

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

ANNEE: 2013

THESE N°: 176

LE SYNDROME DU TESTICULE FEMINISANT
A PROPOS DE DEUX CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : 28 juin 2013

PAR

Mme. Balkiss SENNOUSSI

Née le 16 Janvier 1988 à Kénitra

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Testicule féminisant – Syndrome d'insensibilité aux androgènes – Diagnostic –
Prise en charge thérapeutique et psychologique – Statut juridique.

JURY

Mr. R. BRAHMI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

PRESIDENT &

RAPPORTEUR

Mr. Z. BICHA

Professeur de Psychiatrie

Mme. S. KHABOUZE

Professeur de Gynécologie Obstétrique

JUGES

Mr. L. ALAOUI EL YOUSOUFI

Magistrat-président de chambre

à la cour de Cassation

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما

علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

صِدْقُ
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31





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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur 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
 2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
 Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
 Professeur Mohammed AHALLAT
 Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
 Professeur Jamal TAOUFIK
 Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
 Professeur Jamal TAOUFIK
 Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENSOUHA Mohamed	Anatomie
Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
Pr. LAHBABI Naïma	Physiologie

Novembre 1983

Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil	Radiothérapie
Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSAID Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed
Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale

Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

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

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen
Pr. BENCHERIFA Fatiha
Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Ophtalmologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

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

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. FERHATI Driss
Pr. HASSOUNI Fadil
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. IBRAHIMY Wafaa
Pr. MANSOURI Aziz
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale

Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. MOULINE Soumaya
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN AMAR Abdesselem
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. DERRAZ Said
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. NAZI M'barek*
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie

Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENCHERIF My Zahid
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHAOUI Zineb

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. HAMMANI Lahcen
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. BENCHEKROUN Nabiha
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL IDGHIRI Hassan
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil

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

Pr. BERRADA Rachid
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUHOUCHE Rachida
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. CHELLAOUI Mounia
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI El Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique

Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloiihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KARMANE Abdelouahed
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*

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

Pr. MOUGHIL Said
Pr. SASSENOU ISMAIL*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENHARBIT Mohamed
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. KARIM Abdelouahed
Pr. KENDOUCI Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique

Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine

Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 hygiène
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Anesthésier réanimation
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et
 hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES : **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. AZENDOUR Hicham*

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Anesthésie Réanimation

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Cardiologie
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. Ahmed JAHID
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Mounir ER-RAJI

Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Chirurgie Pédiatrique

Cardiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCI Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

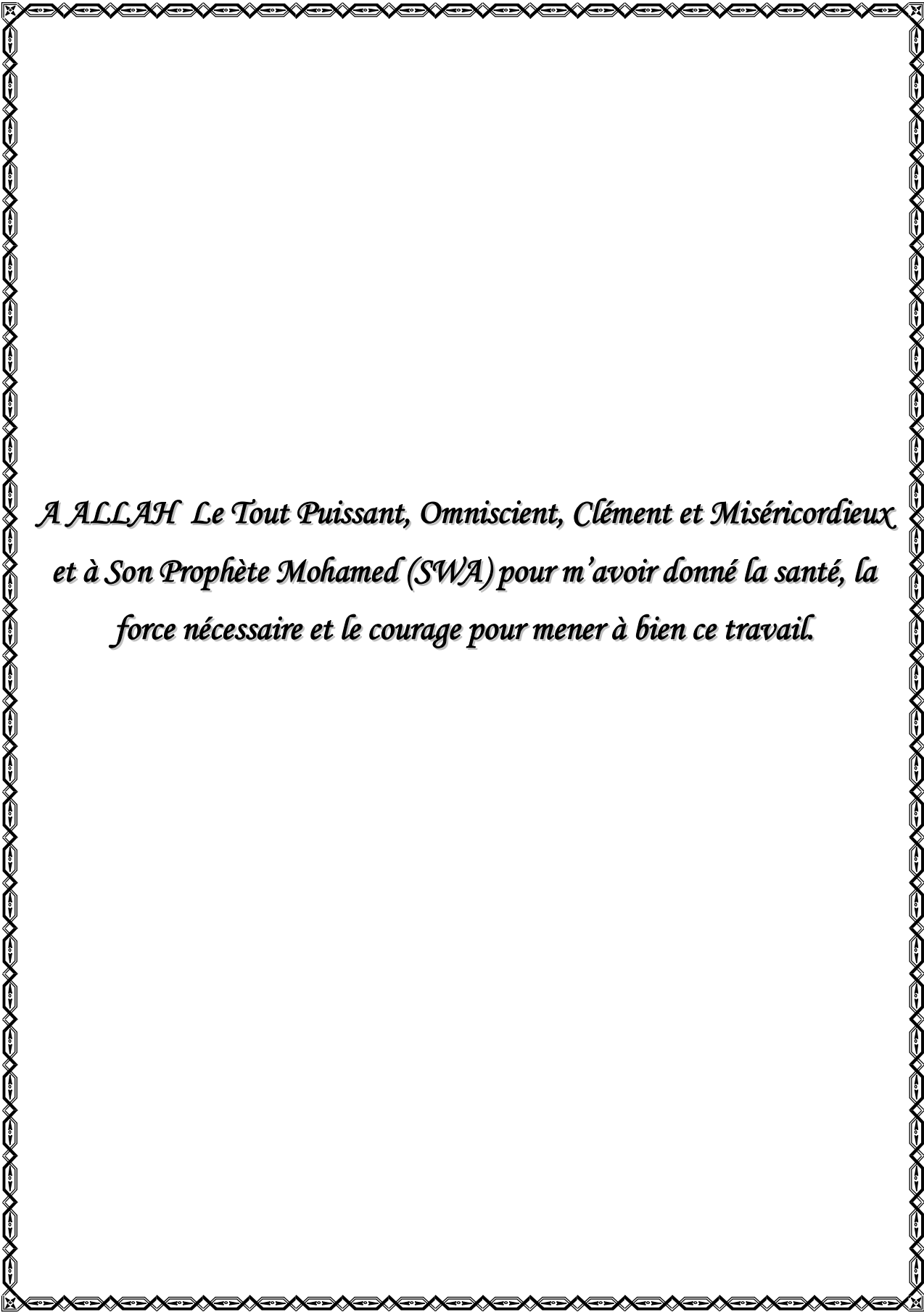
Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

Enseignants Militaires

Mise à jour le 02/05/2013

A decorative border consisting of a repeating pattern of small, stylized diamond or lozenge shapes, each containing a smaller diamond, forming a rectangular frame around the page.

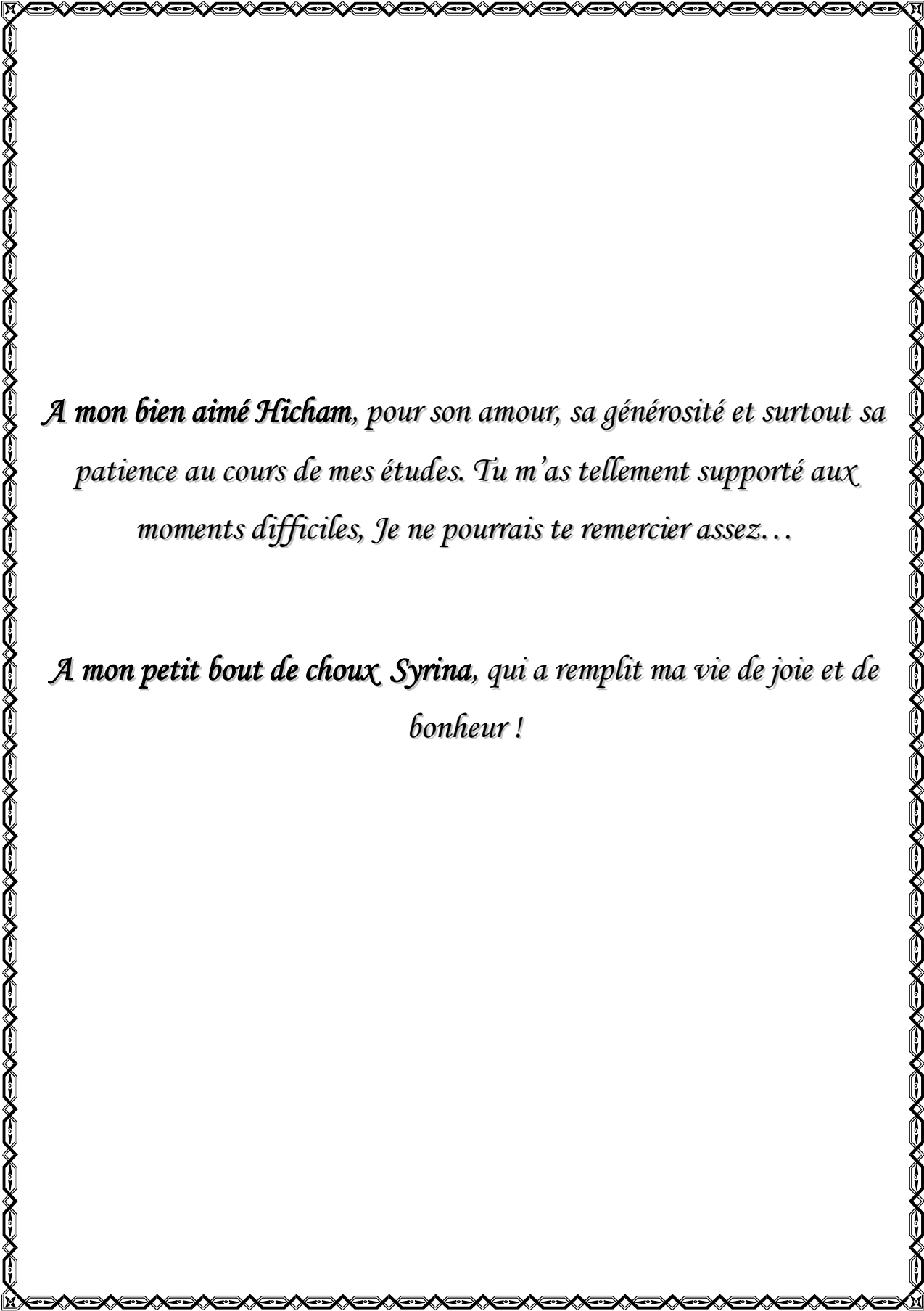
Dédicace

A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the central text.

*A ALLAH Le Tout Puissant, Omniscient, Clément et Miséricordieux
et à Son Prophète Mohamed (SWA) pour m'avoir donné la santé, la
force nécessaire et le courage pour mener à bien ce travail.*

Je dédie ce travail en premier lieu à ma chère maman, qui s'est sacrifiée toute au long de sa vie à notre éducation, qui nous a donné tout son amour, sa tendresse sa force et sa patience. Jamais je n'aurais pu devenir ce que je suis sans son soutien, affection et réconfort !

À mon père qui tient une place immense dans mon cœur. Papa, tu es une vraie école de la vie, je ne cesse d'apprendre tous les jours avec toi.



A mon bien aimé Hicham, pour son amour, sa générosité et surtout sa patience au cours de mes études. Tu m'as tellement supporté aux moments difficiles, Je ne pourrais te remercier assez...

A mon petit bout de choux Syrina, qui a rempli ma vie de joie et de bonheur !

*A mes sœurs Mariam et Yousra pour leur encouragement, pour leur
bienveillance à ma fille lors de mon absence.*

*A mes frères Oussama et Ayman ; Oussama t'es une vrai source
d'humour et de belle ambiance. Ayman tu as donné le model du jeune
ambitieux et aventurier*

A ma grand-mère qui m'a accueillie toute petite et qui a bien veillé sur moi, je ne peux t'exprimer combien je t'aime.

A toute ma famille de loin ou de près, à tous mes ami(e)s, merci pour votre présence.

A tous ceux qui de près ou de loin m'ont soutenu et dont j'aurai oublié de mentionner le nom, sachez que vous avez marqué mon existence. Ce travail est aussi le votre.

A decorative border consisting of a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the central text.

Remerciements

*A notre maître président et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur BRAHMI Rida Slimane
Professeur de Gynécologie-Obstétrique*

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A notre maître et juge de thèse

Madame le professeur KHABOUZE Samira

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les
membres de notre jury.*

*Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour
vos qualités d'enseignant et votre compétence.*

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur Colonel Major BICHA

Mohamed Zakariya

Professeur de Psychiatrie

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.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur ALAOUI EL YOUSOUFI Larbi

Président de chambre à la cour de cassation

Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Nous vous remercions ce grand honneur que vous nous faites.

Veillez accepter, cher maître, ce travail avec toute notre estime et haute considération.

SOMMAIRE

<i>Introduction-définitions</i>	1
A. Définitions :	3
<i>Historique</i>	5
1. De l'Antiquité au moyen Age : une histoire de tous les temps :	6
a. En terre d'Israël :	6
b. Chez les Grecs : du mythe à la réalité.....	6
c. Dans l'Empire Romain on retrouve cette triste réalité :	8
d. Au Moyen Age :	8
2. A partir du XVI éme siècle et de la Renaissance :	10
3. Historique du testicule féminisant :	11
<i>Rappels</i>	12
A. Embryologie de l'appareil génital :	13
1) Stade indifférencié de l'appareil génital	13
a-La gonade indifférenciée:	13
b. Les voies génitales indifférenciées :	15
2) Différenciation des organes génitaux :	18
a. Différenciation féminine :	18
i. L'ovaire :	18
ii. Les organes génitaux internes :	19
iii. Les organes génitaux externes :	20
b. Différenciation masculine :	20
i. Le testicule :	20
ii. Les organes génitaux internes :	22
iii. Différenciation du sinus uro-génital :	23
iv. Les organes génitaux externes :	24

B. Physiologie de la différenciation sexuelle :	26
1. Sexe génétique :	26
2. Sexe gonadique :	26
a. Déterminisme du sexe gonadique :	26
b. Organogenèse gonadique :	29
3. Sexe phénotypique :	30
<i>Physiopathologie et circonstances diagnostiques</i>	34
A. Dysgénésies gonadiques XY :	35
1. Physiopathologie :	36
2. Clinique :	37
B. Anomalies de la biosynthèse de la testostérone :	40
a. Déficit en 20-22-desmolase et/ou 20 α -hydroxylase :	41
b. Déficit en 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase et 4- 5- isomérase (syndrome de Bongiovanni) :	43
c. Déficit en 17 α -hydroxylase et/ou 17-20-desmolase : [28].....	43
d. Déficit en 17 α -hydroxylase :	44
e. Déficit en 17-20-desmolase :	45
f. Déficit en 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase :	45
C. Insensibilités aux androgènes :	47
a. Mécanisme d'action des androgènes :	47
b. Insensibilité complète aux androgènes (ICA) :	48
i. Clinique :	48
ii. Biologie :	49
iii. Etude du récepteur des androgènes (RA) :	50
c. Insensibilités partielles aux androgènes (IPA) :	55
i. Par anomalie du récepteur :	55
ii. Insensibilité partielle par déficit en 5 α -réductase :	57

D. Anomalie de l'AMH ou de la LH :	62
a. Syndrome des canaux de Müller persistants :	62
b. Agénésie des cellules de Leydig :	63
<i>Matériels et méthodes</i>	65
1. Observation n° 1 :	67
2. Observation n° 2:	70
3. Résultats :	77
<i>Discussion</i>	78
1. Epidémiologie :	79
2. Physiopathologie :	81
3. Diagnostic clinique :	82
4. Diagnostic biologique:	85
5. Diagnostic radiologique:	86
6. Diagnostique et conseil génétique :	86
7. Diagnostic différentiel :	87
8. Traitement :	89
<i>Identité sexuée, psychologie et prise en charge des SIA et de leurs parents</i>	93
A. A propos de l'identité sexuée :	96
1. la construction psychique de l'identité sexuée:	97
a. L'anténatal :	97
b. L'environnement familial et les habitudes culturelles :	98
c. Le rôle de l'éducation : la relation d'objet	99
d. La découverte de la différence anatomique entre les sexes :	99
e. L'élaboration de la bisexualité psychique :	99
B. Retentissement psychologique et prise en charge:	102
1. Retentissement psychologique :	102

a. l'histoire de Melissa :.....	103
b. l'histoire de Monique :.....	105
2. Prise en charge psychologique :.....	107
a. Les acteurs :.....	111
b. Contenue :.....	112
<i>Statut juridique</i>	115
1. Partie I : Hermaphrodisme dans le Droit musulman.....	118
a. Définition.....	118
b. L'hermaphrodisme et les règles de succession :.....	119
c. L'hermaphrodisme et les ablutions :.....	119
d. L'hermaphrodisme et la prière :.....	119
e. L'hermaphrodisme et la toilette mortuaire :.....	119
f. L'hermaphrodisme et le port de soie et d'or :.....	120
g. L'hermaphrodisme et le mariage, la circoncision :.....	120
2. Partie II: Hermaphrodisme dans le droit marocain :.....	120
a. L'Hermaphrodisme et la loi relative à l'état civil :.....	122
b. L'Hermaphrodisme et le service militaire :.....	122
<i>Conclusion</i>	125
<i>Résumés</i>	129
<i>Bibliographie</i>	133

Liste des abréviations:

SIA	: syndrome d'insensibilité aux androgènes
TDF	: testis determining factor
ADN	: acide désoxyribonucléique
AMH	: antimullerien hormone
SRY	: Sex-determining Region of Y chromosome
ZFY	: Zinc finger Y-chromosomal protein
HCG	: Hormone Chorionique Gonadotrope
LH	: Hormone lutéinisante
OGE	: organes génitaux externes
OGI	: organes génitaux internes
FSH	: Hormone folliculo-stimulante
ACTH	: Adrenocorticotropic hormone
DHEA	: déhydroépiandrosterone
DOC	: désoxycorticostérone
HTA	: hypertension artérielle
T	: testostérone
RA	: récepteurs des androgènes
ICA	: insensibilités complètes aux androgènes
TeBG	: testosterone-binding-globuline
5α_R	: 5 α réductase
IPA	: insensibilité partielle aux androgènes
NADPH	: nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.
DHP	: dihydroprogesterone
P	: progestérone

RIA : radio immunologique

TDM : tomодensitométrie

CAIS : syndrome d'insensibilité aux androgènes complet

PAIS : syndrome d'insensibilité aux androgènes partiels

PEC : prise en charge



Introduction-définitions

Certaines maladies sont faciles à aborder, tandis que d'autres sont plus délicates.

Une maladie comme le syndrome d'insensibilité aux androgènes (SIA), qui affecte le développement du système génital et reproductif, soulève des questions particulièrement difficiles sur l'identité sexuelle, qu'il est malaisé d'exprimer par des mots.

Comment se fait-il qu'une femme puisse naître sans utérus et avec des testicules ?

Pendant des générations les femmes SIA et leurs parents ont tenté de comprendre cette contradiction apparente. La plupart n'imaginaient pas qu'il existât d'autres personnes atteintes, sauf quand la maladie était «dans la famille» même alors de discuter d'un sujet relatif au développement génital et aux sensations sexuelles pouvait demeurer tabou.

Nous sommes maintenant à une époque où la sexualité est discutée librement dans les médias, cette liberté donne au public l'occasion d'être informé de l'existence et de la nature du SIA.

La société devient plus compréhensive et accepte mieux les cas médicaux inhabituels ainsi que leurs conséquences quand elle en est mieux informée. [1]

Toutes les pathologies de la détermination sexuelle ne comportent pas une ambiguïté des organes génitaux externes, seules celles qui présentent une telle ambiguïté génitale peuvent être dépistées, soit par l'examen du nouveau né soit par l'échographie anténatale.

Il est très important de dépister une pathologie de la détermination sexuelle dès le premier examen, d'une part, parce que certaines d'entre elles exposent à

un risque vital, comme certains blocs de l'hormonogenèse corticosurrénalienne, et à un syndrome de perte des sels urinaires, d'autre part, toute erreur dans le choix du sexe d'élevage peut avoir des conséquences dramatiques psychologiques et sociales pour le patient et sa famille.

Ainsi, Toute suspicion d'une pathologie de la détermination sexuelle est une urgence qui doit conduire, le plus rapidement possible, à rechercher une étiologie menaçante sur le plan vital et, et à choisir le sexe d'élevage. [2]

A. Définitions :

Le syndrome d'insensibilité aux androgènes (SIA) est une maladie caractérisée par la résistance des tissus cibles à l'action des androgènes, ce qui empêche le développement physique et sexuel masculin normal chez un sujet 46 XY.

Le phénotype du SIA est généralement variable mais la plupart des individus atteints se développent en tant que femme.

En fait le SIA a été d'abord appelé syndrome du testicule féminisant, car il se développe chez des femmes ayant une aménorrhée primaire et sont apparemment normales mais porteuses d'un caryotype mâle 46XY et des organes génitaux internes à type de testicules intra abdominaux. [3]

Le syndrome du testicule féminisant est une maladie génétique de transmission récessive liée à l'X avec un polymorphisme génique, biochimique et anatomo-clinique très varié.

Il se traduit, habituellement par un défaut de masculinisation des organes génitaux survenant durant la période de différenciation sexuelle embryonnaire.

Les étiologies peuvent être exogènes : c'est le cas du distilbéne, des pesticides antiandrogénique ou du cannabis et ses dérivés ; ou peuvent être d'ordre génique suite à une délétion du bras court du chromosome X.

Dans ce dernier cas, ce syndrome pourrait être dû, non seulement aux mutations géniques concernant la biosynthèse des androgènes mais aussi aux mutations des gènes régulateurs des protéines réceptrices des androgènes induisant ainsi une insensibilité androgénique partielle ou totale.[4]



Le sort des ambigus a été très variable suivant les époques, et ces sujets n'ont bénéficié que depuis peu de temps, de plus d'égards, grâce aux acquisitions dans les connaissances scientifiques, médicales ou thérapeutiques, avec comme étapes :

- de l'antiquité au moyen Age, puis
- À partir du XVIème siècle (La Renaissance)
- ensuite, après 1850 les premières interventions chirurgicales

1. De l'Antiquité au moyen Age : une histoire de tous les temps :

a. En terre d'Israël :

Les ambiguïtés sexuelles sont connues des Hébreux et posent déjà des problèmes légaux et pratiques ; ces sujets ne peuvent être inscrits sous aucun sexe.

Lorsque leur aspect comporte un sexe mâle, ils doivent être circoncis à l'âge de 8 jours.

L'attribution du sexe masculin domine chez les ambigus. Ils peuvent épouser une femme, mais le mariage avec un homme n'est pas permis. Le divorce peut être prononcé.

b. Chez les Grecs : du mythe à la réalité

L'hermaphrodites et androgynes font partie des mythes grecs. Aphrodite (déesse de l'amour) et Ares (dieu de la guerre) sont surpris par Héphaïstos (dieu du feu et des métaux et de la forge) époux légal d'Aphrodite. Il immobilise les deux amants grâce à un filet invisible et convoque ensuite tous les dieux de l'Olympe, comme témoins du délit.

Mais l'hilarité est générale chez les dieux, si bien qu'Apollon demande à Hermès s'il n'aimerait pas se trouver à la place d'Ares, même aux prix d'un esclandre. Hermès indique qu'il n'en serait pas fâché ...

