

- [78] MARRAKCHI. A, BELHAJ. L, BOUSSOUF. H, CHRAIBI. A, KADIRI. A : Dysgénésie gonadiques pures XX et XY à propos de 15 cas. Ann Endocrinol, 2005 ; 66 ; 6 : 553-556.
- [79] VAN KATE. G : Les anomalies d'origine mullérienne chez l'homme et anomalies de la prostate. Prog Urol 2001 ; 11/ 712-28.
- [80] POULAT. F, BERTA. P : Détermination du sexe et chromosome Y. Annales d'Endocrinologie 1991, 52, 410-414.
- [81] BOUSSAMA.O : Approche des mécanismes du déterminisme génétique du sexe : thèse de pharmacie n° 73/1999.

Serment

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

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم ابقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأنا أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأنا أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
- وأنا لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأنا أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأنا أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأنا أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأنا لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.

**اضطراب النمو الجنسي، الجانبية المولدة للخلايا:
دراسة حول 127 حالة**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة : هدى سعودي حسني

المزودة في : 17 غشت 1985 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: اضطراب النمو الجنسي – الغموض الجنسي – التخنت الحقيقي –
التخنت الكاذب – التحديد الجنسي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد : سمير بركاش

أستاذ في طب النساء والتوليد

السيد : عمر شقيري

أستاذ في علم الأنسجة والأجنة

السيدة : أمينة بن عودة

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة : فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

السيد : منير كسرى

أستاذ في جراحة الأطفال