Et Aphrodite toujours aussi peu farouche, offre une nuit d'amour à Hermès. Le fruit de cette union est hermaphrodite.

Il existe une autre version, plus complexe, de l'union d'Hermès et Aphrodite : nait d'abord un fils, garçon d'une grande beauté qui vit en Asie Mineure.

Par la suite, une naïade (Salmacis, compagne d'Artémis) tombe amoureuse du jeune homme qui la repousse, puis qui par mégarde, se baigne dans la source et supplie les dieux de l'unir avec le jeune homme.

Son souhait est exaucé.ils ne font plus qu'un seul être et ainsi nait hermaphrodite.

Dans la statuaire antique, à partir du 5ème siècle avant JC, l'hermaphrodite est représentée avec un corps harmonieux, féminin, mais pourvu d'organes sexuels masculins de bon aloi ou représenté couché sur le ventre (2ème siècle avant JC).

Cependant, la réalité est toute différente chez les Grecs.

L'époque est cruelle, en particulier pour les ambigus et la pratique de l'infanticide n'est pas exceptionnelle : lorsqu'un enfant nait avec des organes génitaux externes anormaux, il est en effet immédiatement condamné à mort par la communauté qui voit un signe de la colère divine.

La mise à mort appelée « apostasis » (abandon) chez les Grecs consiste à abandonner l'enfant dans un endroit désert cette coutume très ancienne ne disparaît qu'au premier siècle de notre ère.

c. Dans l'Empire Romain on retrouve cette triste réalité :

Pour Tite Live, (64 avant J.C. -17 après J.C.), les enfants androgynes apparus après l'occupation carthaginoise sont considérés comme des monstres qui risquent de brouiller les genres : « on a horreur des hermaphrodites, ils sont conduits à la mer ».

Seranos d'Ephèse, gynécologue romain, et fondateur même de la gynécologie (« Des maladies de femmes ») constate plusieurs cas d'ambiguïtés sexuelles, mais n'en donne qu'une description : femme d'apparence masculine sans règles, avec possibilité d'hypertrophie du clitoris dans ses cas ; mais il n'y a pas la moindre solution thérapeutique qui soit évoquée.

d. Au Moyen Age :

- Les ambigus restent des monstres, et ceux qui les considèrent comme la forme la plus pure du genre humain (comme Amaury de Chartres, philosophe et théologien, condamné par Innocent III et mort à Paris en 1207, avec dix de ses disciples). Ceux-ci seront condamnés au bûcher sous Philippe Auguste en 1210.
- Jeanne d'Arc meurt, elle aussi, le 24 mai 1431, brûlée vive.

Elle a battu les anglais, réveillé la France contre l'occupant, mais n'est-elle pas de surcroît ambiguë et habillée comme un homme ? Une fois prisonnière, on connaît la suite.

Robert Greenblatt dans son livre « Sex and Circumstances Humanity and History », émet l'hypothèse que Jeanne d'Arc pouvait être considérée comme un exemple de pseudohermaphrodisme masculin. En effet, les comptes rendus du procès de Jeanne d'Arc qui a eu lieu du 9 au 24 mai 1431, et du procès de réhabilitation qui a eu lieu en 1456, ont été réunis par Jules Quicherat dans son ouvrage « procès de condamnation et de réhabilitation de Jeanne d'Arc » en 5 volumes, publiés de 1841 à 1849.

Jeanne âgée de 17 ans, est décrite comme une paysanne bien portante, d'allure féminine, à la poitrine normalement développée, à la carrure mince, à la chevelure courte, sombre, et à la voix féminine.

Lorsqu'elle est reçue à Chinon le 25 février 1429 par Charles VII, les prélats et théologiens qui cherchent à s'éclairer sur la pureté de ses intentions la font examiner par deux sages-femmes. Elles sont chargées de s'assurer de sa virginité, et sont surprises de découvrir l'absence complète de poils sur le pubis.

Lors du procès de réhabilitation, un témoignage important fut recueilli : celui du chevalier Jean d'Aulon qui accompagne Jeanne d'Arc dans ses multiples missions : il certifie qu'il n'a jamais vu chez elle « l'habitude infirmité des femmes » (règles). Plusieurs femmes ayant vécu dans l'intimité de Jeanne apportent témoignage semblable : Jeanne n'a pas de menstruation.

Aussi Robert Greenblatt soulève l'hypothèse qu'il pourrait s'agir d'une insensibilité aux androgènes.

A cette période, ces anomalies ont-elles pesé dans le verdict final ? C'était une période où l'on brûlait facilement les ambigus, considérés encore comme des monstres, où les femmes travesties en habit d'homme. C'est un des

principaux griefs d'ailleurs que l'évêque Cauchon mettra en exergue au cours du procès : elle portait des habits d'homme.

2. A partir du XVI^{ème} siècle et de la Renaissance :

A partir de cette période, le traitement des ambiguïtés sexuelles devient social et révèle indiscutablement un certain adoucissement des mœurs.

Au XVI^{ème} siècle, Ambroise Paré, chirurgien des rois de France, raconte dans son traité des monstres, qu'il publie en 1555, l'histoire d'ambigus, qu'il appelle hermaphrodite, en donnant d'ailleurs des schémas et des conseils sur la conduite à tenir. Il distingue 4 types d'hermaphrodites : mâle, femelle, homme-femme, ni l'un ni l'autre.

Paré raconte aussi l'histoire de 3 filles élevées et baptisées comme filles, mais qui vers 14 ou 15 ans, ont « dégénéré en homme ». ces trois sujets ont changé d'identité, de prénoms, et furent habillés en homme, après avis des autorités civiles et religieuses.

Au XIX^{ème} siècle, l'histoire de Herculine Barbin dite Alexine B, née en 1838, et évoquée par Michel Foucault en 1978, qui publie le journal et le dossier médical. Une histoire d'une ambiguïté sexuelle qui s'est mal terminée, « suicide de la patiente » !! [5]

A une époque plus récente, les états intersexuels ont été à l'origine de scandales dans les compétitions olympiques : deux lanceuses de poids et une championne de ski étaient en fait des hommes. Aussi, le caryotype est devenu un examen systématique aux jeux olympiques. [6]

3. Historique du testicule féminisant :

Le testicule féminisant, entrant dans le cadre des pseudohermaphrodismes, a été décrit pour la première fois en 1817 par STEGLEHNER lors de l'autopsie d'une jeune fille décédée de tuberculose. Celui-ci fut surpris de l'absence d'organe génitaux internes (utérus et ovaires), par contre la jeune fille avait deux petites formations : des testicules. [7]

Ce syndrome a été étudié par GOLDBERG et MAXWELL en 1948, [94] par WACHSTER et SCORZA en 1951[95], mais c'est à MAC LEAN MORRIS en 1953 que revient le mérite de la première synthèse. [35] Il colligea 82 cas mondiaux publié dans la littérature de 1817 à 1952, en se basant sur des critères cliniques (morphotype féminin, absence de pilosité et aménorrhée primaire) et des critères anatomiques (présence de testicules, absence d'organes génitaux internes féminins).

La première appellation de testicule féminisant, été donnée par Morris.

WILKINS en 1957 proposa le terme de « Hairless woman with testes » et émetta une hypothèse pathogénique qui plus tard sera confirmée par certaines données biochimiques et cytogénétiques. [96]



A. Embryologie de l'appareil génital :

Pour comprendre la possibilité et le mécanisme des discordances, il est nécessaire de rappeler l'embryologie normale : la notion essentielle est la bipotentialité sexuelle de l'embryon aux premiers stades de son organisation (c'est-à-dire la bipotentialité gonadique que gonophorique).

Du milieu de la 3^{ème} semaine à la fin de la semaine de la vie embryonnaire se constituent les premières ébauches des appareils génitaux. Ces modalités de développement sont communes aux deux sexes. On parle alors de stade indifférencié.

1) Stade indifférencié de l'appareil génital [8, 9, 10, 11, 12]

a-La gonade indifférenciée: (Voir figure 1)

Elle résulte de la formation et de l'organisation de deux éléments distincts :

- Des cellules germinales primordiales : elles apparaissent au cours de la 3^{ème} semaine dans l'aire extra embryonnaire, puis migrent progressivement pour atteindre une position intra embryonnaire : elles se placent à la partie moyenne du mesonephros au dedans de la crête génitale.
- Le blastème somatique commun : au cours de la 4^{ème} semaine, le mésenchyme sous-jacent à la crête génitale s'organise en une condensation cellulaire appelée blastème somatique commun.

A la 6^{ème} semaine, celui-ci est nettement détaché de l'épithélium coelomique par une zone mésenchymateuse dans laquelle on observe des gonocytes primordiaux. La partie postérieure du blastème somatique commun se

différencie en un système de canaux réalisant un réseau anastomotique mettant en relation le blastème somatique commun et les tubes mesonéphrotiques.

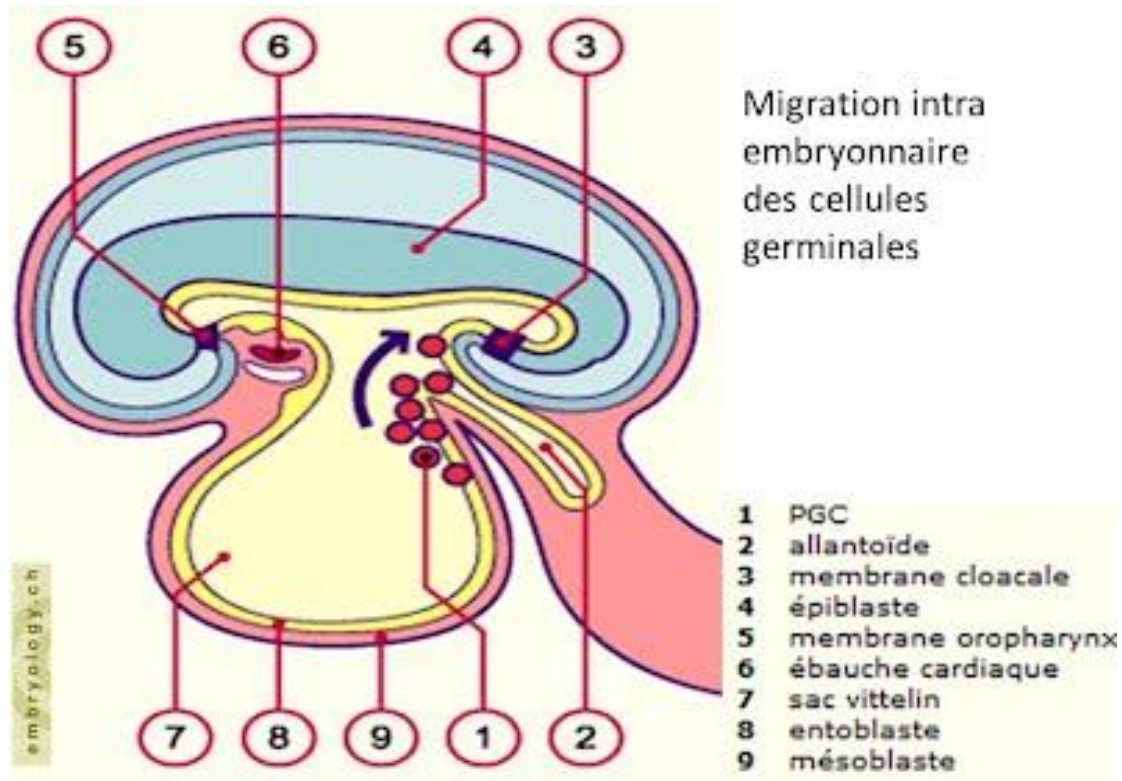


FIG.1 : stade de la gonade indifférenciée :

Commentaire : Les gonades sont formées par deux populations cellulaires d'origine embryologique différente : les cellules somatiques et les cellules germinales. Ces dernières, qui formeront les futures gamètes, apparaissent dans le mésenchyme extra-embryonnaire autour du diverticule allantoïdien vers la 3ème semaine de vie embryonnaire.

A la fin de la 4ème semaine, apparaît de chaque côté de la ligne médiane entre le mésonéphros et la racine du mésentère dorsal, une crête longitudinale dérivée du somatopleure intra-embryonnaire. A la 5ème semaine, les cellules germinales primordiales migrent à l'intérieur de l'embryon le long du mésentère dorsal de l'intestin postérieur, elles vont finalement coloniser les crêtes génitales.

Jusqu'à la fin de la 6e semaine la gonade revêt le même aspect morphologique dans les deux sexes.

b. Les voies génitales indifférenciées : (Voir fig.2)

- Les canaux de Wolff : ils apparaissent à la 4ème semaine, longent les bords antero-externes de chaque mesonéphros, puis se développent en direction de la face postérieure de la zone allantoïdienne du cloaque.

Au cours de la 6ème semaine, l'extrémité distale des canaux de Wolff augmente de diamètre : ainsi se forment les cornes du sinus uro-génital.

Au cours de la 7ème semaine, la séparation entre uretères et canaux de Wolff se poursuit, les orifices urétéraux apparaissent en position supérieure par rapport à l'ouverture intra sinusale des canaux de Wolff.

- Les canaux de Müller : plus tardifs, ils apparaissent au cours de la 6^{ème} semaine. Ils s'allongent progressivement, croisent en avant les canaux de Wolff, puis cheminent côte à côte vers la partie postérieure du sinus uro-génital.

Au cours de la 8ème semaine un accollement des canaux de Müller se produit, mais sans ouverture : en regard de cette extrémité, la paroi du sinus uro-génital s'épaissit pour constituer le tubercule de Müller.

- Le sinus uro-génital : au cours de la 6ème semaine, le cloaque est le siège d'un phénomène de cloisonnement qui aboutira à l'individualisation du rectum en arrière et du sinus uro-génital en avant.

Au cours des 7ème et 8ème semaines, l'allongement de la face postérieure du sinus uro-génital permet de distinguer une portion vesico-ureterale supérieure et une portion génitale inférieure au dessous de l'abouchement des canaux de Wolff.

La membrane uro-génitale se transforme également. Le tubercule cloacal, en se développant vers l'avant, prend le nom de **Tubercule génital**. Latéralement situées de chaque côté de la base du tubercule génital, se font jour deux saillies :

Les bourrelets génitaux qui délimitent une gouttière médiane.

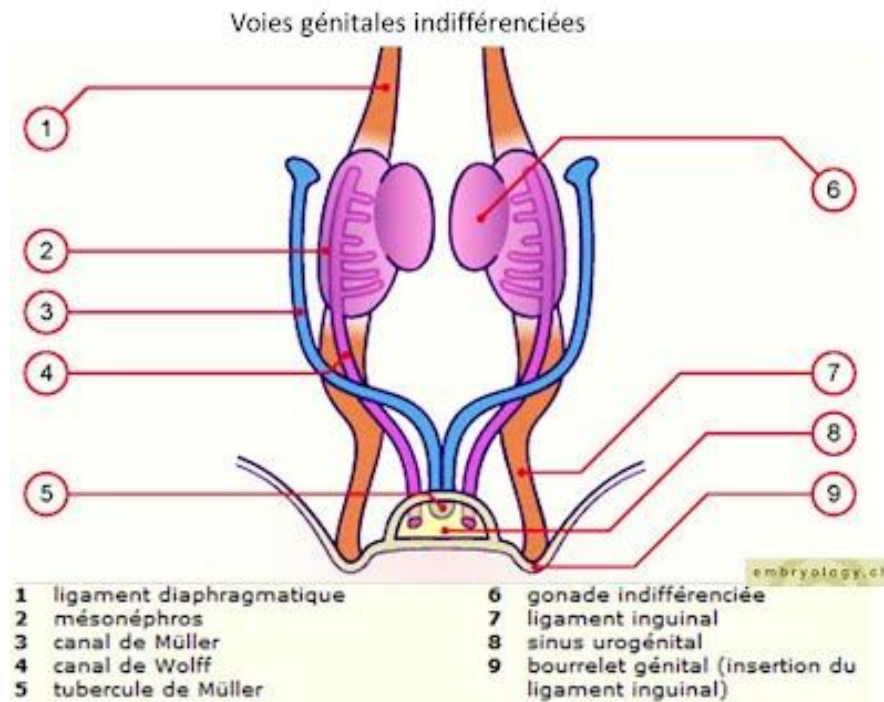


FIG.2 : voies génitales in différenciées :

Commentaire : Jusqu'à la **7ème semaine**, les voies génitales sont représentées par deux systèmes de canaux pairs ayant le même aspect quelque soit le sexe :

- 1) Les **canaux de Wolff** et les canaux mesonéphrotiques qui se développent sur le versant dorsal du cordon néphrogène.
- 2) Les **canaux de Müller** qui se forment au pôle supérieur du mésonéphros, par invagination de l'épithélium cœlomique.

Les canaux de Müller s'enfoncent dans le mésonéphros latéralement par rapport aux canaux de Wolff, progressant en direction caudale. Ils croisent alors le canal de Wolff pour se diriger vers la ligne médiane où ils fusionneront et formeront alors un canal impair faisant saillie à l'intérieur du sinus urogénital. Celui-ci correspond au tubercule de Müller, de part et d'autre duquel s'abouchent les deux canaux de Wolff.

2) Différenciation des organes génitaux : (Voir figure 3)

a. Différenciation féminine :

i. L'ovaire :

- Classiquement la différenciation de l'ovaire se faisant par prédominance de la zone corticale de la gonade primitive avec régression de la zone médullaire a destinée masculine.
- Selon une conception moderne, elle découle d'un remaniement du blastème somatique commun proliférant et s'étendant, de dedans en dehors vers la surface de la gonade primitive en s'insinuant entre les gonocytes primordiaux.

Les gonocytes englobés dans les cellules du blastème somatique commun sont appelés « ovogonies » et les cellules du blastème somatique commun s'organisent en couronne autour des ovogonies : ainsi sont constitués les premiers **follicules primordiaux**.

Les autres cellules du blastème somatique commun donneront les cellules interstitielles et les cellules du stroma ovarien.

Un contrôle génétique est certainement à l'origine de la différenciation gonadique. La différenciation et le maintien des ovogonies nécessitent la présence de deux chromosomes X, alors qu'un seul X suffit à régler la différenciation ovarienne : des sujets turnériens (45, XO) ont, pendant la vie foetale, un développement ovarien et des cellules germinales ; mais l'absence d'un chromosome X entraîne ultérieurement une dégénérescence anticipée des ovogonies (SINGH et CARR, 1966).

ii. Les organes génitaux internes :

La partie profonde du blastème somatique commun se différencie en un système de canaux qui s'anastomosent avec les tubes mesonéphrotiques et forment **l'organe de Miahlkowicz** qui involuera pour laisser subsister le rete ovarii.

Destinée du corps et canal de Wolff :

Ils ne participent pas à la constitution des organes génitaux féminins mais donnent seulement une série de reliquats embryonnaires :

- L'hydatide pédiculé (ou hydatide de Morgagni),
- L'épophore (ou organe de Rosen Muller) ;
- Le paraphore (ou tubes de Kobelt) ;
- Les canaux para vaginaux (ou organes de Gartner).

Destinée du canal de Müller :

- Formation de la trompe : la trompe est constituée à partir de l'extrémité crâniale du canal de Müller. Le développement du pavillon et le reste de la trompe s'effectuent selon des modalités à des périodes différentes.

- Formation de l'utérus : nous avons vu qu'au cours de la 8ème semaine les canaux de Müller s'étaient accolés, mais sans fusion ni ouverture de leurs cavités propres, tandis qu'apparaît le tubercule de Müller, d'origine sinusale.

Au début de la 9ème semaine débute l'organisation de l'utérus avec fusion des canaux de Müller, disparition de la cloison médiane. A la 17ème semaine, l'isthme est individualisé et les différentes couches de la paroi utérine commencent à s'organiser, le col est alors bien défini.

A la 40ème semaine, les rapports péritonéaux sont déjà pratiquement ceux retrouvés chez l'adulte.

- Formation du vagin : «complexe et encore très controversée» (GAGNAIRE et COLL, 1975), l'embryologie du vagin a une double origine :

Les 4/5 supérieurs sont d'origine Müllérienne.

Le 1/5 inférieur est d'origine sinusale.

iii. Les organes génitaux externes :

Le caractère essentiel de la différenciation féminine est la persistance de la fente et de la gouttière uro-génitale.

- Formation du vestibule vulvaire : il provient de l'élargissement de la portion génitale du sinus uro-génital. Cette portion génitale donne aussi naissance aux **glandes de Bartholin**.

- Formation des autres constituants vulvaires : ils se différencient au cours du 3ème mois.

Le clitoris : provient du tubercule génital,

Les petites lèvres : sont formées à partir des replis génitaux,

Les grandes lèvres : résultent du développement des tubercules génitaux.

b. Différenciation masculine :

i. Le testicule :

Il commence à s'individualiser autour de la 7ème semaine :

- L'épithélium de surface se réduit à une seule couche de cellules ;

- L'albuginée s'organise ;

- Le tissu interstitiel se rattache au mésenchyme initial subissant une Différenciation au niveau de la zone sous corticale, puis un accroissement rapide donnant des amas inter tubulaires, il régressera ensuite, faisant place à un tissu conjonctif ou l'on trouvera des tubes prépondérants.

Les tubes séminifères sont les cordons médullaires détachés de la crête sexuelle.

Différents types de cellules s'organisent peu à peu : les unes formeront le tissu sertolien, les autres sont les spermatogonies.

- Le rete testis forme un réseau qui met en communication les tubes spermatiques avec les cônes efférents.

Au début, la gonade est reliée à la paroi dorsale par un mesoperitonéal qui va en haut jusqu'au diaphragme et se dirige, en bas vers la région inguinale.

Il prend le nom du gubernaculum testis dans sa portion sous gonadique.

Il s'accroît alors moins vite que la gonade et le reste de l'embryon, de telle sorte que vers le 3ème mois, le testicule sera attiré en bas, abandonnant la région lombo-sacrée.

A partir du 4ème mois la région inguinale se modifie et le processus vaginalis se forme, se creuse d'une dépression pour aboutir à la formation du canal péritoneo-vaginal qui débouche dans le scrotum.

L'ancien processus vaginalis, devenu fibreux, attire le testicule dans l'anneau inguinal, qu'il franchira vers le 7ème mois.

L'épididyme et le déférent suivent le mouvement, décrivent une courbe en S.

Vers le 8ème mois le testicule apparaît finalement dans la poche scrotale.

Une anomalie dans la migration du testicule peut être cause de **cryptorchidie** :

Ce terme désigne tout testicule qui se trouve spontanément en permanence en dehors du scrotum et dont l'abaissement manuel éventuel est suivi d'un retour immédiat à la position antérieure dès que cesse toute traction.

Cependant, des études ont montré que, du point de vue pathogénique, la cryptorchidie n'est pas un simple défaut de migration de la glande lié à un obstacle anatomique ou un désordre endocrinien ; mais bien une maladie primitivement testiculaire : le défaut conditionnel de la glande s'exprimant entre autre par sa situation anormale.

Il est actuellement admis que la fréquence de dégénérescence maligne de la gonade est plus grande pour un testicule cryptorchidie que pour un testicule en place, il faut noter que cette fréquence n'est pas modifiée par la mise en place du testicule.

ii. Les organes génitaux internes :

- Le corps de Wolff : par sa partie située face à la gonade, donne naissance aux cônes afférents de l'épididyme.

Au dessus et en dessous, il ne restera que les organes dégénérés du mesonéphros qui formeront :

- L'hydatide pédiculée, accolée à la tête de l'épididyme,
- Le para didyme ou organe de GIRALDES situé plus bas.
- Le canal de Wolff : donne l'épididyme près du testicule puis le canal déférent.

Son abouchement dans le sinus uro-génital prend l'aspect d'un petit bourgeon qui, vers le 3ème mois, donnera naissance aux vésicules séminales.

-Le canal de Müller : involue presque totalement ne laissant :

En haut que l'hydatide sessile ;

En bas l'utricule prostatique.

- Le tubercule de Müller : évolue en veru montanum.

iii. Différenciation du sinus uro-génital :

A partir du début du 3ème mois, le sinus uro-génital forme trois segments qui donnent l'urètre.

- L'ébauche vesico-uretrale : donne la partie sous-montanale de l'urètre prostatique : c'est un segment très court situé au débouché de la vessie et qui va jusqu'au point de terminaison des canaux de Wolff et de Müller.

- L'ébauche pelvienne : donne l'urètre prostatique sous-montanale et l'urètre membraneux.

Le sinus uro-génital prolifère à ce niveau sous forme de bourgeons qui s'enfoncent dans le mésenchyme environnant et formeront la prostate vers le 5ème mois.

- L'ébauche phallique : donne la portion initiale de l'urètre spongieux. A ce niveau aussi se développent des bourgeons qui donneront les glandes bulbo urétrales de Cowper et de Littré.

iv. Les organes génitaux externes :

La membrane uro-génitale donnera les organes génitaux externes et l'urètre inférieur. Le pénis se forme à partir du tubercule génital qui s'allonge, se relève, se renfle à son extrémité pour donner le gland.

Au cours du 3ème mois naît de la partie postérieure et supérieure du pénis, une saillie mésodermique qui progresse vers le gland et le recouvre d'un double feuillet épithélial qui se clivera à la naissance au niveau de la lame profonde et donnera le prépuce sur les côtés et sur la face supérieure, ces deux replis se rejoignent sur la ligne médiane et individualisent le frein, tandis qu'en profondeur, sur toute la longueur, s'organise un tissu mésenchymateux qui donne les corps caverneux et spongieux et le tissu érectile du gland.

L'urètre antérieur est une gouttière qui est située à la face inférieure du tubercule génital, prolongeant l'orifice uro-génital.

Il se transforme en canal par un processus d'accolement des deux plis génitaux qui fusionnent sur le raphé médian. Cette fusion se fait d'arrière en avant de sorte que, vers la 14ème semaine l'urètre va jusqu'à l'extrémité du pénis au niveau du méat définitif.

La jonction des bourrelets génitaux sur la ligne médiane va former le scrotum.

Le raphé scrotal se prolonge vers le bas par le raphé pénien et en arrière par un épaissement pré anal de la région péri anal. Ce développement des bourrelets génitaux se fait de façon inégale ; ils disparaissent en avant pour libérer la racine de la verge, en arrière et sur les côtés ils se creusent pour donner les bourses.

L'appareil génital externe est donc terminé chez l'homme au cours du 4ème mois.

Il ne sera complété que par l'arrivée des testicules au cours du 7ème mois.

Principe de la différenciation sexuelle

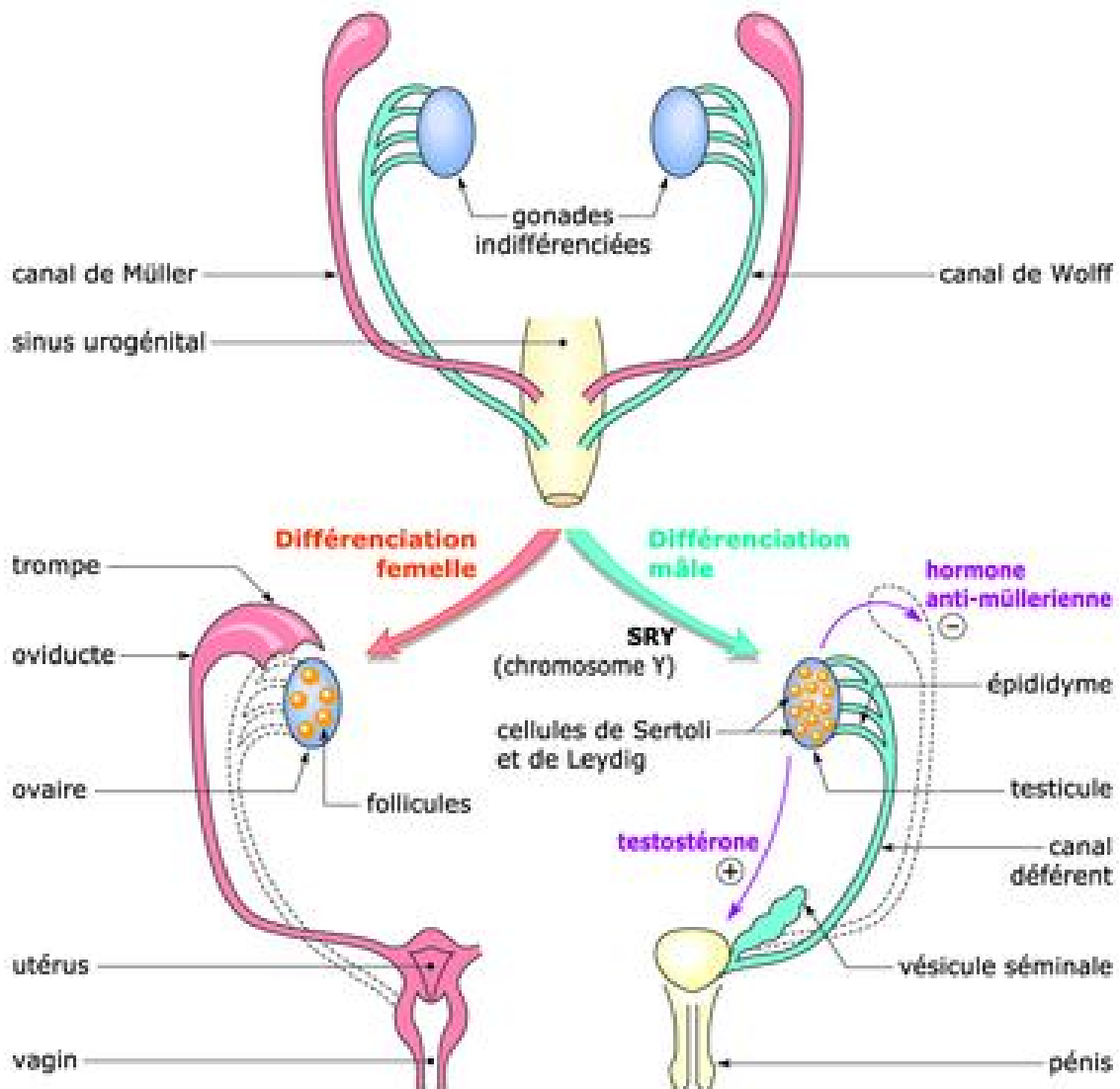


Fig. 3 : principe de la différenciation sexuelle

B. Physiologie de la différenciation sexuelle :

La différenciation sexuelle résulte de facteurs multiples et complexes [13, 14]. 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 dépendantes :

Établissement du sexe génétique, du sexe gonadique et du sexe phénotypique.

Il faut noter qu'à chacune de ces étapes, l'orientation vers une différenciation sexuelle masculine nécessite l'intervention de facteurs plus ou moins bien connus actuellement.

L'absence de ces facteurs au moment opportun aura comme résultat une différenciation de type féminin.

1. Sexe génétique :

Le sexe génétique est déterminé au moment de la fécondation par l'union de deux cellules haploïdes : l'ovocyte qui contient 23 chromosomes dont un X et le spermatozoïde qui contient soit un X, soit un Y. La présence du chromosome Y définit donc le sexe génétique masculin.

2. Sexe gonadique :

a. Déterminisme du sexe gonadique :

Si l'on sait depuis longtemps que l'organogenèse testiculaire est sous le contrôle d'un gène porté par le chromosome Y, la quête de ce gène (appelé TDF :

«testis determining factor») a été une longue aventure qui touche peut-être à son terme.

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

L'antigène H-Y [15] a été pendant quelques années le meilleur candidat. Mais des études génétiques ont permis d'établir que des sujets mâles XX (porteurs d'un fragment Y) n'exprimaient pas H-Y qui ne pouvait donc pas être TDF [16].

De plus, les études utilisant les techniques de biologie moléculaire ont localisé H-Y sur le bras long du chromosome Y alors qu'il apparaissait rapidement que TDF devait être sur le bras court [17]. On pense actuellement que l'antigène H-Y serait plutôt un gène de contrôle de la spermatogénèse.

Le gène ZFY a été proposé ensuite [18] : localisé sur le bras court de Y, il avait de nombreuses caractéristiques attendues de TDF : ce gène en effet s'exprime dans les gonades mâles, il est très conservé dans l'évolution et code pour un facteur de Régulation (protéine à « doigts de zinc »). 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 [19].*

Ce dernier argument en particulier le mettait définitivement hors jeu. Chez certains patients mâles XX ne possédant pas ZFY, il a néanmoins été mis en évidence le transfert d'une très petite région du chromosome Y sur le chromosome X.

Cette région a permis de définir un nouveau locus possible pour TDF.

Le gène SRY a été caractérisé récemment dans cette petite région distale du chromosome Y adjacente à la région pseudo autosomique.

Ce gène, long de 2 100 bases, est présent chez de nombreux mâles XX et hermaphrodites vrais XX. Il est spécifiquement exprimé dans le testicule. Ce gène est conservé chez la plupart des mammifères. De plus, des mutations ponctuelles ont été retrouvées dans ce gène chez des femmes XY.

Surtout, l'injection dans un embryon de souris XX, au stade 1 cellule, de fragment d'ADN contenant l'analogue murin de SRY suffit à ce que cet embryon devienne mâle au stade adulte [20].

Pourtant, quelques mâles XX ne possèdent pas SRY et de nombreuses femmes XY le possèdent. Comment expliquer ces faits ? De plus, on sait peu de choses encore sur le mécanisme d'action de ce gène, c'est-à-dire sur la protéine pour laquelle il code, ni sur les gènes qu'il pourrait réguler. Il a toutefois été récemment démontré que le produit de SRY se liait à l'ADN au niveau d'une séquence spécifique et que cette liaison était une étape indispensable à la différenciation testiculaire [21].

Ainsi, il semble bien que SRY soit le meilleur candidat jamais décrit pour le rôle de TDF mais est-il le seul et unique gène du déterminisme du sexe ?

b. Organogenèse gonadique :

La gonade primitive indifférenciée se développe chez l'embryon à partir de la 5ème semaine de gestation.

Elle est alors représentée par une simple saillie du bord interne du mésonéphros, saillie épithéliale constituée par un épaississement de l'épithélium coelomique qui recouvre le corps de Wolff.

Elle surmonte un stroma conjonctif avec des cellules mésenchymateuses, l'ensemble réalisant la crête génitale. Cette gonade primitive est bipotentielle jusqu'à la 6ème semaine de gestation. Elle est formée de trois parties :

- *les cellules germinales primordiales qui donneront naissance aux spermatogonies chez le mâle, aux ovogonies chez la femelle ;*
- *les cordons sexuels qui seront à l'origine des tubes séminifères chez le sujet XY, des follicules primordiaux chez le sujet XX ;*
- *les cellules mésenchymateuses, ancêtres des cellules de Leydig chez le mâle, des cellules de la thèque et du stroma chez la femelle.*

L'organogenèse testiculaire commence chez le fœtus mâle à partir de la 7ème semaine.

Les cellules germinales induisent la formation de tubes séminifères au sein des éléments somatiques du blastème (mésenchyme et épithélium coelomique).

Les cellules germinales sont entourées de cellules épithéliales qui vont se différencier en cellules de Sertoli.

Ces cellules vont sécréter le facteur antimüllérien

(AMH : «antimüllérien hormone ») qui semble être aussi un facteur de différenciation testiculaire [22].

Les cellules de Leydig se différencient au cours de la 9ème semaine à partir du mésenchyme.

Une fois la gonade primitive différenciée en testicule, la prolifération des cellules germinales et leur évolution s'arrêtent au stade de spermatogonies.

Les cellules de Sertoli produisent l'AMH, les récepteurs hCG/LH apparaissent sur les cellules de Leydig permettant la biosynthèse de la testostérone sous l'influence de hCG.

Tout est donc en place pour la différenciation du sexe phénotypique.

L'organogenèse ovarienne est plus tardive (11-12 semaine) et survient en l'absence de déterminant Y. Elle nécessite la présence de deux chromosomes X pour être complète.

3. Sexe phénotypique :

Les structures indifférenciées, identiques dans les deux sexes, à partir desquelles vont se développer le tractus génital et les organes génitaux externes (OGE) sont présentes très tôt dans l'embryon. Il s'agit des canaux de Müller qui donneront le tractus féminin, des canaux de Wolff qui donneront le tractus masculin et du sinus urogénital et du tubercule génital à partir duquel se développeront les OGE. Les expériences de Jost [23] ont démontré que la présence de testicules orientait 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[13].*

L'AMH est une glycoprotéine [24] dont la sécrétion apparaît très tôt, dès la différenciation des cellules de Sertoli et avant celle des cellules de Leydig dont elle influence peut-être la différenciation.

Elle déclenche la régression müllérienne dans le sens craniocaudal et ipsilatéralement.

L'activité antimüllérienne est maximale à la 8ème semaine de gestation puis décline ensuite et est très basse à la naissance. La sensibilité des canaux de Müller à l'AMH est, elle, un phénomène transitoire (8ème semaine) qui disparaît ensuite. Mais la régression des canaux de Müller, une fois entamée, est irréversible.

La sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig est plus tardive.

La sécrétion globale atteint un maximum chez l'embryon entre la 11ème et la 17ème semaine et décline ensuite.

La différenciation masculine des canaux de Wolff et des organes génitaux externes est contemporaine de cette sécrétion. Cette sécrétion est indépendante de l'hypophyse fœtale et stimulée par hCG.

La testostérone agit sur les tissus cibles par l'intermédiaire d'un récepteur intracellulaire appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires.

Le sinus urogénital contient, dès avant la période de sécrétion testiculaire, une enzyme, la 5 α -réductase, qui transforme la testostérone en dihydrotestostérone (DHT) et c'est la DHT qui se lie au récepteur et qui va induire la différenciation des OGE.

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

L'ensemble des événements aboutissant à une différenciation sexuelle masculine est résumé sur le tableau I. En l'absence de déterminant testiculaire (TDF), la gonade indifférenciée donnera un ovaire. En l'absence de toute influence testiculaire, le phénotype est féminin.

Il faut noter que si l'on sait que les stéroïdes agissent comme des facteurs d'activation de la transcription de protéines spécifiques, on ne sait absolument pas quelles sont les protéines cibles qui vont permettre la réalisation de la différenciation sexuelle.

Tableau I. - Chronologie et déterminants des principaux événements de la différenciation sexuelle masculine normale.

Événements de la différenciation Sexuelle	Déterminants	Age foetal (en Semaines)
Sexe gonadique (caryotype XY)	Fusion de l'ovocyte et du spermatozoïde	<i>Fécondation</i>
<i>Sexe gonadique</i>		
<i>Différenciation testiculaire</i>		<i>6-9</i>
<i>Cellules de sertoli</i>	<i>SRY</i>	<i>7</i>
<i>Cellules de leydig</i>		<i>8-9</i>
<i>Sexe phénotypique</i>		
<i>Régression mullerienne</i>	<i>AMH /récepteur AMH</i>	<i>8-10</i>
<i>Developpement wolffiens (épididyme, déférents, vésicules séminales)</i>	<i>Testostérone / récepteur des androgènes</i>	<i>10-11</i>
<i>masculinisation des OGE</i>	<i>Dihydrotestosterone/5 α réductase / récepteur des androgènes</i>	<i>11-14</i>



*Physiopathologie
et circonstances diagnostiques*

L'accomplissement d'un phénotype masculin nécessite plusieurs conditions : un génotype mâle : XY, l'existence de gonades mâles différenciées : les testicules, une sécrétion d'androgène actif : la testostérone, et une sensibilité périphérique normale aux androgènes.

Toute anomalie à l'une de ces étapes peut entraîner un trouble dans la différenciation sexuelle masculine. En fait, il est classique de séparer :

- les anomalies de la détermination gonadique, avec distorsion entre un caryotype normal XY et une anomalie du développement testiculaire : ce sont les dysgénésies gonadiques XY
- les troubles de la différenciation sexuelle proprement dite, où les gonades sont des testicules, mais pour lesquels le phénotype s'est développé dans le sens féminin, soit du fait d'un trouble de la fonction testiculaire : bloc enzymatique, soit du fait d'une insensibilité périphérique aux androgènes.
- Le terme de pseudohermaphrodisme masculin au sens strict ne s'applique qu'à ce dernier groupe. [25]

A. Dysgénésies gonadiques XY :

Elles sont en rapport avec un développement testiculaire anormal provenant d'une anomalie génétique portant sur le chromosome Y.

Le tableau clinique, polymorphe, est fonction de l'âge auquel la gonade s'est arrêtée de fonctionner et de la quantité d'AMH et de testostérone produites auparavant.

1. Physiopathologie :

Elles sont la conséquence d'une anomalie de caryotype ou du chromosome Y de sévérité variable : soit mosaïque détectée dès l'analyse du caryotype (XY/X0 par exemple), soit délétion après translocation d'un fragment du chromosome Y impliqué dans la différenciation testiculaire.

Les études de biologie moléculaire portant sur les bras courts du chromosome Y et particulièrement la région pseudo-autosomale ont en effet permis de montrer des délétions plus ou moins importantes ou des mutations ponctuelles de la région SRY (cf. supra).

Cependant, ces anomalies ne rendent pas compte encore de tous les cas observés.

Il pourrait alors s'agir soit d'anomalie d'autres protéines impliquées dans la différenciation testiculaire, soit de troubles de la réceptivité au SRY (**tableau II**).

Selon la sévérité de l'anomalie génétique, la gonade est plus ou moins anormale :

Soit réduite à des bandelettes, soit contenant quelques structures testiculaires au sein d'un stroma fibreux indifférencié.

Dans le premier cas, on parle de dysgénésies gonadiques pures. On décrit les dysgénésies gonadiques mixtes associant d'un côté une bandelette avec développement du canal de Müller homolatéral (avec héli utérus, Trompe) et de l'autre côté, un testicule rudimentaire avec développement Wolffien (épididyme et déférent).

En fait, tous les intermédiaires histologiques sont possibles. Ces gonades peuvent avoir été inactives dès le début de la vie intra-utérine, avoir sécrété pendant une durée variable de l'AMH et/ou de la testostérone.

Les organes génitaux externes et internes seront plus ou moins anormaux.

Au maximum Selon l'époque l'embryogenèse où la ou les sécrétions se sont interrompues, le développement des, il existe un développement féminin normal mais sans gonade, les canaux de Wolff ayant régressé et le sinus urogénital étant féminisé en l'absence de testostérone, les canaux de Müller s'étant développés normalement sans AMH ; le tableau clinique est alors celui d'une aménorrhée primaire avec impubérisme, le diagnostic étant fait à l'âge de la puberté.

Dans les autres cas, l'ambiguïté sexuelle est plus ou moins marquée, le diagnostic étant d'autant plus précoce que le fonctionnement de la gonade dysgénétique a été plus tardif et la masculinisation plus marquée.

2. Clinique :

Il existe donc deux circonstances diagnostiques.

A la naissance :

On est devant une ambiguïté sexuelle de degré variable selon les stades décrits par Prader.

Les gonades peuvent être retrouvées dans les creux inguinaux mais sont le plus souvent intra abdominales.

La négativité de la chromatine sexuelle recherchée sur le frottis buccal (corpuscule de Barr) confirme rapidement l'anomalie du caryotype (absence du second X). Le caryotype montre la formule XY (plus lent à obtenir : 6 semaines environ).

L'examen clinique peut permettre de voir l'urètre et l'existence d'un vagin, mais seule la génitographie (et plus récemment l'échographie) fait le bilan exact des anomalies et permet de repérer les rapports entre urètre, vagin et utérus, et trompes (résidus müllériens absents ou plus ou moins développés).

Le taux de testostérone est bas et non stimuable par hCG, témoin de l'absence de tissu testiculaire (cellules de Leydig).

Les gonades doivent être enlevées (ou abaissées si cela est possible) en raison du risque de dégénérescence (gonadoblastome).

L'étape chirurgicale complète le bilan de l'état anatomique des organes génitaux internes.

Des interventions chirurgicales de plasties sont souvent nécessaires pour corriger les anomalies du sinus urogénital (correction d'un hypospadias, d'une masculinisation des organes génitaux externes).

Le choix du sexe d'élevage est une décision difficile et est fonction du degré d'ambiguïté sexuelle, en sachant que les corrections chirurgicales sont plus faciles dans le sens féminin mais qu'il est souvent nécessaire de pratiquer plusieurs interventions pour arriver à un résultat satisfaisant, l'idéal étant d'opérer tôt.

Un traitement substitutif estroprogestatif sera institué à l'âge pubertaire normal afin d'obtenir un développement des caractères sexuels secondaires du sexe choisi.

A l'âge pubertaire ou à l'âge adulte :

Le tableau clinique est celui d'une aménorrhée primaire avec impubérisme et grande taille par absence de soudure des cartilages de conjugaison.

Il peut exister une hypertrophie clitoridienne.

Les stéroïdes gonadiques sont bas (et non stimulables par hCG) et surtout FSH et LH sont très élevées signant l'origine gonadique de l'aménorrhée. Le corpuscule de Barr est négatif et le caryotype 46 XY ou révélant une mosaïque.

La castration est indispensable en raison du risque de gonadoblastome. Le temps chirurgical permet de faire l'inventaire des résidus wolffiens et de l'état du développement des dérivés müllériens.

La castration est suivie d'un traitement estroprogestatif séquentiel qui peut entraîner des règles si un utérus est en place.

Agénésies gonadiques ou « vanishing testis » :

Ces patients ont une ambiguïté sexuelle de degré variable mais témoin d'une imprégnation androgénique pendant la vie intra-utérine.

Les dérivés müllériens sont absents ou présents à des degrés divers. Aucune gonade n'est retrouvée lors de la laparotomie.

Ces gonades ont disparu (ou n'ont pas été retrouvées) mais le développement des OGE et OGI témoigne de leur présence lors de l'embryogenèse.

B. Anomalies de la biosynthèse de la testostérone :

Il s'agit de déficits enzymatiques siégeant sur la voie de biosynthèse de la Testostérone (**fig. 4**).

Dans la plupart des cas, le déficit existe aux niveaux testiculaire et surrénalien, responsable d'une anomalie de la différenciation sexuelle et d'un déficit sur la voie de synthèse du cortisol et éventuellement de l'aldostérone, selon le niveau du bloc enzymatique.

Des degrés variables d'ambiguïté et de déficit surrénalien sont observés en fonction de l'importance du bloc qui peut être complet, mettant alors en jeu le pronostic vital s'il atteint les glucocorticoïdes et/ou les minéralocorticoïdes, ou incomplet et alors très polymorphe dans son expression.

Le pseudo-hermaphrodisme peut être réduit à une ectopie et un hypospadias au minimum, à un degré de plus l'urètre est périnéoscrotal et il existe une absence de soudure des bourrelets scrotaux.

Au maximum, il existe un phénotype féminin avec vagin borgne et hypertrophie clitoridienne.

Dans le cas de blocs partiels, une virilisation peut survenir à la puberté (bloc en 17 β -hydroxylase) ce qui peut poser un problème important si le sexe choisi a été féminin.

L'anomalie testiculaire respecte la sécrétion d'AMH, comme l'atteste la régression des résidus müllériens.

Ces blocs enzymatiques ont une transmission autosomale récessive et ne s'expriment que chez les homozygotes.

C'est l'accumulation des précurseurs en amont du bloc qui permet le diagnostic du déficit, notamment après stimulation par ACTH et hCG alors que les stéroïdes en aval sont bas, voire effondrés.

Un traitement par les glucocorticoïdes supprime la production surrénalienne des précurseurs en amont du bloc. L'examen anatomopathologique des testicules montre le plus souvent une hyperplasie des cellules de Leydig, une atrophie des tubes séminifères et peu ou pas de spermatogenèse.

a. Déficit en 20-22-desmolase et/ou 20 α -hydroxylase :

Le bloc empêche la transformation de cholestérol en 5-prégnénone et est donc situé en tout début de chaîne de la biosynthèse (**fig. 4**).

Il aboutit à une accumulation énorme de lipides dans les cellules de la surrénale et des gonades.

Décrit par Prader [26], ce syndrome rare associe une insuffisance surrénale très sévère portant sur les gluco- et les minéralocorticoïdes et, sur le plan génital, un phénotype féminin avec des gonades intra abdominales.

Les dosages plasmatiques et urinaires montrent l'absence de cortisol, d'aldostérone, de 17-céto- et 17-hydroxystéroïdes, de prégnandiol et de prégnanetriol.

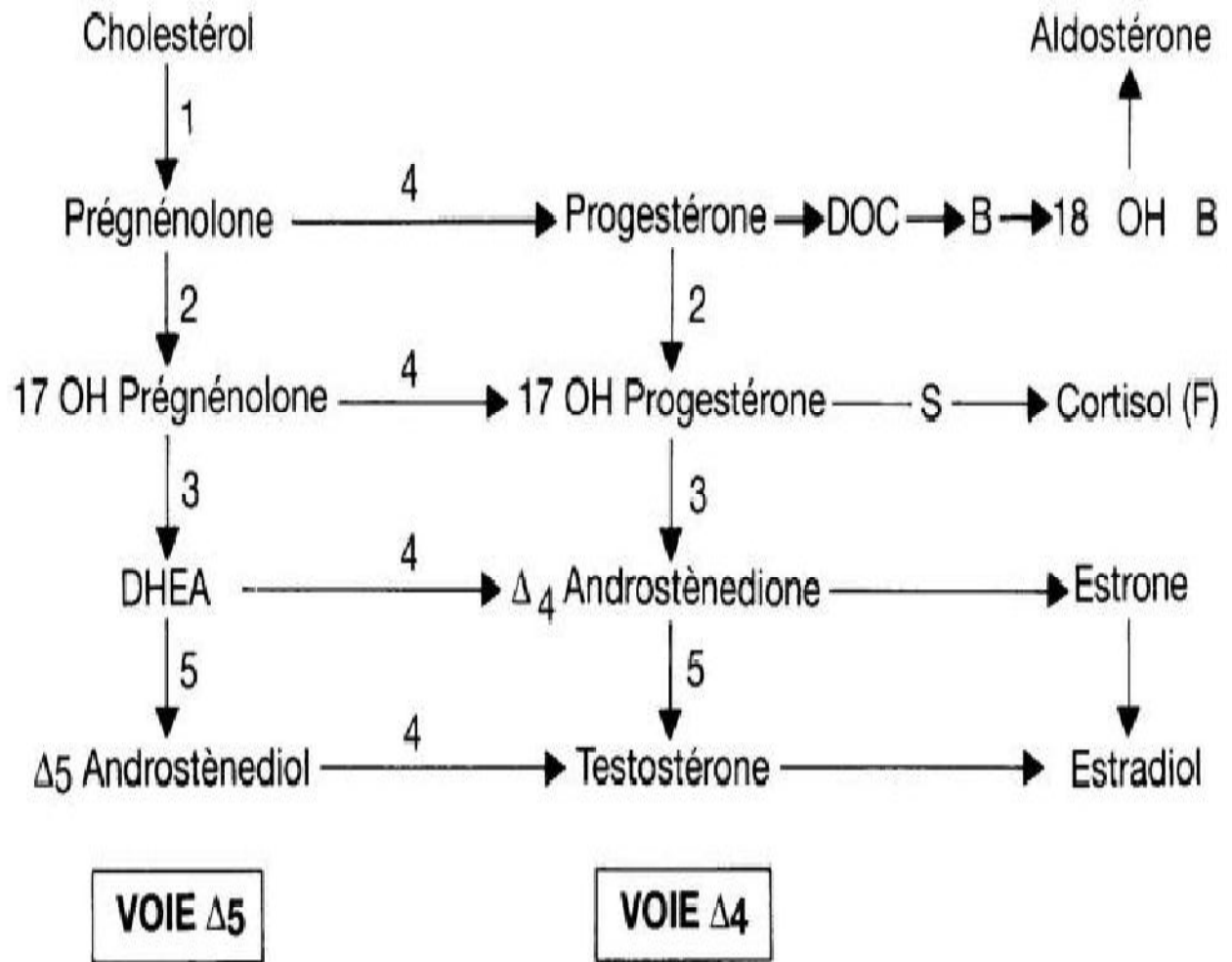


FIG.4 : Biosynthèse des androgènes.

1 : 20-22-desmolase

2 : 17 α -hydroxylase

3 : 17-20-desmolase

4 : 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase

5 : 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase

DHEA : déhydroépiandrostérone

DOC : désoxycorticostérone

B : cortisostérone

S : 11-désoxycortisol

**b. Déficit en 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase et 4- 5-
isomérase (syndrome de Bongiovanni) : [27]**

Ce déficit, également rare, atteint lui aussi la fonction surrénalienne et testiculaire.

Seule la voie de biosynthèse de la DHEA est possible (voie 5).

Complet, il est responsable d'un syndrome de perte de sel souvent mortel.

Incomplet, si l'opothérapie est débutée très tôt, il peut être compatible avec la survie.

Sur le plan génital, il est responsable d'une ambiguïté majeure, la DHEA n'exerçant pas d'activité androgénique significative.

c. Déficit en 17 α -hydroxylase et/ou 17-20-desmolase : [28]

Il semble que le bloc porte en général sur les deux activités enzymatiques Catalysées par un cytochrome P450 commun.

En fait, il est difficile de faire la différence entre un déficit isolé en 17 α -hydroxylase (qui transforme la prégnénolone en 17-hydroxyprégnénolone [17OHP5] et la progestérone [P4] en 17- hydroxyprogestérone [17OHP4]) et un déficit couplé à la 17-20 desmolase (qui catalyse l'étape biochimique immédiatement suivante : 17OHP5 DHA et 17OHP4 4-androstènedione).

En revanche, 14 cas de déficits isolés en 17-20-desmolase ont été décrits depuis Zachman qui rapportait le cas princeps, dont 12 cas masculins.

Le gène du cytochrome P450 est situé sur le chromosome 10. Des études de biochimie moléculaire montrent que les déficits sont en rapport avec différentes mutations ponctuelles [28].

d. Déficit en 17 α -hydroxylase :

Le premier cas a été décrit chez la fille par Biglieri [29] et chez le garçon par New [30], en 1970. Depuis, 120 cas ont été rapportés dont 65 chez le garçon.

Le bloc, dérivant le métabolisme vers la voie des minéralocorticoïdes, est responsable d'une production élevée de désoxycorticostérone (DOC) et d'une hypertension avec hypokaliémie et alcalose métabolique.

La sécrétion d'aldostérone est souvent effondrée, peut-être par rétrocontrôle du système rénine angiotensine, la rénine étant freinée du fait de l'hyperminéralocorticisme.

L'ambiguïté sexuelle est de degré variable allant du phénotype féminin (vagin borgne, impubérisme) à un phénotype masculin presque normal.

Le diagnostic est donc fait souvent après la puberté devant une virilisation très incomplète (gynécomastie, peu de pilosité). L'HTA permet parfois de faire le diagnostic.

Elle est de sévérité variable et sans corrélation avec l'hypogonadisme.

Sur le plan biologique, il existe une élévation de la corticostérone, de la DOC, de la 18-hydroxy- DOC et de la 18-hydroxycorticostérone.

La prégnénolone et la progestérone sont élevées et stimulables par l'ACTH et l'hCG, alors que la testostérone et le cortisol restent bas. A la puberté, FSH et LH s'élèvent, témoins de l'insuffisance testiculaire.

Les hétérozygotes peuvent être dépistés par la pratique du test au Synacthène® qui élève la DOC et la 18-hydroxy- DOC et le rapport 18-hydroxy-DOC sur aldostérone.

Dans deux séries récentes (Winter et coll., Rohmer et coll.) rapportant des déficits en 17 α -hydroxylase, l'élévation de la 17-hydroxyprogestérone chez des sujets mâles hétérozygotes plaide pour un déficit partiel en 17-20-desmolase testiculaire chez ces sujets, ce qui montre l'hétérogénéité de ce syndrome et la diversité du degré et de la localisation des blocs enzymatiques.

e. Déficit en 17-20-desmolase :

La voie de la biosynthèse du cortisol est respectée, il n'y a donc pas d'insuffisance surrénale.

La production de DHEA et/ou de 4-androstènedione et de testostérone est seule atteinte.

Ce bloc est responsable d'une insuffisance gonadique plus ou moins complète.

L'âge du diagnostic est fonction de l'importance du bloc. Il existe une augmentation de la progestérone, de la 17-hydroxyprogestérone et de la 17-hydroxyprégnénone. Après la puberté, les taux de LH et de FSH s'élèvent.

f. Déficit en 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase : [31], [32], [33]

Ce bloc empêche la transformation de Δ 4-androstènedione en testostérone mais aussi de l'estrone (E1) en estradiol (E2) et est uniquement testiculaire. Il ne met donc pas en jeu le pronostic vital.

Le diagnostic n'est fait qu'à la puberté chez un enfant déclaré de sexe féminin qui subit alors une virilisation avec développement d'un hirsutisme, d'une hypertrophie clitoridienne (**fig. 5**) et, dans la moitié des cas, d'une gynécomastie.

Les organes génitaux internes sont masculins. Le taux d'androstènedione est très élevé, la testostérone, basse avant la puberté, s'élève un peu après par conversion périphérique de la $\Delta 4$, le développement mammaire provient de l'E1 et de la conversion périphérique d'E1 en E2.

L'élévation de la $\Delta 4$ n'est pas freinable par les glucocorticoïdes. Le rapport 4/T s'élève sous hCG.

Le déficit serait transmis de manière autosomique récessive, une série récente rapportant l'association dans une même famille de cas féminins et masculins [34].

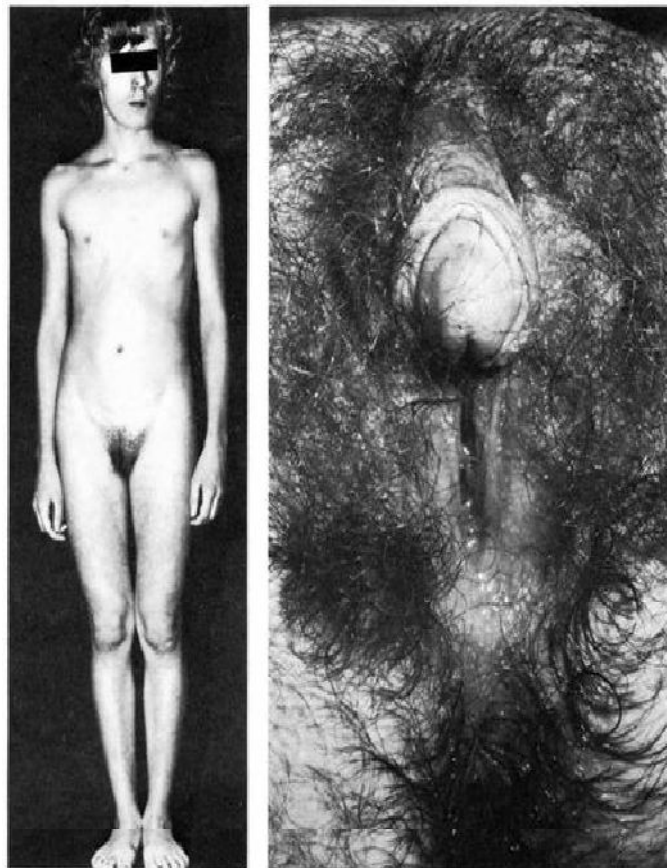


Fig. 5: Ambiguïté des organes génitaux externes par déficit en 17- β - hydroxystéroïde déshydrogénase :

C. Insensibilités aux androgènes : [14]

a. Mécanisme d'action des androgènes :

Ces désordres de la différenciation sexuelle sont caractérisés par le contraste, chez des sujets dont le caryotype est XY, entre une sécrétion de testostérone normale et des tissus cibles dont la sensibilité à cette hormone est très diminuée voire abolie.

La testostérone (T), principal androgène sécrété par les testicules, pénètre dans les cellules par diffusion passive. Dans la plupart des tissus cibles, la première étape de son action est la transformation, par une 5α -réductase (5α -R) microsomiale, en son métabolite 5α -réduit, la dihydrotestostérone (DHT) (**fig.4**).

La DHT a pour le récepteur des androgènes (RA) une affinité légèrement supérieure à celle de la testostérone et la dissociation du complexe est plus lente. Le RA est une protéine soluble appartenant à la superfamille, récemment définie, des récepteurs nucléaires.

Toutefois, certains tissus cibles sont dépourvus de 5α -R : dans ce cas, c'est la testostérone elle-même qui se lie au RA et provoque l'activation de la transcription des gènes cibles.

Toute anomalie du RA ou de la 5α -R va donc entraîner un trouble de la réceptivité des tissus cibles.

L'étude de ces pathologies a permis de progresser dans la compréhension du mécanisme d'action des androgènes au niveau des tissus cibles et a largement bénéficié des progrès récents de la biologie moléculaire. Ces progrès ont permis une classification sur des critères biochimiques de syndromes jusqu'alors seulement connus par leurs caractères cliniques.

On distingue actuellement :

- l'insensibilité complète aux androgènes, réalisant un phénotype féminin, due le plus souvent à une anomalie du récepteur ;
- les insensibilités partielles aux androgènes soit par une anomalie du récepteur, soit par une anomalie de la 5 α -R et réalisant des tableaux extrêmement variables de pseudo-hermaphrodismes.

b. Insensibilité complète aux androgènes (ICA) :

Dans sa forme complète, l'insensibilité aux androgènes est responsable d'une différenciation sexuelle dans le sens féminin, sans aucune virilisation ni pendant l'embryogenèse, ni à la puberté.

La terminologie classique de « testicule féminisant » [35] doit aujourd'hui être abandonnée puisqu'on sait maintenant que le testicule n'est en rien responsable de l'absence de masculinisation chez ces malades.

i. Clinique :

Le phénotype est féminin à la naissance et ces enfants sont élevés en filles sans ambiguïté.

Parfois, les gonades sont découvertes en position inguinale lors d'une cure de hernie.

Le développement pubertaire s'effectue sur un mode féminin, avec un développement mammaire harmonieux.

Le diagnostic est fait le plus souvent après la puberté, au cours de l'exploration d'une aménorrhée primaire, devant une absence complète de pilosité pubienne ou axillaire, un vagin court et borgne, sans Col utérin visible ni

utérus perçu au TR. Les gonades sont habituellement intra abdominales mais peuvent être inguinales.

A la fin du développement pubertaire, il faut pratiquer une gonadectomie, en raison du risque de gonadoblastome. La laparotomie révèle des résidus wolffiens peu développés et l'absence de dérivés müllériens, l'AMH ayant été normalement sécrétée pendant la vie embryonnaire.

Un traitement séquentiel oestroprogestatif est alors institué afin d'éviter les bouffées de chaleur et les signes de déprivation estrogénique au niveau des organes génitaux.

L'étude anatomopathologique des testicules montre une hyperplasie, parfois adénomateuse, des cellules de Leydig, des cellules de Sertoli et quelquefois des spermatogonies.

ii. Biologie :

Le tableau est caractéristique [36].

La testostérone plasmatique très élevée, à des taux souvent supérieurs à celui des hommes normaux, est associée à une LH également très élevée, atteignant les taux observés au cours des dysgénésies gonadiques, du fait de l'incapacité pour la testostérone d'effectuer un rétrocontrôle négatif.

Cette association signe le syndrome de résistance aux androgènes.

La FSH en revanche est normale soit parce qu'elle est contrôlée par l'inhibine qui serait normale, soit parce que l'estradiol circulant exercerait un rétrocontrôle négatif différent sur LH et sur FSH.

L'œstradiol en effet, provenant de l'aromatisation de la testostérone, est souvent élevé également. La TeBG est élevée, reflétant à la fois la résistance aux androgènes et l'hyperestrogénie (la synthèse de la TeBG est normalement stimulée par les estrogènes et inhibée par les androgènes).

Le rapport T/DHT est abaissé par rapport à celui d'un sujet normal (20 contre 10 chez un sujet normal).

L'étude de la 5α -R cutanée a permis d'éliminer la responsabilité d'une anomalie de la 5α -R dans cette pathologie.

En effet, la 5α -R mesurée soit sur des homogénats de peau génitale, soit sur des fibroblastes de peau génitale en culture, est normale, ce qui confirme, en outre, que cette enzyme n'est pas androgénodépendante dans ce territoire. Par contre, dans la peau pubienne, la 5α -R est indosable, puisqu'elle est androgénodépendante dans ce territoire de différenciation sexuelle secondaire[37].

L'élimination urinaire du glucuronide de 5α -androstane- 3α , 17β -diol, principal métabolite de la DHT, est diminuée, reflétant cette baisse de la 5α -R.

iii. Etude du récepteur des androgènes (RA) :

Ce sont les études du RA dans les fibroblastes de peau génitale qui ont permis de mieux comprendre la physiopathologie des ICA.

❖ Etudes biochimiques [38] :

La capacité pour le RA de lier les androgènes a été étudiée par des incubations de fibroblastes de peau génitale en culture en présence de DHT (ou d'un analogue synthétique, la méthyltriénolone) tritiée.

Ces études de la liaison (« binding ») ont été jusqu'à ces dernières années la seule approche possible du récepteur.

Elles permettent de déterminer la concentration en sites de liaison (capacité de liaison) et l'affinité du récepteur pour son ligand.

Elles ne donnent aucun renseignement sur la présence ou non d'une protéine anormale qui aurait perdu sa capacité de liaison.

Chez la plupart des malades atteints d'ICA, la capacité de liaison est indosable permettant de conclure, sinon à l'absence de récepteur, du moins à l'absence de récepteur fonctionnel (ICA, Rc-). Ceci a permis de confirmer que cette étape de liaison de l'hormone au récepteur était une étape indispensable à l'action hormonale et que l'absence de liaison était responsable de l'ICA.

Toutefois, environ 30% des malades atteints d'ICA ont un RA dont la capacité de liaison est normale ou un peu diminuée (ICA, Rc+).

Ceci démontre que si la liaison de l'hormone au récepteur est une étape indispensable, elle n'est pas suffisante :

Différentes anomalies qualitatives ont été mises en évidence (thermolabilité augmentée et instabilité accrue, régulation anormale, modification de l'affinité, anomalies du transfert nucléaire, modification du point isoélectrique). Si aucune de ces études ne permet de déterminer l'anomalie du RA, elles permettent d'affirmer que la capacité de liaison ne suffit pas à définir la fonction du récepteur.

❖ **Apport de la biologie moléculaire :**

- Structure et fonctions du récepteur des androgènes :

Depuis le clonage, en 1988, du gène du RA, des études plus précises ont pu porter sur la structure du récepteur.

C'est une protéine de 919 acides aminés dont la séquence, comme celle de tous les récepteurs d'hormones stéroïdes, a pu être divisée en domaines fonctionnels distincts qui vont de l'extrémité N- terminale à l'extrémité C-terminale [39] : un domaine A/B, un domaine C responsable de la liaison à l'ADN et contenant deux « doigts à zinc », un domaine D, très court, comportant le signal principal de localisation nucléaire, un domaine E/F qui porte le domaine de liaison à l'hormone (**fig. 6**).

Le gène du RA a été cloné. Il comporte huit exons : l'exon 1 code pour le domaine A/B, les exons 2 et 3 codent chacun pour un des « doigts à zinc », les exons 4 à 8 pour les domaines D et E/F.

La connaissance de cette structure a permis l'amplification par PCR de chaque exon et donc d'étudier la structure du Gène chez les malades atteints d'ICA.

- Anomalies du récepteur chez les malades atteints d'ICA (**fig.6**) [40,41,42]
- Insensibilités complètes avec « absence » de récepteur :
 - Délétion complète du gène : bien que 2 cas aient été rapportés, ce type d'anomalie semble rare.

- Les Mutations ponctuelles : c'est actuellement le type d'anomalie le plus fréquemment retrouvé. A ce jour, 10 mutations différentes ont été décrites dans le domaine de liaison à l'hormone.

Certaines de ces mutations aboutissent à la formation d'un codon stop et à la synthèse d'un récepteur tronqué et donc incapable de lier l'hormone.

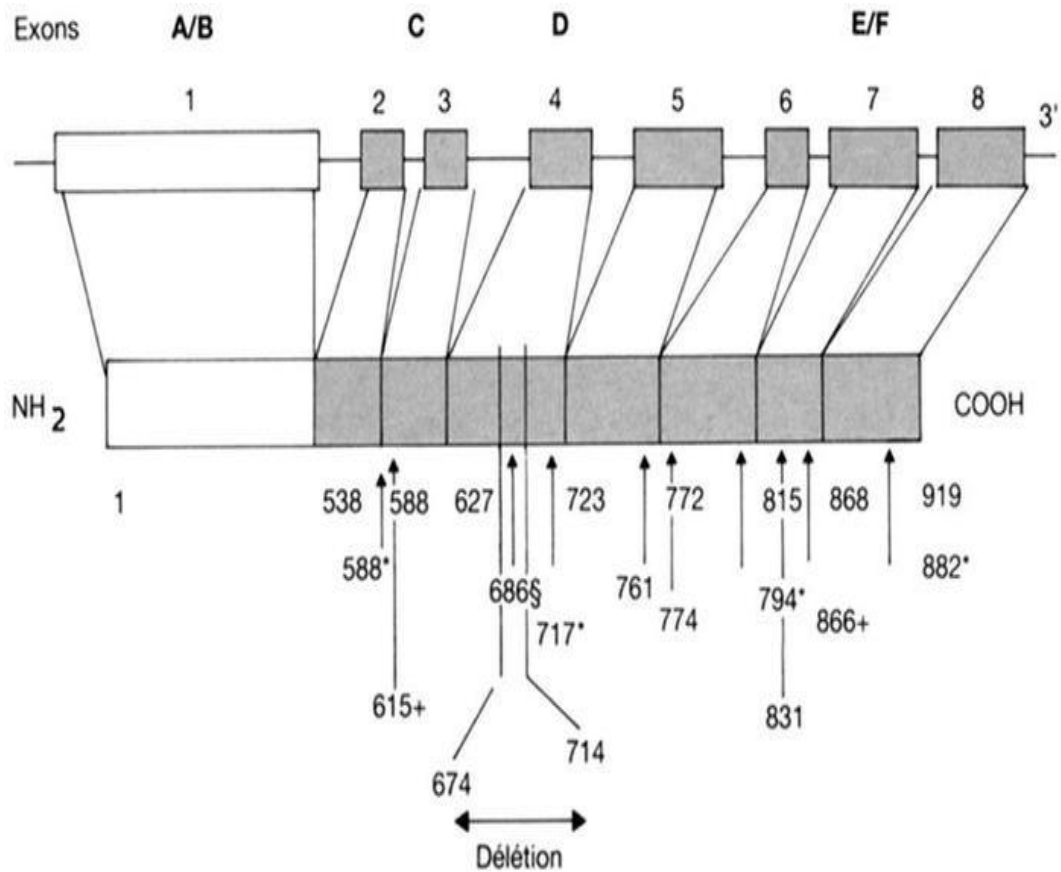
Mais il faut noter que le simple remplacement d'un acide aminé par un autre suffit dans d'autres cas à supprimer totalement la capacité de liaison du récepteur et donc à provoquer l'ICA.

L'analyse d'un grand nombre de malades devrait permettre de faire une cartographie précise du RA et de localiser les acides aminés indispensables à la liaison des androgènes.

- Insensibilités complètes « avec » récepteur, deux types d'anomalies ont été jusqu'à présent décrites :

- une mutation ponctuelle dans le deuxième « doigt à zinc » du domaine de liaison à l'ADN ;
- une mutation ponctuelle dans le domaine de liaison à l'hormone.

Cette mutation n'abolit pas la liaison à l'hormone mais en modifie la spécificité. Par contre, elle abolit complètement la fonction du récepteur en altérant soit la fonction d'activation de la transcription elle-même, soit la dimérisation, soit une autre fonction indispensable à l'action du récepteur et non encore identifiée.



+ Liaison conservée

§ Liaison conservée mais anomalie qualitative

* Codon "stop" : récepteur tronqué ne liant plus les androgènes

Fig. 6 : Récepteur des androgènes et mutations impliquées dans les insensibilités

c. Insensibilités partielles aux androgènes (IPA) : [41,14]

i. Par anomalie du récepteur :

Chez ces patients, l'anomalie fonctionnelle du RA est sans doute plus limitée que précédemment.

Cliniquement, elles réalisent un large éventail d'anomalies depuis l'absence presque complète jusqu'à l'accomplissement quasi total de la virilisation.

C'est ainsi qu'on a pu expliquer divers syndromes, antérieurement décrits pour leurs caractères cliniques et qui vont du phénotype le plus féminin jusqu'au plus masculin :

- Le syndrome décrit par Lubs [43], où l'atteinte chez les 5 membres d'une même famille différait du syndrome complet par un développement partiel des dérivés wolffiens, une fusion scrotale elle aussi partielle, l'existence d'une pilosité pubienne et axillaire et d'un squelette de type masculin
- Le syndrome de Gilbert-Dreyfus, Sebaoun, Belaisch [44] où les sujets ont des dérivés wolffiens incomplètement développés, une petite verge hypospade, un comportement masculin, une gynécomastie
- Plus proche du phénotype masculin est le syndrome de Reifenstein [45] avec hypospadias, scrotum bifide, gynécomastie
- Dans la forme décrite par Rosewaters [46], l'apparence est masculine avec des organes génitaux externes et internes, normaux. Mais ces sujets présentent une gynécomastie et une stérilité ;

- Des études récentes ont tenté d'impliquer une insensibilité aux androgènes partielle (ou localisée), dans des azoospermies ou oligospermies sévères. Un tel mécanisme serait retrouvé dans 40% des cas de stérilités sécrétoires pour certains, il est toutefois contesté par d'autres.

Biologiquement, on retrouve, chez les sujets atteints d'IPA, le profil observé dans les ICA : testostérone et LH plasmatique élevées et non freinables, FSH normale, augmentation des taux de production de la testostérone, de l'estrone et de l'estradiol.

La 5α -R comme dans les ICA est normale dans la peau génitale.

Par contre, dans la peau pubienne où elle est androgéno-dépendante, elle est extrêmement variable reflétant le degré d'insensibilité. Il en est de même de l'élimination urinaire du glucuronide de 5α -androstane- 3α , 17β -diol.

L'étude de la capacité de liaison et de l'affinité du RA est, chez ces malades, très décevante. Les taux peuvent être diminués (on a parlé d'anomalies quantitatives) ou normaux, et le même éventail d'anomalies qualitatives que dans les ICA a pu être décrit. Mais il faut noter surtout qu'il n'existe pas de corrélation entre la capacité de liaison du RA mesurée dans les fibroblastes de peau génitale et le degré de masculinisation clinique. Ceci suggère qu'outre le RA, d'autres gènes interviennent dans la différenciation sexuelle phénotypique.

La biologie moléculaire n'a pas encore apporté de renseignements supplémentaires, étant donné le faible nombre de malades de ce type étudiés jusqu'à maintenant.

Dans un cas, a été décrite l'association d'une mutation ponctuelle dans le domaine de liaison de l'hormone à une délétion partielle d'un domaine homopolymérique riche en glutamine.

La résistance périphérique aux androgènes, quel qu'en soit le mécanisme intime, est donc responsable du défaut de virilisation, empêche le rétrocontrôle hypothalamique par les stéroïdes et entraîne des taux plasmatiques élevés de LH et de testostérone.

La gynécomastie est le résultat de l'effet conjugué de la résistance aux androgènes et de l'imprégnation excessive par les estrogènes. La stérilité est le trait le plus constant de ce syndrome, elle est d'origine à la fois sécrétoire et excrétoire.

ii. Insensibilité partielle par déficit en 5 α -réductase :[47]

Ce type de pseudo-hermaphroditisme est aussi familial, mais transmis sur le mode autosomique récessif. Il ressemble à la naissance aux formes les plus profondes d'IPA par anomalie du récepteur mais est très caractéristique par la distorsion entre le développement normal masculin des dérivés wolffiens (épididymes, déférents, vésicules séminales) et la différenciation féminine des organes génitaux externes.

L'enfant présente à la naissance un hypospadias sévère, avec abouchement urétral périnéoscrotal, distinct de l'orifice vaginal ; il est généralement déclaré féminin.

A la puberté, survient une virilisation partielle avec développement du phallus, qui peut devenir fonctionnel, apparition d'une pilosité pubienne et axillaire qui reste rare, des modifications de la voix et de la musculature et d'un comportement masculin.

Il n'y a jamais de gynécomastie. Les dosages plasmatiques sont normaux : tant la testostérone, qui permet d'éliminer un défaut de biosynthèse testiculaire, que l'estradiol et la FSH. La LH est normale ou un peu augmentée.

Le taux de dihydrotestérone plasmatique est à la limite inférieure de la normale.

❖ **Physiopathologie :**

- Etudes biochimiques : deux types d'étude ont montré qu'il s'agissait, dans cette forme de pseudo-hermaphrodisme incomplet, d'un déficit de la 5 α -réduction périphérique de la testostérone.

Imperato-McGinley par des perfusions In vivo de testostérone marquée montre que le pourcentage de 5 α -réduction de la testostérone représente le 1/6 de la 5 α -réduction des sujets normaux [47].

Wilson, dans des expériences in vitro, incube des fibroblastes en culture provenant de peau périnéale de ces sujets, avec de la testostérone radioactive et trouve une absence quasi totale de 5 α -réduction [48]. Selon les cas, il s'agit :

- d'une diminution de l'affinité de l'enzyme pour la testostérone, cette perte d'affinité s'exprimant essentiellement à pH 5, pH préférentiel de l'activité enzymatique dans les cellules des organes génitaux avec conservation de l'activité à pH 7, elle, ubiquitaire ;

- d'une enzyme « instable » excessivement sensible à la température ou aux inhibiteurs protéiques, avec diminution de l'affinité pour son cofacteur le NADPH ;
- dans certains cas, les deux anomalies de la 5 α -réductase sont retrouvées. Le RA par contre est normal chez ces malades.

En pratique, le diagnostic repose sur :

- Le chiffre élevé du rapport des taux plasmatiques de testostérone/dihydrotestérone (T/DHT) : normalement égal à 10, il est de 40 chez ces patients et peut s'élever à 100 après stimulation par l'hCG, qui élève la testostérone sans augmenter le taux de dihydrotestostérone ;
- Le taux bas d'élimination urinaire du 3 α -androstanediol ;
- La mesure de la capacité cutanée 5 α -réductasique est effondrée dans la peau génitale. Dans la peau pubienne elle peut être soit effondrée soit normale car induite à la puberté par les androgènes ;
- L'administration de testostérone radioactive par voie percutanée et/ou intraveineuse, et étude des métabolites urinaires qui montre une baisse considérable du rapport des métabolites 5 α /5 β .

En fait, si le diagnostic est relativement facile à faire en période post-pubertaire, sur le tableau clinique très évocateur et l'augmentation majeure du rapport T/DHT plasmatique, il est souvent difficile chez le nouveau-né où ces dosages ne sont pas aussi démonstratifs.

Or il est important, à ce stade, de faire la différence entre anomalie du récepteur et déficit en 5α -R car l'orientation du sexe en sera modifiée.

Le dosage direct de la 5α -R dans la peau génitale reste le meilleur index mais il n'est pas toujours possible. Imperato-McGinley propose la mesure des tétrahydrodérivés du cortisol (5α et 5β). En effet, il a été démontré que la même 5α -R agissait sur le cortisol et la testostérone.

Le rapport $5\beta/5\alpha$ est très élevé chez les enfants atteints de déficit en 5α -R.

- Implication du déficit de la 5α -réductase sur la différenciation sexuelle: le développement des dérivés wolffiens et le défaut de différenciation masculine du sinus et du tubercule urogénital à la naissance chez les patients atteints de déficit en 5α -réductase sont respectivement les témoins de l'imprégnation par la seule testostérone pendant la vie embryonnaire, associée à un déficit en dihydrotestostérone.

Les signes dissociés de virilisation à la puberté permettent d'évoquer une action plus particulière de la testostérone :

Développement musculaire, croissance de la verge et du scrotum, modification de la voix qui surviennent chez ces sujets, tandis que sont absents les événements dépendants de la dihydrotestostérone :

Le développement de la prostate, la survenue de séborrhée, acné, pilosité faciale, golfes frontaux.

L'absence de gynécomastie est expliquée par les taux masculins normaux d'estrogènes plasmatiques et l'imprégnation normale par la testostérone agissant sur un récepteur normal.

L'aspect diphasique dans le temps de la différenciation sexuelle des organes génitaux externes chez ces sujets a soulevé plusieurs hypothèses :

- Modification du récepteur dont l'affinité pour la testostérone augmenterait avec l'âge ;
- Différence des durées de stimulation androgénique, la testostérone pouvant induire sur plusieurs années, à l'âge pubertaire, la virilisation des organes génitaux externes qu'elle n'a pu réaliser en 9 mois de vie foetale ;
- Une dernière hypothèse a été proposée par Hodgins [49] : l'affinité du récepteur des androgènes pour les stéroïdes est par ordre croissant : dihydroprogestérone (DHP) < progestérone (P) < testostérone < dihydrotestostérone. Chez le fœtus normal, qui possède une 5 α -réductase, le seul inhibiteur compétitif vis-à-vis de la dihydrotestostérone est la dihydroprogestérone, pour laquelle le récepteur a une faible affinité. Chez le fœtus présentant un déficit en 5 α -réductase, les compétiteurs pour la liaison au récepteur des androgènes sont la testostérone et la progestérone.
- L'affinité du récepteur pour les deux stéroïdes est proche et la progestérone se trouve en excès pendant toute la période foetale. Un tel facteur d'inhibition compétitive n'existe plus à la puberté.
- Apport de la biologie moléculaire : un premier gène de la 5 α -R humaine a été cloné par Andersson en 1990. Des études de malades atteints de déficit en 5 α -R ont montré que, alors qu'il n'existe qu'un gène chez le rat, il en existe vraisemblablement deux chez l'homme [50].

Ce deuxième gène a été cloné récemment [51]. Celui-ci code pour une 5α -R de pH optimal 5. Une délétion de ce gène a été mise en évidence chez deux malades apparentés. Par contre, il n'a pas été trouvé d'anomalies importantes du gène chez 19 malades. Il est vraisemblable que, comme pour le RA, des mutations ponctuelles des différents domaines fonctionnels de l'enzyme seront mises en évidence.

D. Anomalie de l'AMH ou de la LH :

a. Syndrome des canaux de Müller persistants :

C'est une cause rare de pseudo-hermaphrodisme associant un phénotype masculin normal mais avec une cryptorchidie, à des résidus müllériens, un utérus et parfois des trompes. 142 patients ont été décrits jusqu'à présent.

Le pseudo-hermaphrodisme correspond donc à des sujets ayant un caryotype XY normal, des testicules qui ont sécrété une testostérone qui a permis une virilisation normale du sinus urogénital et des dérivés wolffiens mais chez lesquels l'AMH a été inefficace puisque les canaux de Müller se sont normalement développés.

Le diagnostic est habituellement fait à l'occasion d'une intervention sur cryptorchidie et/ou hernie inguinale.

Dans 90% des cas, les testicules sont en position inguinale et c'est lors de l'intervention que l'on découvre le testicule auquel est appendu un utérus avec ou sans trompes. En règle, un des testicules est palpé dans le creux inguinal et l'autre apparaît solidaire du premier lors de l'intervention chirurgicale.

Dans les autres cas, on parle de forme « féminine » : les testicules sont intra-abdominaux. L'histologie des testicules est normale.

Les sécrétions de testostérone, FSH et LH sont normales.

Les analyses récentes de biologie moléculaire conduites en particulier par l'équipe de Josso [52] ont permis de montrer que la cause de ce syndrome pouvait être, dans certains cas, une absence d'AMH immunoréactive et dans d'autres que l'AMH est détectée par des anticorps spécifiques dans le tissu testiculaire évoquant alors un trouble de la réceptivité.

Cependant, les récepteurs à l'AMH ne sont pas encore caractérisés, ne permettant pas de vérifier cette hypothèse. En revanche, dans le premier type de patients une anomalie génétique a été mise en évidence [53] :

Il s'agit d'une mutation dans l'exon 5 du gène de l'AMH donnant naissance à un codon stop. La protéine produite est plus courte de 178 acides aminés sur 835 totaux, du côté C-Terminale, et semble très labile dans le tissu testiculaire.

D'autres anomalies peuvent probablement aussi être en cause.

La transmission génétique de cette forme est autosomique récessive, ce qui est compatible avec la localisation du gène de l'AMH sur un autosome (chromosome 19). En revanche, les formes avec AMH détectable par immunocytochimie semblent répondre à une transmission liée au sexe, ce qui ferait évoquer une localisation du récepteur à l'AMH sur le chromosome X.

b. Agénésie des cellules de Leydig :

Le syndrome serait lié à une absence de sensibilité testiculaire à l'hCG maternelle [54, 55]. Il associe un morphotype féminin avec un vagin court et pas de dérivés müllériens dont l'absence prouve la sécrétion normale d'AMH. Les testicules sont en position inguinale.

Les dosages hormonaux montrent une testostérone effondrée et non stimulable par hCG, une LH élevée et une FSH normale.

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

Une observation [56] rapporte une réponse des testicules à la stimulation par hCG évoquant une LH endogène anormale.

Ces observations peuvent être expliquées par une production de LH anormale (dosable en RIA mais biologiquement inactive) ou par un trouble de la réceptivité à la LH.



Matériels et méthodes

Nous nous sommes limités dans cette étude au syndrome d'insensibilité aux androgènes.

Nous avons donc écarté de cette série tous les autres types d'hermaphrodisme masculin et féminin.

Notre étude est rétrospective portant sur 2 cas de testicule féminisant, colligés à la maternité « souissi-rabat » service M1, durant la période étalée entre 2010 et 2013.

Le but de ce travail est de mettre au point :

- Les difficultés du diagnostic
- la prise en charge thérapeutique
- et de rappeler l'approche juridique devant ces cas d'hermaphrodisme.

1. Observation n° 1 :

Il s'agit d'une patiente âgée de 18 ans, suivie pour rhumatisme articulaire aigu sous *benzathine-benzylpénicilline*, qui consulte pour aménorrhée primaire; À l'interrogatoire la patiente rapporte que sa puberté s'est déroulée normalement dès l'âge de 13 ans avec un développement mammaire ralenti et un morphotype féminin harmonieux, elle rapporte aussi qu'il n'existe aucun cas d'aménorrhée primaire dans sa famille.

L'examen clinique trouve une patiente en bon état général qui pèse 45kg pour 148 cm; à l'inspection trouve des organes génitaux externes féminins d'aspect normal, un clitoris normal et un vagin peu profond; la palpation trouve deux formations inguinales bilatérales de 2cm de grand axe fermes et sensibles correspondants aux testicules; le toucher rectal n'a pas trouvé d'utérus palpable; l'examen sénologique trouve des seins stade 2 de Tanner (voir tableau 1 p76: ; l'examen cutanéomuqueux trouve une pilosité pubienne rare et absente en axillaire (fig. 1-2-3).



Fig. 1 : seins : « stade 2 de Tanner »



Fig.2 : aisselle axillaire glabre

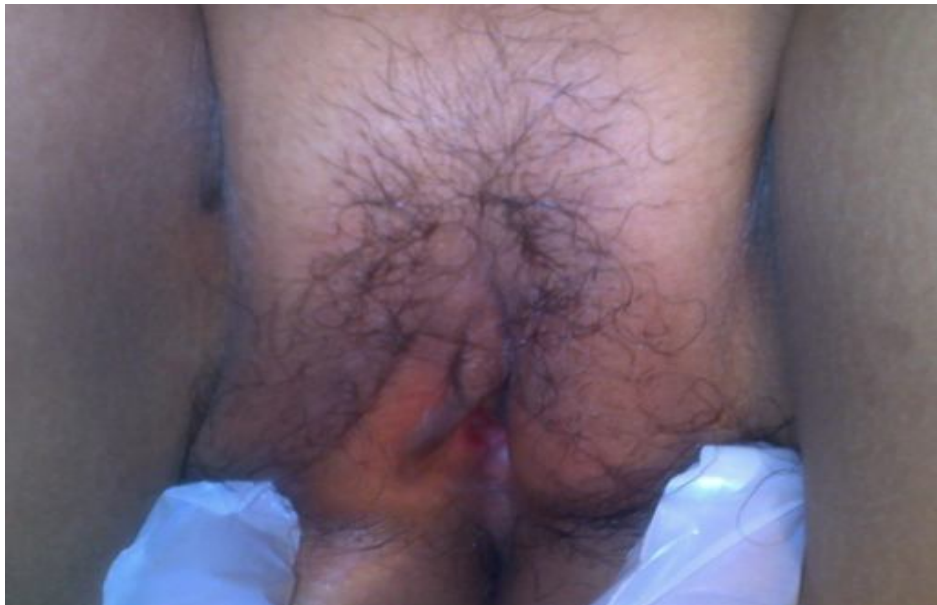


Fig. 3 : OGE de type féminin avec pilosité rare

L'échographie pelvienne révèle la présence de deux formations inguinales ovalaires de contour régulier bien limitées discrètement hypoéchogènes rappelant l'échostructure testiculaire situées sur le trajet du canal inguinal mesurant respectivement 21,5mm sur 9,4 mm et 20mm sur 9,5mm, l'utérus est non visualisé; la tomodensitométrie pelvienne objective l'absence de structure utéro-ovarienne avec présence au niveau inguinale droit une structure tissulaire ovaire de 26 sur 14 mm évoquant un testicule (fig. 4).

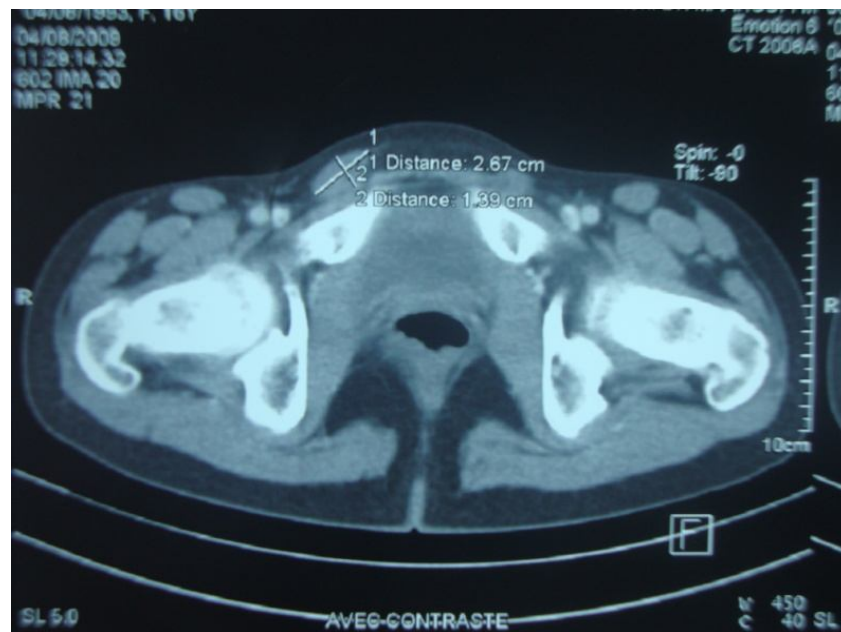


Fig. 4: TDM confirmant l'absence de l'utérus et la présence des testicules en position ectopique

Le bilan hormonal a montré une FSH à 3,64 mUI/ml, une LH à 5,58 mUI/ml et la 17 bêta-œstradiol à 23pg/ml, la testostérone à 5,68 ng/ml; le caryotype est 46XY.

La patiente a bénéficié d'une orchidectomie bilatérale; L'examen anatomopathologique confirme la structure testiculaire des pièces de gonadectomie et elle a été mise sous traitement oestroprogestatif.

2) Observation n° 2:

Patiente âgée de 21 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, qui consulte pour aménorrhée primaire. Troisième d'une fratrie de quatre, aucune de ses trois sœurs n'a présenté une aménorrhée.

La patiente rapporte que sa puberté s'est manifestée dès l'âge de 14 ans avec un développement important d'une pilosité pubienne et axillaire, sans développement des seins.

À l'examen physique, la patiente mesure 173 cm pour un poids de 62 kg ; sa voix est masculine. À l'inspection, on note un morphotype masculin avec un hirsutisme; les seins sont absents (fig 5,6).



Fig. 5 : morphotype masculin



Fig. 6: signes d'hirsutisme

L'examen gynécologique montre des organes génitaux externes de type féminin avec une hypertrophie du clitoris, des grandes et petites lèvres normales, un vagin perméable qui fait 5 cm de profondeur et dont l'examen au spéculum retrouve un vagin borgne sans col utérin (fig 7).



Fig. 7 : hypertrophie du clitoris

Au toucher vaginal, le vagin est cupuliforme ; sans col utérin ni utérus. Le reste de l'examen somatique est normal en dehors de la présence de deux masses inguinales fermes et sensibles mesurant 3 cm (fig 8).



Fig 8 : 2 masses inguinales bilatérales et symétriques correspondant aux testicules

L'échographie pelvienne a confirmé l'absence d'utérus et d'ovaires (Fig. 10) et localise les testicules en position inguinale mesurant 36/18 mm à droite et 35/18mm à gauche avec présence d'un corps caverneux rappelant une verge (fig9).



Fig. 9 : aspect échographique des testicules inguinaux et du corps caverneux.

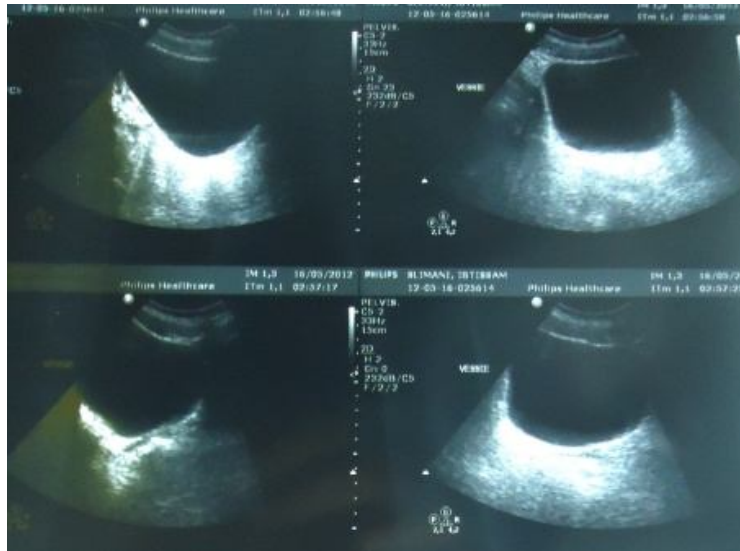


Fig 10 : aspect échographique confirmant l'agénésie utérine et ovarienne.

Le bilan hormonal a montré : FSH à 6,8 m UI/ml, LH à 21,3 mUI/ml, œstradiol à 44 pg/ml et un taux de testostéronémie élevé à 3,31 ng/ml FSH à 19,39 mUI/ml, LH à 20,49, œstradiol à 42 pg/ml, alpha hydroxiprogésterone à 9,69 nmol/l.

L'examen génétique a montré une formule chromosomique de type 46 XY (fig 11).

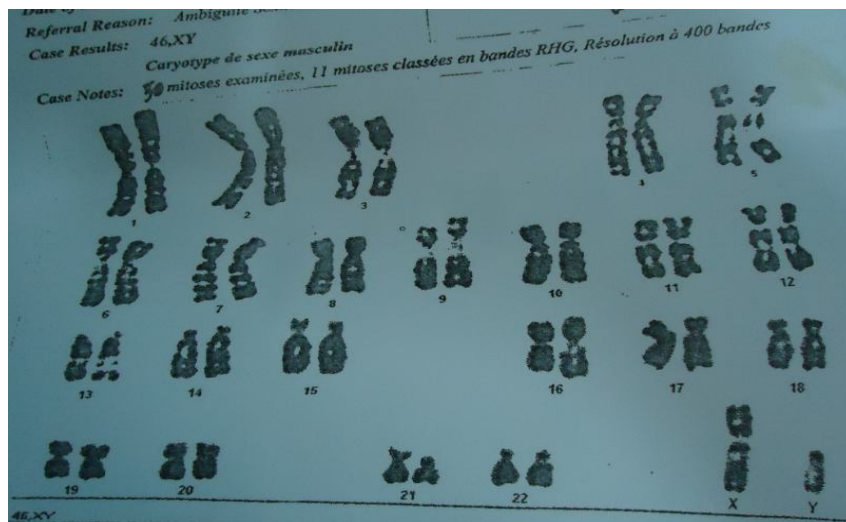


Fig. 11 : caryotype 46 XY

La biopsie a confirmé la présence de tissu testiculaire (fig 12).



Fig 12 : biopsie testiculaire

La patiente a bénéficié d'une exérèse des gonades (fig 13) avec pénictomie (fig14) et nymphoplastie, suivies d'un traitement substitutif oestroprogestatif et d'une prise en charge psychologique. L'examen histologique des testicules a retrouvé un tissu testiculaire.



**Fig. 13 : testicules inguinaux bilatéraux
et symétriques**



Fig 14 : dissection pour pénictomie

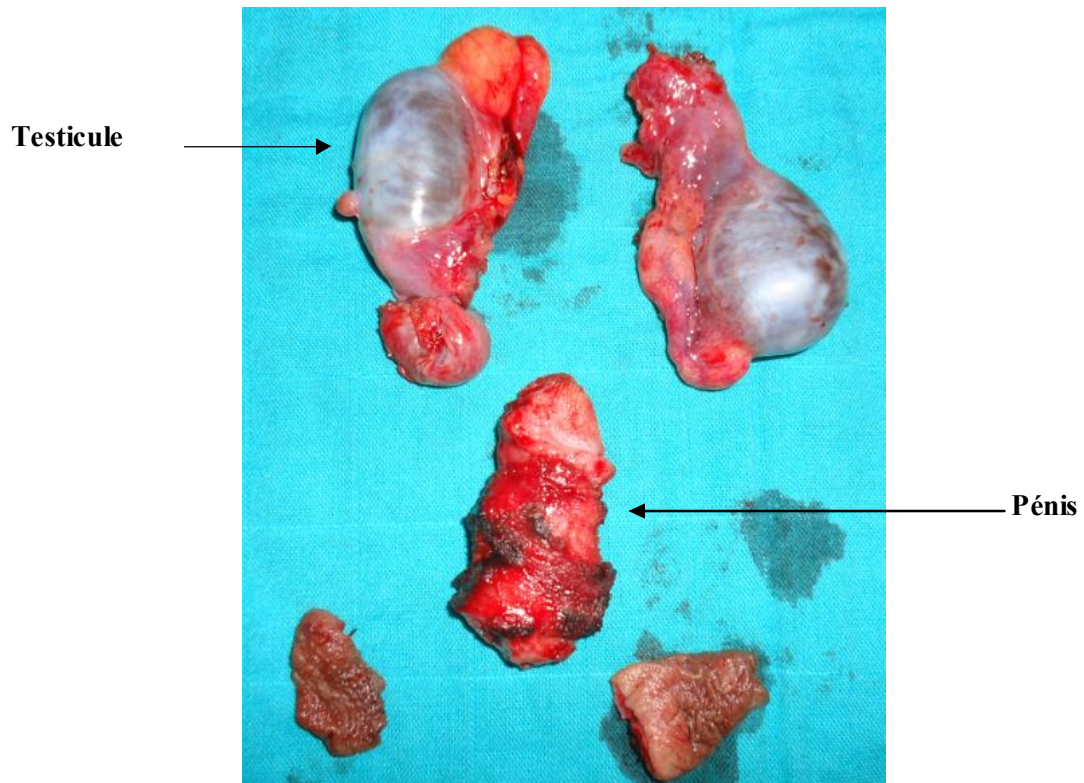


Fig. 15 : pièce opératoire (testicules inguinaux et pièce de pénictomie)

Stade	Organes génitaux externe de l'homme	Pilosité faciale de l'homme	Pilosité pubienne de l'homme	Pilosité axillaire	Pilosité pubienne de la femme	Développement mammaire	
1		0					Enfance
2		+					
3		++					Puberté
4		+++					
		++++					Âge adulte

Tableau 1 : Classification de Tanner

3) Résultats :

Le tableau n°2 résume les données cliniques, paracliniques, et thérapeutiques de nos patientes.

	Age de la patiente	Diagnostic clinique				Diagnostic paraclinique		Traitement
		Age de découverte	durée d'aménorrhée / âge de 16ans	Les caractères sexuels secondaires	Signes de virilisation	Imagerie	BG	
Obs. 1	18 ans	18 ans	2 ans	- Petite taille -seins peu développés tanner S2 - pilosité pubienne rare P1 -aisselles glabres	Pas de signes	Echo pelv+ TDM Pelv+	FSH↑ LH↑ T ↑ Caryotype XY	Orchidectomie bilatérale traitement oestroprogestatif
Obs. 2	21 ans	21 ans	5 ans	-pilosité pubienne et axillaire importante P4 -sein absent S1	-La voix masculine -la grande taille -hirsutisme -hypertrophie Clitoridienne	Echo Pelv+	FSH↑↑ LH↑↑ T↑ Caryotype XY	Gonadectomie Pénicomie Nymphoplastie Traitement oestroprogestatif pec psychologique

Tableau 2 : Données cliniques, paracliniques, et thérapeutiques de nos patientes



Discussion

Le syndrome d'insensibilité aux androgènes (SIA) est une maladie caractérisée par la résistance des tissus cibles à l'action des androgènes, ce qui empêche un développement physique et sexuel masculin normal chez un sujet 46 xy.

Le phénotype du SIA est variable mais la plupart des individus atteints se développent en tant que femme.

En fait le SIA a été d'abord appelé syndrome du testicule féminisant, car il se développe chez des femmes apparemment normales mais porteuses d'un caryotype mâle 46xy avec aménorrhée primaire et des organes génitaux internes à type de testicules intra abdominaux. [3]

Le syndrome du testicule féminisant est une maladie génique de transmission récessive liée à l'X avec un polymorphisme génique, biochimique et anatomo-clinique très varié [4].

Il traduit, habituellement un défaut de masculinisation des organes génitaux survenant durant la période de différenciation sexuelle embryonnaire.

1. Epidémiologie :

Le SIA est une maladie rare sa prévalence est estimée de 1/90000 à 1/100.000 individus.

Les données sur la prévalence du SIA complet indique que 1 sur 20000 à 64000 nouveau né mâles sont atteints [57], tandis que la prévalence du SIA partiel est inconnu.

Le rapport d'Orphanet le plus récent de novembre 2011 des maladies rares estime que la prévalence de l'AIS est de 13 sur 100.000 personnes [58].

Toutefois l'AIS reste une entité dont l'incidence est en fait très variable.

Ce syndrome constitue l'étiologie la plus fréquente du pseudohermaphrodisme masculin. Il est dû à un déficit d'action des androgènes au niveau des tissus cibles, lié au dysfonctionnement du récepteur des androgènes qui traduit une absence ou un déficit fonctionnel du récepteur cellulaire des androgènes ou un défaut qualitatif du récepteur, parfois il touche soit la transcription du gène, soit la liaison nucléaire du complexe stéroïde-récepteur [59]. Ce qui a comme conséquence un défaut de virilisation chez des sujets de caryotype masculin 46 XY.

Le diagnostic est souvent posé tardivement après la puberté devant une aménorrhée primaire.

Avant la puberté le diagnostic peut parfois être fait à l'occasion d'extraction chirurgicale et étude histologique des testicules après cure d'hernie inguinale.

Chez le nouveau-né, le diagnostic est fortement suspecté devant un caryotype 46 XY d'un bébé de morphotype féminin, le diagnostic prénatal est possible par le biais de l'échographie, le caryotype et le dosage de la testostéronémie [60].

2. Physiopathologie :

Le SIA comprend un caryotype masculin de type XY avec la présence de testicules sécrétant des androgènes et absence d'utérus, ainsi que des trompes et de la partie supérieure du vagin.

En effet, le testicule fœtal sécrète l'AMH et remplit ainsi sa fonction d'involution müllérienne.

En l'absence de sensibilité des tissus cibles à la testostérone les canaux de Wolff dégénèrent.

Les testicules sont présents et normalement différenciés, le taux des hormones androgènes est normal, mais les cellules cibles sont résistantes, en effet il est prouvé que l'anomalie principale du syndrome de testicule féminisant se situe au niveau des récepteurs cytosoliques de la dihydrotestostérone.

D'autres mécanismes peuvent être associés :

- L'élévation de la Te.B.G (testostérone binding-globuline) susceptible de gêner l'utilisation cellulaire de la testostérone.
- Un déficit en 5 alpha réductase a été accusé : cette enzyme transforme la testostérone en DHT qui est la forme active de l'androgène au niveau cellulaire.
- Quant aux signes de féminisation, ils s'expliquent par la sécrétion normale des estrogènes testiculaires, qui, en l'absence d'effet androgénique, sont tout à fait suffisants pour les induire et les maintenir. [61]
- Le mode de transmission de l'affection semble être récessif, lié au sexe [62].

3. Diagnostic clinique :

A l'examen général, il s'agit de femmes plus grandes que la moyenne féminine et en général minces, (c'est le cas de notre patiente observation 2), le morphotype et la distribution des graisses sont le plus souvent de type féminin. (Ce qui est le cas de la première patiente)

A l'examen gynécologique, on distingue schématiquement deux formes cliniques:

- L'insensibilité complète aux androgènes caractérisée par un phénotype féminin sans ambiguïté génitale externe (ce qui correspond à la patiente de l'observation 1)
- Les insensibilités partielles aux androgènes qui sont très hétérogènes et recouvrent un très large spectre d'expression clinique allant du morphotype presque féminin jusqu'aux hommes sans ambiguïté génitale mais stériles. (C'est le cas de notre patiente de l'observation 2 qui présente un morphotype presque masculin avec hirsutisme et une voix masculine, ainsi qu'une hypertrophie clitoridienne).

En cas d'insensibilité complète aux androgènes :

Avant la puberté, les organes génitaux externes sont de type féminin. L'absence d'ambiguïté sexuelle ne permet pas de suspecter la présence de testicules, sauf en cas d'intervention chirurgicale pour "hernie inguinale" permettant de découvrir un testicule ectopique ; et avant l'âge de la puberté les anomalies du vagin sont très souvent méconnues.

Après la puberté, le signe qui amène le plus souvent à consulter est l'aménorrhée primaire chez un individu ayant un morphotype parfaitement féminin avec des seins normalement développés et une disposition gynoïde du tissu adipeux et une voix féminine, à l'opposé d'une absence de pilosité: les aisselles sont parfaitement glabres, le pubis ne présente aucun poil noir et dur. Ce signe doit attirer l'attention et faire évoquer le diagnostic Cependant, un fin duvet clairsemé est possible et ne doit pas faire éliminer le diagnostic [63]. (Ceci s'accorde bien avec la première observation car on a constaté des aisselles glabres avec présence d'une pilosité sus pubienne fine). Il est classique de dire que les sujets atteints de ce syndrome se présentent comme de jolies femmes [64].

Les organes génitaux externes sont féminins avec un petit clitoris et des grandes et des petites lèvres normales. Cependant le vagin est toujours anormal, il est soit absent ou insuffisamment profond.

Les organes génitaux internes dérivés des canaux de wolff sont souvent absents, il n'y a ni utérus ni trompes ni pavillon ni prostate, mais la présence de résidus müllériens ne doit pas faire éliminer le diagnostic. (Les données de l'échographie et de la TDM, ont confirmé la même chose chez nos 2 patientes)

La gonade est un testicule comportant un épидidyme et un canal déférent, elle peut siéger en position inguinale, labiale ou abdominale [65].

Dans les formes incomplètes du testicule féminisant l'ambiguïté sexuelle est plus ou moins marquée :

Avant la puberté : les organes génitaux externes sont souvent féminins, toutefois on observe une hypertrophie du clitoris, avec soudure partielle de la fente uro-génitale et une hypertrophie pseudo-scrotale des grandes lèvres. Le vagin est généralement normal et on peut trouver un utérus qui est volontiers rudimentaire.

A la puberté, le morphotype prend une allure féminine, les seins se développent. Mais à l'opposé du testicule féminisant complet, la pilosité axillaire et pubienne est importante. (C'est le cas de la 2eme observation)

Après la puberté, les testicules sont particulièrement exposés au risque de gonadoblastome.

La localisation abdominale des testicules semble être plus spécifique de la forme complète alors que la localisation inguinale est plus fréquente dans les formes complète et partielle [66]. (C'est exactement ce qu'on a trouvé à l'examen clinique des 2 patientes des testicules en position inguinale).

A l'examen neuro-psychiatrique, le sujet ayant un syndrome d'insensibilité aux androgènes est physiquement et psychologiquement une fille, la problématique de l'identité sexuelle déterminée par les aspects biologiques est improbable. La prédisposition à l'hétérosexualité, l'homosexualité ou la bisexualité ne paraît pas différente des autres femmes en général.

Le retard mental est exceptionnel, de rares cas publiés décrivaient des insensibilités aux androgènes avec un retard mental et/ou des troubles neurologiques à type de crises épileptiques, baisse de l'acuité visuelle, ataxie, hypotonie [66]. (Aucune de nos deux patientes souffre de retard mental)

4. Diagnostic biologique:

- L'aspect hormonal est celui d'un homme normal, le taux de testostéronémie est normal voire élevé (supérieure à 5 ng/ml, la valeur normale féminine étant 0,4 ng/ml). [Chez nos deux patientes de le taux de testostérone sérique est supérieur à la normal.]
- Le test de stimulation par l'HCG (1500 Unités/2 jours x 7) avec dosage de la testostéronémie et de la déhydrotestostérone sérique à J0 et J15 ou J16 donne une réponse élevée (>10 ng/ml).
- Le taux de la LH est normal ou élevée et la réponse de LH au test de LHRH est exagérée. Par contre le taux de LH était très variable chez nos patientes (élevé chez la 2eme et diminué chez la première)
- La testostérone binding globulin et le delta 4 androstènedione sont augmentés par rapport à un homme normal.
- La capacité de liaison des androgènes sur les fibroblastes de peau génitale en culture est utile comme technique de diagnostic. Elle s'effectue sur culture de fibroblastes de peau génitale des patients obtenue par biopsie préputiale ou des petites lèvres.
- -le diagnostic prénatal par biologie moléculaire peut être réalisé chez un fœtus sur liquide amniotique ou par biopsie du trophoblaste. [4]

5. Diagnostic radiologique:

- L'échographie pelvienne, et la TDM confirment l'absence de l'utérus et des gonades féminines, montre la présence des testicules ectopiques et permettent de préciser leurs sièges. (Dans le cas des deux observations l'échographie et la TDM ont montré la position inguinale des testicules en plus de l'absence des structures utero-ovarienne)
- Chez le fœtus l'échographie morphologique cherchera aussi une possible association du syndrome du testicule féminisant avec d'autres malformations congénitales : agénésie rénale unilatérale, retard de croissance intra utérin, retard mental, anomalies des extrémités ou faciales. [4]
- La cœlioscopie confirme l'absence des OGI et localise les gonades si elles sont intra-abdominal .

6. Diagnostique et conseil génétique :

Le caryotype est masculin 46 XY. La transmission est récessive liée à l'X.

La recherche de la mutation causale est indispensable. Elle s'effectue par séquençage du gène du récepteur des androgènes.

Les mutations au niveau du gène du RA sont très nombreuses, la substitution est l'anomalie la plus fréquente. Plus de 350 mutations responsables de syndrome de résistance aux androgènes sont répertoriées, dans la majorité des cas il s'agit d'une simple substitution d'acides aminés [66]. Au niveau de l'exon1, Gottlieb a rapporté 65 mutations [67].

Concernant les mutations responsables d'un codon stop au niveau de l'exon1, elles sont retrouvées dans 18 cas de formes complètes dont 17 à type de substitutions et un seul cas de délétion. Bel Haj a décrit une mutation à type de délétion, localisée au niveau de l'exon 1, à type de délétion et responsable d'un codon stop [66]. Mestayer a suggéré la participation d'une anomalie de la régulation de l'ARN messenger de RA [69].

Sur le plan conseil génétique le risque de récurrence lors d'une grossesse ultérieure est de 25% en cas de garçon si la mère est vectrice de l'affection à l'état hétérozygote. [68]

Le diagnostic anténatal est devenu possible par la recherche de la mutation causale ou à l'aide de l'analyse des polymorphismes du gène du récepteur aux androgènes, par biopsie trophoblastique ou sur analyse du liquide amniotique [70]. Ce diagnostic anténatal est possible si la mutation causale est identifiée dans la famille ou à l'aide des polymorphismes du gène du récepteur aux androgènes si la mutation n'est pas connue, à condition qu'il existe au moins deux cas dans la famille confirmant la liaison à l'X de l'affection [68]. Toutefois ce diagnostic est éthiquement discutable.

La détermination de l'hétérozygotie est possible chez la mère du sujet atteint et ses apparentées si elles le demandent.

7. Diagnostic différentiel :

Il convient de distinguer :

- les dysgénésies gonadiques caractérisées par une ambiguïté génitale ou un phénotype féminin, une testostéronémie basse, qui ne répond pas au test de stimulation par l'HCG.

- les autres pseudohermaphrodismes masculins (déficit en 5 alpha réductase et blocs enzymatiques principalement 17bHSD) grâce à une analyse clinique et endocrinienne rigoureuse [68].

Le diagnostic différentiel inclut aussi :

- L'hypoplasie des cellules de Leydig : Il s'agissait du tableau décrit depuis longtemps d'agénésie de cellules de Leydig. Les patients d'apparence féminine consultent pour une aménorrhée primaire avec absence de développement mammaire. L'élévation de la concentration de LH associée à une concentration plasmatique de testostérone effondrée, non stimulable par l'hCG, oriente vers une altération fonctionnelle du récepteur. L'histologie conventionnelle des gonades a révélé dans ces cas l'absence de cellules de Leydig. Ces observations ont permis de montrer pour la première fois que le récepteur de la LH est impliqué non seulement dans le contrôle de la fonction mais également dans le contrôle de la croissance et de la différenciation des cellules de Leydig. [71]
- L'hyperplasie congénitale des surrénales qui constitue l'ensemble de maladies autosomique récessives liées à un déficit de la biosynthèse du cortisol, et qui se manifestent dans sa forme classique par un syndrome perte de sels qui est une extrême urgence diagnostic et thérapeutique et par une virilisation des OGE chez une fille XX. [72]
- Le syndrome de MAYER-ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER (qui représente une cause fréquente de l'absence congénitale du vagin associée à des malformations de l'utérus ou de son absence.

8. Traitement :

La prise en charge est complexe devant la problématique du choix du sexe et d'éducation. Il est fondamental de maintenir le sexe déclaré à la naissance et de s'entourer du secret médical envers l'entourage. La patiente doit être informée sur sa stérilité du fait de l'absence de l'utérus.

Dans les formes complètes, le choix du sexe doit se faire dans le sens féminin. Dans les formes partielles, le choix dépendra de l'importance du défaut de virilisation, des possibilités chirurgicales, des résultats du test thérapeutique, de l'avis des parents [68].

Avant la puberté, il est préférable de ne rien faire, une féminisation spontanée surviendra.

Après la puberté, il faut pratiquer une castration le plus tôt possible du fait du risque de dégénérescence, qui est de l'ordre de 10% [63].

Le traitement œstrogénique substitutif sous forme d'estrogènes retard ou d'implants est indispensable, il a pour but d'induire le développement des caractères sexuels secondaires de préserver une activité sexuelle normale et à prévenir les conséquences de carence œstrogénique. En plus, le traitement améliore l'estime de soi et l'insertion sociale, il augmente la masse osseuse et prévient l'ostéoporose et les maladies cardiovasculaires. Il doit être associé à un progestatif intermittent pour diminuer le risque de carcinogenèse mammaire.

Une pilule minidosée ou d'un traitement séquentiel associant œstradiol et un progestatif dénué d'effets métaboliques, peuvent être proposé selon le schéma du traitement substitutif de la ménopause.

Concernant le vagin, l'attitude thérapeutique dépend de la profondeur et de la souplesse du conduit. Généralement, aucune intervention n'est nécessaire, car le vagin est susceptible de s'agrandir sous l'influence de simples dilatations par prothèse ou même par les rapports répétés.

Parfois une plastie vaginale ou une confection d'un néo-vagin s'avère nécessaire.

Au-delà du type de traitement, il faut savoir choisir le bon moment pour réaliser la vaginoplastie. Quelle que soit la technique choisie, la patiente sera partie prenante de son traitement et il faudra de sa part une assiduité aux soins et une grande motivation. Il est ainsi préférable que la patiente ait un partenaire pour envisager rapidement une activité sexuelle dès que l'évolution locale le permettra.

Ainsi, ces jeunes femmes sont le plus souvent opérées à partir de 17 ou 18 ans, en été, pour ne pas les pénaliser durant leurs études.

De ce fait, de nombreuses techniques chirurgicales et non chirurgicales sont décrites dans la littérature.

Il faut différencier deux principes distincts :

- soit il s'agit de créer une nouvelle cavité, que ce soit chirurgicalement ou non,
- soit il s'agit de transplanter une cavité. Ce type d'intervention nécessitera donc la « greffe » d'une néocavité : le sigmoïde, le grêle, le rectum...

Les traitements de l'aplasie vaginale peuvent tout d'abord faire appel à des techniques non chirurgicales.

L'utilisation de dilateurs vaginaux fut décrite dans les années 1830 par Amussat. [98] La procédure consistait à maintenir une forte pression digitale sur la cupule vaginale, et ce, lors de sessions répétées.

Frank, en 1938, modifia la méthode en utilisant des prothèses en pyrex. Cette technique implique donc le recours à une dilatation passive de la cupule vaginale, réalisée par la patiente elle-même. Les dilateurs vaginaux sont mis en place vingt minutes par jour. [97]

La procédure peut durer de six semaines à plusieurs mois, avec des taux de réussite variable, d'environ 80%. Les complications sont rares, la méthode étant non invasive. Il est décrit des complications à type de cystite, d'urétrite, de fistule recto-vaginale, et secondairement de prolapsus à type de colpocèle, car il n'y a pas d'ancrage du dôme vaginal.

Il faut malgré tout souligner que cette technique requiert une compliance et une assiduité importante de la part de la patiente. Il faut, en outre, que la cupule vaginale soit suffisamment profonde (2 à 4 cm) pour permettre d'amorcer la dilatation.

Certains auteurs, notamment nord-américains, ainsi que l'American College of Obstetrics and Gynecology, recommandent cette technique non chirurgicale en première intention pour le traitement de l'aplasie vaginale.

Une seconde méthode non chirurgicale inspirée de la méthode de Frank a pour but d'améliorer la coopération des patientes. Ingram développa une méthode utilisant la selle d'une bicyclette sur laquelle la patiente s'assoit, dilateur en place. [99]

La patiente utilise le poids de son corps pour créer une pression intra-vaginale. Les résultats semblent équivalents à la méthode de Frank, même si les cas décrits sont peu nombreux.

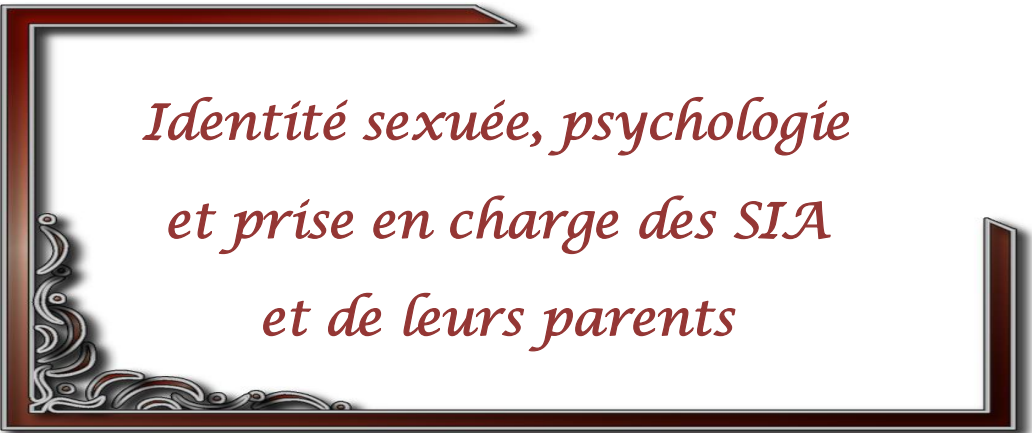
Différentes techniques chirurgicales ont été décrites afin de créer une cavité vaginale. Les procédés à disposition sont nombreux, ce qui tend à montrer que le procédé idéal n'existe pas.

Le principe commun reste la dissection du plan situé entre la vessie et l'urètre en avant, et le rectum en arrière. La plastie vaginale fait ensuite appel, soit à une épidermisation dirigée, en utilisant des mandrins ; soit à une greffe, que ce soit du péritoine, de la peau des cuisses, des petites lèvres...

On peut citer deux techniques les plus utilisées :

- La technique de Dupuytren consiste à réaliser une épithélialisation spontanée sur moule.
- La technique de Vecchiotti consiste en la création d'une cavité vaginale par l'allongement progressif et continu de la cupule vaginale déjà existante. [73]

Parallèlement, une prise en charge psychologique est nécessaire. Elle a pour but d'informer la patiente sur la nature de sa maladie et à réduire l'impact psychologique de l'annonce de la stérilité.



*Identité sexuée, psychologie
et prise en charge des SIA
et de leurs parents*

Tout au long de notre vie, le sexe d'assignation du bébé déterminera ses divers rôles sociaux, orientera son prénom, et présentera le sexe dans lequel l'enfant sera déclaré à l'état civil et dans lequel il sera élevé. [74]

Cependant, si le médecin est confronté à annoncer aux parents que leur enfant est un ambiguë sexuel, quelle en serait leur réaction ? Comment accueilleront-ils leur enfant taré ? Comment font-ils face à un environnement stigmatisant ?

L'ambiguïté sexuelle est une tare qui fait l'objet de représentations négatives et d'attitudes hostiles aussi bien vis-à-vis de l'ambiguë lui-même que vis-à-vis de ses parents.

Ces derniers sont harcelés par un voisinage qui leur montre qu'il sont des parents anormaux voire coupables de la naissance d'un enfant dont la tare n'est pas comme les autres handicaps, par sa relation directe avec la sexualité, sujet tabou et interdit de citer dans notre société.

L'hostilité de l'entourage n'est pas exprimée d'une façon directe mais par des regards et des non-dits expressifs. Ces attitudes hostiles de l'entourage renforcent le sentiment de culpabilité des parents.

Les parents d'ambigus sexuels sont aussi culpabilisés d'une naissance qui leur rappelle un passé, dans lequel ils recherchent les traces d'un péché qu'ils auraient commis et pour lequel ils se considèrent sanctionnés.

En effet, un élément psychique lie l'ensemble des ambiguës sexuelles quelque soit leur différence : un processus psychologique complexe détermine l'identité sexuée de l'enfant, quel que soit son sexe chromosomique, gonadique

ou endocrinien, sans pour autant nier aux forces biologiques un rôle dans la différenciation psychosexuelle.

C'est, en effet, l'identité sexuée (identité de genre selon Stoller, ou sexe psychologique versus sexe social) qui va autoriser l'enfant de quatre ans à affirmer : « Je suis un garçon » ; « je suis une fille ». [84]

Comment l'enfant porteur d'une ambiguïté sexuelle arrive-t-il à construire son identité sexuée ? Quelles sont les difficultés psychiques chez cet enfant ? Quelle prise en charge Psychologique ? [74]

L'ambiguïté des organes génitaux externes ne touche pas tous les états d'intersexualités somatiques. Seuls les états comportant une telle ambiguïté peuvent être dépistés par l'examen du nouveau-né.

Le degré d'ambiguïté génitale varie d'un état à l'autre.

Certaines ambiguïtés sont un véritable signe d'alarme et exposent à un risque vital certain dès les premières semaines de la vie du fait de la présence d'un syndrome de perte de sel.

Le choix du sexe d'élevage est très délicat et nécessite dans certains cas de différer la déclaration à l'état civil en effectuant des examens approfondis qui permettent de prendre la décision finale.

Il est nécessaire donc devant toute suspicion d'intersexualité somatique de rechercher en urgence les étiologies immédiatement menaçantes sur le plan vital. D'autre part il est aussi urgent de rechercher les étiologies dont l'identification est nécessaire au choix du sexe d'élevage pour éviter autant que possible certaines conséquences dramatiques sur la vie future du patient.

Dans notre contexte on ne traitera que la problématique de l'identité sexuée et du retentissement psychologique chez les porteurs du syndrome d'insensibilité aux androgènes ou syndrome du testicule féminisant. Et dont l'ambiguïté sexuelle est peu évidente à la naissance et se révèle tardivement ce qui est le cas de nos patientes. Ces dernières sont assignées d'un sexe féminin et élevées en tant que filles jusqu'à l'âge pubertaire où le diagnostic sera confirmé.

A. A propos de l'identité sexuée : [74]

Notre identité est à la fois notre raison sociale et notre raison d'exister. Du point de vue psychanalytique, l'identité a un double versant :

- Par rapport à soi, versant narcissique ou de l'estime de soi : l'identité est ce qui fait que l'on se reconnaît soi-même pour soi-même avec des désirs qui nous appartiennent. Elle est ce qui fait que vis-à-vis de nous-mêmes, nous sommes prévisibles ;
- Par rapport aux autres, versant de la relation d'objet ou relationnel : l'identité est l'image de nous-mêmes proposée au monde extérieur. Elle est alors ce qui fait que nous sommes reconnaissables par quelqu'un d'autre comme objet d'amour possible et objet d'investissement, donc capable de séduction. Autrement dit, une partie de l'identité de chacun de nous est et sera toujours ce que nous représentons pour un autre.

On met le point sur le rôle considérable des relations et de l'entourage dans la construction de l'identité sexuée de l'enfant et, dès le début, de l'importance des Interrelations mère-bébé, père-bébé. C'est ce que les psychanalystes soulignent, lorsqu'ils disent que l'identité sexuée de l'enfant est dans la tête des

parents, ou bien encore que le désir maternel est un organisateur puissant de l'identité sexuée de l'enfant.

De quoi s'agit-il ? Comment se constitue l'identité sexuée ? Qu'en est-il pour l'enfant de sexe ambigu ?

1. la construction psychique de l'identité sexuée:

La construction psychique de l'identité sexuée est un sujet immense et complexe. Elle se dessine tout au long du développement de l'enfant. Sa connaissance permet de comprendre les aspects psychologiques des ambiguïtés sexuelles.

En effet, les enfants de sexe ambigu nous ont enseigné que l'impact de l'environnement familial et social sur la construction de l'identité sexuée prévaut sur tous les autres facteurs, qu'ils construisent leur identité sexuée comme tous les enfants dont le sexe d'assignation à la naissance ne prêtait pas à confusion et qu'ils confrontent leurs parents à la bisexualité psychique.

a. L'anténatal :

L'identité sexuée de l'enfant se rêve en anténatal. Déjà la future maman est confrontée à la façon dont elle vit son propre sexe et au mythe d'Hermaphrodite.

Par exemple, les propos de cette future mère qui ne voulait pas connaître le sexe de son fœtus : « je préfère ne pas connaître le sexe du bébé parce que je peux imaginer les deux à la fois. De toute façon, je serai déçue quelque soit le sexe parce que je perdrai quelque chose à la naissance».

Être enceinte et attendre un bébé confronte à la différence entre les sexes, au deuil du sexe qu'on n'a pas ; c'est-à-dire à la castration.

b. L'environnement familial et les habitudes culturelles :

L'identité sexuée se construit progressivement dès la naissance, à partir des compétences innées du bébé, dans un environnement familial et social où existent les deux sexes, et en réponse à ce qui vient des parents :

le maternage, leurs paroles, leurs conduites, leurs pensées, leurs sentiments, leurs fantasmes. Mère et père s'occupent du bébé chacun à sa façon selon son sexe, mais le pense et le manipule selon qu'il est une fille ou un garçon. Ils s'adapteront à leur bébé. La façon dont chaque parent vit inconsciemment son propre sexe vis-à-vis, de l'enfant s'intègre à la construction du sentiment d'identité sexuée : surnom ou petit nom de tendresse parfois sans rapport avec le sexe anatomique ; plaisir à favoriser l'activité ou la passivité, choix vestimentaire.

Les habitudes culturelles, familiales et sociales interviennent également.

Nous avons tous fait l'expérience de ne pas être capable d'assigner son sexe à un nourrisson habillé. Nous lui attribuons un sexe en fonction de signes sociaux symboliques : couleur du vêtement (les filles en rose, les garçons en bleu ; c'est l'inverse en Belgique), prénom et impression : « Comme elle est jolie ! »,

« Comme il est fort ! ». Nous lui avons attribué un sexe prétendu et non son sexe réel. On peut comprendre pourquoi les enfants de sexe ambigu peuvent développer un sentiment d'appartenir à leur sexe d'assignation si les parents sont convaincus de la nécessité de ce sexe d'assignation.

c. Le rôle de l'éducation : la relation d'objet

L'identité sexuée s'enrichit dans les étapes du développement et se dessine progressivement dans les relations œdipiennes et l'élaboration de la bisexualité psychique.

d. La découverte de la différence anatomique entre les sexes :

Entre **16** et **21** mois, le garçon découvre son pénis et les érections (émergence d'une conscience des organes génitaux centrée sur le pénis). Vers 30 mois, l'enfant découvre la différence anatomique entre les sexes par l'observation des autres enfants nus, de ses parents nus.

Le garçon s'aperçoit que la fille ne possède pas de pénis, il s'en inquiète et craint d'en être privé à son tour (angoisse de castration). La fille voit le pénis, elle sait qu'elle ne l'a pas et elle le veut (revendication phallique).

e. L'élaboration de la bisexualité psychique :

Cette reconnaissance de la différence entre les sexes oblige l'enfant à un double travail psychique :

- le renoncement à posséder les attributs de l'autre sexe ;
- l'élaboration qui consiste à intégrer psychiquement les qualités de l'autre sexe. Ce travail psychique oblige l'enfant à surinvestir par compensation les attributs de son sexe anatomique. La conséquence en est l'angoisse de castration et l'angoisse de ne pas être aimé.

Entre trois et quatre ans, l'enfant aura à dépasser le traumatisme lié à la reconnaissance de la différence anatomique des sexes.

On comprend tout l'intérêt de l'assignation du sexe avant quatre ans, pour les enfants de sexe ambigu. A cet égard, la proposition de Diamond et Sigmundson [85] d'attendre que l'enfant soit en mesure de décider lui même de ce qui lui convient le mieux selon ses sentiments, ne tient compte, ni du rôle structurant de la bisexualité psychique, ni des troubles de la personnalité associés à l'ambiguïté sexuelle de révélation tardive.

L'étude psychologique de *l'intersexualité* met en évidence la relative indépendance entre le comportement sexuel et l'infrastructure biologique. Ellis [86] à partir de 84 cas sélectionnés d'hermaphrodisme et de pseudohermaphrodisme, montre que tous les sujets élevés en homme ont une psychologie masculine et désirent rester hommes, 87% d'entre eux ont une orientation hétérosexuelle, 13% une attitude psycho-sexuelle immature ; il n'y a pas d'homosexuel parmi eux. La majorité des sujets élevés en femmes se comporte psychologiquement comme telle et ne désire pas changer, 73% avec une orientation hétérosexuelle, 11% homosexuelle, 7% bisexuelle et 9% un comportement psycho-sexuel immature. Ces résultats indépendants de l'existence et du sexe des gonades tendent à prouver que les facteurs biologiques, constitutionnels ou endocriniens, ne décident pas de l'orientation de la libido du rôle sexuel, que ce dernier procède du sexe éducatif inculqué dès le plus jeune âge.

Le refus du rôle féminin dont témoignent les tendances bisexuelles ou homosexuelles chez certains intersexués élevés en femmes a été signalé également par Finensinger, Kulcsar et Chapmann [87]. Ellis attribue ce fait au prestige du rôle masculin.

La rareté de l'homosexualité chez ces sujets est un argument contre le caractère essentiellement constitutionnel, notamment endocrinien de sa genèse. De plus, le pourcentage de déviation libidinale n'est pas significatif par rapport aux sujets normaux. Enfin, lorsque les caractéristiques sexuelles visibles tendent à changer de signe, peu de sujets sont enclins à changer parallèlement de rôle sexuel ou d'orientation libidinale.

Money et Hampson [88] ont confirmé par l'étude de 94 intersexués de différents types que l'orientation sexuelle dans 95% des cas correspond sans équivoque au sexe éducatif.

Lorsqu'il y a contradiction entre le sexe gonadique, hormonal, gonophorique et le sexe éducatif, ce dernier reste le meilleur élément pronostique de l'orientation psycho-sexuelle ultérieure même en cas de variation somatique.

Lorsqu'une ambiguïté sur l'orientation sexuelle résulte de l'indécision des parents ou des médecins, pendant l'enfance, des répercussions psychologiques, notamment une anxiété, sont constatées.

Wilkins [89] confirme le fait que les déviations sexuelles se produisent rarement chez les intersexués élevés dès leur naissance dans un sexe contraire à celui de leurs hormones, de leurs gonades ou de leurs chromosomes. Il met l'accent sur la précocité de ce choix, nécessaire à une bonne adaptation ; les changements apportés dans le sexe d'éducation après l'âge de 18 mois à 2 ans, en dehors de rares demandes après l'adolescence, apportent de graves perturbations psychologiques. [74]

La majorité des auteurs envisagent avec lui de se fonder pour ce choix plus sur l'aspect extérieur des organes génitaux, – ce qui s'accorde généralement bien avec le sexe attribué à la naissance, – que sur la nature des gonades ou du sexe chromosomique quitte à pratiquer des interventions de castration ou de rectification et des traitements hormonaux substitutifs. Une fois le sexe déterminé et choisi, l'attitude éducative ne doit plus être modifiée. On conçoit les difficultés qui peuvent survenir lors d'une découverte plus ou moins tardive d'une intersexualité [75].

B. Retentissement psychologique et prise en charge:

1. Retentissement psychologique :

De nombreux auteurs ont montré que toute annonce de malformation génitale engendre inmanquablement un traumatisme pour l'enfant et sa famille. [76-77] Le plus souvent, le premier mouvement des parents est un sentiment de honte, Leur première

Attitude, guidée par la culpabilité, est de vouloir garder le secret,

Les mères réagissent souvent par un état dépressif plus ou moins avéré. Parfois, les angoisses persécutrices seront prévalentes.

Les parents vivent un état de détresse psychique très important. [74]

Les difficultés psychiques de l'enfant ne diffèrent pas de celles rencontrées habituellement en psychopathologie de l'enfant.

Par exemple le pseudo-hermaphrodite masculin élevé en fille, se sentira fille. Comme de nombreuses adolescentes, elle développera des angoisses phobiques à l'égard de la féminité. Et à l'occasion de la chirurgie plastique

(vaginoplastie) ou à l'annonce de l'infertilité que s'actualiseront les préoccupations inévitables liées à l'intégrité corporelle et à l'identité sexuée.

Pour illustrer les difficultés psychiques et le vécu traumatique que les patients et leur parents éprouvent, on a choisi des témoignages publiés dans des articles et des journaux scientifiques :

a. l'histoire de Melissa : [78]

Au moment de la naissance, aucun doute n'a été émis quant à l'apparence des organes génitaux, Melissa a été assignée de sexe féminin. Ce n'est qu'à l'âge de 16 ans, lors d'un premier examen gynécologique, que la jeune fille va être confrontée à l'ambiguïté de ses organes génitaux internes. Malgré son âge, Melissa n'est toujours pas réglée. Sa mère ne s'est pas alarmée face à cette aménorrhée primaire, ayant été elle-même réglée tardivement.

Depuis un an, Melissa est amoureuse et souhaite prendre la pilule.

Si elle éprouve une certaine appréhension face à ce premier examen, elle se souvient surtout avoir été heureuse de se rendre à ce rendez-vous tant il signifiait pour elle le début d'une sexualité adulte. . . Dès le début de l'examen, Melissa ressent un certain embarras chez son gynécologue, il semble perturbé.

Elle n'ose pas poser de questions et sort de cette visite avec la prescription d'investigations médicales complémentaires.

La mère de Melissa tente d'avoir de plus amples informations, mais les propos du gynécologue restent vagues et fuyants : « Il semblerait que Melissa ait une malformation vaginale qu'il faut explorer davantage. » Dans les jours qui vont suivre, les examens médicaux vont se succéder sans offrir à Melissa et à ses parents une explication de la situation. C'est grâce au médecin de famille que le

diagnostic de « pseudohermaphrodisme masculin » est enfin posé et explicité. De cette consultation, Melissa se souvient avoir entendu qu'elle « aurait dû être un garçon si tout s'était déroulé correctement durant la phase fœtale », mais surtout que ses organes génitaux féminins sont « anormaux » : son vagin est court, atrophié ; elle est dépourvue d'ovaires et d'utérus.

Quelques jours plus tard, Melissa nous est adressée par le chirurgien plasticien qui va procéder à l'allongement du vagin afin d'assurer un accompagnement psychologique. Melissa se rend, en compagnie de sa mère, à notre consultation. La jeune fille frappe par son allure particulièrement féminine : elle est élancée et gracieuse. Dès le début de l'entretien, sa mère prend la parole, répétant invariablement : « Jamais je n'ai pensé une chose pareille, c'est impossible. » Elle n'arrive pas à contenir son désarroi et s'effondre. Ses pleurs, entrecoupés de propos tels que : « C'est vrai qu'elle n'était toujours pas réglée, mais comment voulez-vous que je m'en inquiète, moi-même, je n'ai été réglée qu'à 16 ans. . . » Traduisent sa culpabilité. Son regard désespéré sollicite notre empathie et cherche un apaisement à son anxiété. Melissa apparaît tétanisée face à la douleur de sa mère, elle se retranche dans une forme de mutisme duquel elle aura du mal à se défaire en sa présence. Seule, elle s'exprime enfin. Ses premiers propos reflètent sa propre difficulté – non d'être confrontée à cette malformation – mais d'en faire subir les conséquences à sa mère.

Au cours des séances suivantes, Melissa investit peu à peu le cadre proposé pour venir questionner – non le réel de l'annonce de son pseudohermaphrodisme masculin si ce n'est le fait conséquent de ne pouvoir jamais porter un enfant. Elle a toujours désiré en avoir, tout son avenir semblait fantasmatiquement tourné vers l'état de gravidité. De son point de vue, être femme ne pouvait

s'exprimer qu'à travers la maternité. Ce n'est que progressivement que Melissa s'interroge sur la vaginoplastie programmée très prochainement. Si elle se dit satisfaite de recourir à cette intervention, de nombreuses angoisses l'assaillent quant à la fonctionnalité future de ce néovagin. Malgré ces questionnements, Melissa aura recours à cette transformation chirurgicale.

Durant le suivi postopératoire, elle traverse douloureusement les exercices intrusifs de dilation du vagin qu'elle doit s'infliger plusieurs fois par jour.

b. l'histoire de Monique :

Monique, 17 ans 1/2, a fait porter le diagnostic clinique d'intersexualité par «testicule féminisant». C'est une jeune fille que sa mère avait amené à consulter pour une absence d'apparition des règles. L'examen clinique et laparoscopique avait fait conclure à un testicule féminisant dont l'ablation avait été décidée. Sur le plan psychologique, ce sujet dont la morphologie et l'habitus étaient celui d'une jeune fille avait en tous points le comportement, les réactions de son sexe éducatif. Seuls pouvaient être notés une certaine puérilité, un caractère névrotique de type hystérophobique et des manifestations allergiques, qui pouvaient être liés à la surprotection familiale. Il a été décidé de laisser ignorer à ce sujet son ambiguïté sexuelle en l'avertissant seulement du fait qu'elle n'aurait pas de règles, qu'elle n'aurait pas d'enfants et qu'il faudrait qu'elle suive un traitement hormonal d'appoint. [75]

L'intensité du drame se superpose à l'urgence vitale psychique vécue par le père et la mère. Parmi toutes les malformations anatomiques, les troubles du développement des organes génitaux – lorsqu'ils entraînent une incertitude sur le sexe et le genre à attribuer à l'enfant– sont les plus difficiles à élaborer et à penser, notamment pour les parents. L'effroi et l'inquiétante étrangeté que

génère la découverte d'un enfant intersexué plongent les parents dans une confusion à l'allure psychotique et les conduits souvent d'emblée à des débordements comportementaux de nature sensitive (surtout les pères) et au retrait dépressif (notamment les mères).

Le diagnostic de l'intersexuation de leur enfant constitue un véritable choc traumatique pour l'un et l'autre des parents. Caractérisé par la surprise de l'annonce, il fait voler en éclat leurs limites psychiques. Soulignons que le choc n'est traumatique que dans la mesure où le sujet n'a pas eu le temps nécessaire pour mettre en alerte son système de défense. Ainsi le diagnostic de l'intersexe ne présente pas seulement un événement traumatique en lui-même, mais révèle brutalement l'irréductible du savoir social et constitue une véritable effraction des limites humaines, une rupture de l'ordre des choses ou pourrions nous dire de l'ordre du sujet.

Notons que l'effroi constitue la caractéristique psychique typique du vécu de néantisation chez les sujets atteints de névroses traumatiques pour lesquels la rupture temporelle engendrée par l'événement signe un arrêt souvent vécu comme une mort (Duchet, 2009).[90]

Mais si l'annonce de l'intersexuation sidère et méduse les parents, elle les fascine également. Quignard (1996) [91] nous rappelle que le mot « fascination » trouve ses racines dans le latin *fascinus* qui désigne le phallus, objet du manque qui inscrirait le sujet dans la complétude.

Étymologie qui ne peut que nous interpeller dans le cadre de ces cliniques des extrêmes anatomiques et sexués ! Soulignons que les sentiments de culpabilité et de honte des parents naissent en grande partie de leur expérience de fascination – sidération : avoir vu, vécu ce qu'il était interdit d'approcher, ici

leur enfant porteur des deux sexes, un monstre (un 'non-être'), qui leur donne la sensation D'avoir transgressé un interdit majeur (Ciccone & Ferrant, 2009). [92] Avec ce trauma, le père et la mère sont déchus de leur rang d'êtres parlants ; l'absence de mots pour décrire cet événement traumatique les fait sortir des limites de leur humanité.

2. Prise en charge psychologique :

La découverte de l'intersexe constitue un dispositif expérimental au traumatisme pour les parents. Ainsi, le travail thérapeutique avec les parents, à l'instar de celui mis en place avec les « victimes » de traumatismes, pourrait comporter au moins trois caractéristiques (Duchet, 2009). [91]

- La première se situe dans la précocité des soins. Il s'agit d'aller au devant de la demande d'aide psychologique des parents plongés dans le chaos de l'annonce d'une anomalie qui confine à l'inhumain, dans un milieu médicalisé qui laisse peu de place à la subjectivité.
- La seconde concerne la position du clinicien-thérapeute disposé à prendre en compte et à accueillir la réalité des événements (la cruauté du réel) qui se déroulent sous (ses) les yeux des parents
- Enfin, la dernière est sans doute du côté de tous les protagonistes engagés dans l'accompagnement de l'enfant et de ses parents (médecins, soignants, chirurgiens, psychologue, etc.). [79]

Les parents de l'intersexué se trouvent dans une situation difficile tant pour eux que pour leur enfant, ce qui fait appel à une intervention des psychologues pour permettre à ces derniers souffrants de cette situation de faire face à ce problème qui est venu les déséquilibrer et les importuner.

Le traitement psychologique des parents SIA vise à :

- Amener les parents à accepter la tare de leur enfant et leur permettre de dépasser le choc de l'annonce ou de la découverte. C'est une démarche très délicate aussi bien pour le thérapeute que pour les parents. Elle est néanmoins importante pour la conduite à tenir pour les traitements futurs de leur enfant.
- Préparer les parents aux éventuelles interventions thérapeutiques nécessaires au cas de leur enfant, (surtout les interventions chirurgicales qui sont parfois nombreuses et mutilantes).
- Les amener à accepter les décisions médicales qui pourraient être contraires à leurs attentes en les associant dans la prise de telles décisions.
- Dans les rares cas nécessitant la rectification de sexe, il faut préparer les parents aussi bien avant qu'après l'intervention chirurgicale.

Dans tous les cas le traitement psychothérapeutique sera de longue durée et nécessitera un suivi sérieux et très rigoureux. Il s'agit de prendre en charge des parents profondément perturbés par la découverte d'un enfant taré, des parents souffrant doublement, par la présence d'un enfant ambigu et par le regard souvent accusateur et portant des non-dits pleins de sens pour ces personnes infortunées.

Selon certains psychothérapeutes qui ont eut à s'occuper de parents d'ambigus sexuels, il n'y a pas de méthode thérapeutique spécifique à adopter avec ces sujets.

Les psychothérapies étant des méthodes universellement admises et appliquées, le choix de la démarche à suivre dépendra de chaque parent de sa relation à son enfant, de sa disponibilité à suivre un traitement psychothérapeutique, et du milieu socio familial encourageant.

La psychothérapie sera réussie si elle permet aux parents de :

- Se concilier avec la tare de leur enfant,
- De dépasser leur choc
- De considérer l'ambiguïté de leur enfant comme un problème de santé qui nécessite un traitement et un suivi sérieux et permanent,
- De contribuer à son traitement
- De reconsidérer leurs relations avec l'entourage, perçues précédemment comme relations faussées par la présence de l'ambigu sexuel [80-81-82].

En ce qui concerne les cas de patients atteints de SIA, il existe deux cas de figures :

- Les SIA complet : le phénotype est typiquement féminin, les organes génitaux externes sont ceux d'une femme normale, l'attribution sexuelle est donc n'est pas un dilemme. Ces sujets sont élevés en tant que femme et auront besoin d'une assistance psychologique pour renforcer leur identité sexuelle pré-requise pendant l'enfance et l'adolescence.

Cependant, Il est préférable de différer la gonadectomie jusqu'après la puberté, pour que le processus de féminisation soit achevée, tout en profitant de la production d'œstrogène testiculaire et sa conversion périphérique en androgènes.

De plus, le risque de dégénérescence est très faible à ce stade. Cependant, les testicules devraient être enlevés d'emblé s'ils sont palpables dans le canal inguinal, sont inconfortable, ou sont inesthétique. Pour le problème du vagin court, il existe des techniques de dilatation ou de chirurgie qui permettront d'éventuels rapports sexuelles et éviteront les dyspareunies. Des questionnaires de la santé psychosexuels, ont montré que la plupart des individus affectés par le CSIA, sont contents d'être élevés en tant que femme et ne veulent pas changer leur sexe.

Toutefois ils ne peuvent pas atteindre l'orgasme et sont moins satisfait avec des rapports sexuels fréquents ce qui ne l'est pas chez les femmes normales.

- Les SIA partiels : l'assignement du sexe d'un nouveau-né, avec ambiguïté des organes génitaux externes, paraît une décision difficile aussi bien pour les parents de ces enfants que pour les médecins qui ont posé le diagnostic du PAIS. Il est important que le diagnostic soit rapide, précis, et prédictif de ce que peut arriver chez un PAIS pendant la puberté et à l'âge adulte.

Certains auteurs [93] recommandent l'utilisation des androgènes à la naissance pour déterminer la réponse des organes génitaux externes avant l'assignement du sexe. Cependant rien ne prouve qu'une réponse positive chez des nouveaux-né soit suivie d'une autre semblable pendant la puberté, et cette pratique est seulement justifiée que si le trouble est diagnostiqué comme une mutation mosaïque dans le gène AR.

Quand les organes génitaux externes sont de type féminins, le traitement est le même que les CAIS, à moins que l'on recommande une gonadectomie avant la puberté pour éviter un sentiment d'inconfort physique et psychique lié à la clitoromegalie.

Si le nouveau-né a un pénis même de petite taille, le sexe masculin est attribué, et l'on devrait attendre jusqu'à la puberté, pour que le tableau clinique soit claire, pour apprécier la qualité des caractères sexuels secondaires. [3]

Un bon exemple à suivre est celui de la commission nationale d'éthique pour la médecine humaine en suisse (NEK-CNE), qui a pris position sur les questions liées à l'intersexualité et droit de l'enfant et a donc proposé de qualifier « les trouble du développement sexuel » par le terme « variation du développement sexuel » car L'expression « trouble » peut dès lors revêtir une dimension stigmatisante pour les personnes concernées.

Ainsi la commission a souligné les objectifs du conseil et de l'accompagnement de l'enfant et de sa famille, et a précisé ses acteurs.

a. Les acteurs :

Différents stades du conseil et de l'accompagnement des parents et de la personne concernée doivent être distingués, car ils font intervenir des spécialistes chaque fois différents.

Les spécialistes qui entourent les parents et le nouveau-né avant, pendant et après la naissance doivent tous être spécialement formés aux exigences de la prise en charge. Ils doivent pouvoir prendre les premières mesures d'intervention appropriées tout en apportant motivation et soutien aux personnes concernées.

La suspicion de variation du développement sexuel peut déjà être présente avant la naissance, par exemple sur la base d'une analyse chromosomique.

L'attention de la future mère ou des futurs parents doit alors être attirée sur la possibilité d'une consultation psychosociale.

Après la naissance, les parents et leur enfant doivent être orientés le plus rapidement possible vers un centre de compétences où une équipe interdisciplinaire, dotée des compétences professionnelles nécessaires, notamment dans le domaine médical, psychologique, juridique, pédagogique, social et éthique, peut offrir un conseil et un accompagnement adéquats.

Puisque l'équipe interdisciplinaire peut, dans certains cas, proposer une prise en charge sur plusieurs années, sa composition est susceptible d'évoluer au cours des ans en fonction des besoins.

b. Contenu :

Le conseil et l'accompagnement doivent être assurés durant toute la prise en charge médicale de la personne concernée, voire au-delà. Ils doivent notamment, de l'avis de la commission, couvrir les domaines suivants :

- un diagnostic le plus précis possible, étayé par des analyses génétiques et mentionnant aussi les aspects sains de l'enfant ;
- des informations sur les besoins, les possibilités et les risques thérapeutiques;
- des précisions sur les risques et les problèmes de santé susceptibles de se poser en raison du DSD (trouble du développement sexuel) ;
- des informations sur les questions juridiques, notamment en ce qui

Concerne l'inscription du sexe et la possibilité de la modifier
Ultérieurement.

- des précisions sur les difficultés liées au développement physique et psychique à la puberté et à l'âge adulte, ainsi que sur l'attitude à adopter par rapport aux attentes sociales en matière d'identité sexuelle, par rapport à l'environnement social et sur les questions d'éducation ;
- des renseignements sur les offres de soutien complémentaire que constituent les groupes d'entraide et les ressources accessibles sur Internet ; [83]

Pour terminer il existe de multiples groupes de soutiens du SIA à travers le monde, dont on cite « The Androgen Insensitivity Syndrome Support Group (AISSG) » situé en Angleterre. [110]

Ses objectifs :

- réduire le secret, la stigmatisation et les tabous qui entourent l' AIS et les autres états d'intersexualité, en encourageant les médecins, les parents et la société d'être plus tolérante.
- Encourager le soutien psychologique au sein du système de santé, pour les jeunes AIS et leurs parents.
- mettre en contact les parents et les autres sujets AIS avec d'autres similaires et les encourager à rechercher le soutien et l'information.
- augmenter la disponibilité de l'information sur l' AIS à la fois verbale (par les professionnels de la santé) et écrite (du groupe de soutien et d'autres sources).

- encourager la promotion du traitement de l'hypoplasie vaginale, et la recherche sur l'ampleur de la variation du développement vaginal chez les AIS.
- encourager les études rétrospectives sur la chirurgie génitale, afin d'évaluer si elle est efficace pour le patient.



Statut juridique

L'hermaphrodisme entre le Droit et l'Islam

Les problématiques posées par l'hermaphrodisme ne se limitent pas aux effets liés à la médecine physique ou psychologique, mais s'étend également à statut juridique du « malade ».

Après avoir interrogé plusieurs juristes, ceux-ci ont confirmé l'absence d'un cadre juridique traitant explicitement ce sujet.

Ce vide juridique trouve son explication dans les pensées typiques admises par la société et qui n'ont jamais été remises en cause ni par le gouvernement ni par les partis politiques, par des projets ou propositions de loi, considérant ainsi le sujet en tant que Tabou.

La société est généralement divisée en « homme » et « femme », et donc les textes juridiques ne peuvent être mis en place pour un troisième sexe. Dieu le confirme dans son livre sacré : « Ô Hommes nous vous avons créés d'un mâle et d'une femelle; nous vous avons répartis en peuples et en tribus en vue de votre connaissance mutuelle. Le plus noble d'entre vous auprès de Dieu est le plus pieux. [100]

« Ne convoitez pas ce que Dieu a attribué aux uns d'entre vous plus qu'aux autres; aux hommes la part qu'ils ont acquise, et aux femmes la part qu'elles ont acquise. [101]

En conséquence, les dispositions légales ont un caractère général. Les cas particuliers sont laissés aux oulémas pour y statuer. Dieu dit dans la sourate An-Nisâ verset 83 : « S'ils la rapportaient au Messager et aux détenteurs du commandement parmi eux ceux d'entre eux qui cherchent à être éclairés, auraient appris ». [102]

En effet, le sacré Coran, en abordant le sujet de la procréation, évoque aussi bien l'hypothèse du mâle que la femelle, « puis en a fait alors les deux éléments de couple: le mâle et la femelle [103] mais parfois les désigne par le terme global "Homme"(insane) " Il a crée l'homme d'argile sonnante comme la poterie" [104]. Le tout dan la perfection. " Nous avons certes créé l'homme dans la forme la plus parfaite" [105].

En contre partie, l'omnipuissance divine, exprimée dans divers versets du saint coran par l'expression " dieu est capable de tout", laisse entendre que dieu peut aussi créer l'HOMME dans d'autres états autres que ceux connus. « Ton seigneur crée ce qu'il veut et il choisit; il ne leur a jamais appartenu de choisir. Gloire à Allah. Il transcende ce qu'ils associent à lui». [106]

La grâce de Dieu se manifeste par la création d'une chose et son contraire car c'est à travers les contradictions que chaque chose trouve sa valeur : santé /maladie, vue/cécité, l'ouïe par la surdité...,et tout cela n'est, selon l'expression coranique, que signes aux gens pour revenir dans le droit chemin.

Néanmoins, il a été nécessaire de traiter de tels cas et de les encadrer par des dispositions légales appropriées pour organiser la vie en société.

Les oulémas d'antan ont été amenés eux aussi à creuser, définir et statuer sur le phénomène de l'hermaphrodisme. Ils l'ont divisé en deux cas : « l'hermaphrodite apparent » et « l'hermaphrodite incertain ».

Les questions les plus pertinentes ainsi traitées étaient : l'héritage, la prière, la circoncision.

C'est ainsi qu'une première partie sera consacrée à l'hermaphrodisme et le Droit musulman et dans une seconde à l'hermaphrodisme et le Droit marocain.

1. Partie I : Hermaphroditisme dans le Droit musulman

a. Définition

En Droit musulman, l'hermaphrodite est un individu réunissant deux organes reproducteurs des deux sexes (masculin et féminin).

Chez l'hermaphrodite, la détermination du sexe (masculin ou féminin) est dans la manière d'uriner. S'il urine de ses parties génitales féminines, il est identifié fille. Si par contre, il urine de ses parties génitales masculines, il est considéré comme «garçon». S'il urine des deux sexes, il est considéré « hermaphrodite incertain ».

A la puberté, c'est les signes sexuels secondaires qui vont faire la différence. Dans l'absence de ces signes, il est considéré « hermaphrodite incertain ». [107]

Le sujet a été abordé par les oulémas en essayant de donner des solutions légitimes.

Ainsi, ils ont défini l'hermaphrodite comme étant une personne qu'on n'arrive pas à déceler le sexe. Soit qu'elle dispose des deux organes sexuels à la fois ou d'aucun deux.

En ce qui concerne la part de l'hermaphrodite dans l'héritage, il est à préciser que dans le cas où il s'avère que le sexe mal domine, l'hermaphrodite va hériter la part d'un homme et vice versa. Dans ce cas, le problème ne se pose pas. Néanmoins, si on n'arrive pas à déceler le sexe, on est devant « un hermaphrodite incertain ».

b. L'hermaphrodisme et les règles de succession :

Les avis des oulémas divergent par rapport au sujet de la succession. (Ex : Imam Abou hanifa met les deux hypothèses (male et femelle), et ne donne pas à l'hermaphrodite le droit d'hériter. Imam Malik, a opté pour la voie médiane en attribuant à l'hermaphrodite la moyenne entre les deux parts. Quant à Imam Chafii il traite les autres héritiers et l'hermaphrodite avec l'hypothèse de la part la plus minime. L'Imam Ibn Hanbel pose deux hypothèses : si la situation de l'hermaphrodite allait s'éclaircir il le traite avec les autres héritiers comme l'a fait Imam Chafii et reporte le partage du reste de la succession; si la situation de l'hermaphrodite est désespéré ou sans issue il adopte la solution d'Imam Malik.

Il est aussi intéressant de voir comment le fikh Malikite à discuté de la situation dans ses plus infimes détails ne laissant au hasard aucune hypothèse sans poser la solution adéquate. [108]

c. L'hermaphrodisme et les ablutions :

L'hermaphrodite apparent ne présente pas un problème chez les oulémas et ce, contrairement à « l'hermaphrodite incertain ». [107]

d. L'hermaphrodisme et la prière :

« Assounah » prévoit que l'homme ne peut pas prier derrière un hermaphrodite et ce dernier ne peut pas prier derrière une femme. [107]

e. L'hermaphrodisme et la toilette mortuaire :

Tant que le sexe du défunt n'a pas pu être identifié, la toilette mortuaire ne peut avoir lieu.

S'il est enterré avec un homme dans une même tombe, il est mis derrière lui, s'il est enterré avec une femme, il est mis devant elle.

L'hermaphrodite est enveloppé de la même manière que la femme. [107]

f. L'hermaphrodisme et le port de soie et d'or :

Il est interdit dans la loi musulmane le port de l'or ou l'habillement en soie par les hommes. La source de cette interdiction trouve son origine dans la sunnah car il est relaté que le prophète a pris l'or dans sa main droite et la soie dans la gauche et dit " ces deux là sont interdits (haram) pour les mâles et permis pour les femelles. Cependant même si l'hermaphrodite ne peut être classé dans tel ou tel rang il est préférable de lui en interdire le port et l'habillement. [107]

g. L'hermaphrodisme et le mariage, la circoncision :

Dans le droit musulman, le mariage de l'hermaphrodite est nul jusqu'à ce qu'il soit statué sur son identité (Homme ou femme).

En ce qui concerne la circoncision, elle est indésirable car la personne circoncise est présumée « femelle » et vice versa [107]

2. Partie II: Hermaphrodisme dans le droit marocain :

Aucun litige concernant l'Hermaphrodisme n'a été porté devant la cour de cassation. Cela s'explique par les traditions et coutumes dont s'attache une grande partie de la société marocaine.

Si en droit positif, l'homme et la femme sont égaux dans les droits politiques et sociaux, le problème se pose en particulier, dans l'application des lois relatives au statut personnel, à l'état civil et au service militaire.

L'Hermaphrodisme et le code du statut personnel :

Suivant l'ancien code du statut personnel et le nouveau code de la famille, le législateur marocain n'a pas abordé l'Hermaphrodisme dans le cadre du mariage, de la capacité et de la succession. Ce vide juridique pose la question de savoir comment répondre aux besoins de cette catégorie de personne.

Néanmoins, quelques dispositions du code de la famille peuvent être considérées comme des solutions aux problèmes posés par l'Hermaphrodisme.

A titre d'exemple, un époux, induit en erreur, peut demander de mettre fin aux liens conjugaux avec un hermaphrodite pour vice rédhibitoire et ce, en application des dispositions des articles 107 et 111 du code de la famille. [109]

A moins que le conjoint ait pris connaissance du vice, lors de la conclusion de l'acte de mariage ou bien, a manifesté clairement son acceptation du vice rédhibitoire après avoir pris connaissance de son caractère incurable. L'époux a le droit de demander la restitution du montant du Sadaq à la personne qui l'a induit en erreur ou qui lui a caché sciemment le vice rédhibitoire.

En ce qui concerne la succession, l'ancien le code de la famille restent muet à cet égard. Il semble que la solution se trouve dans l'application des dispositions de l'article **400** du code de la famille qui précise que « Pour tout ce qui n'a pas été expressément énoncé dans le présent code, il y a lieu de se référer aux prescriptions du Rite Malékite et/ou aux conclusions de l'effort jurisprudentiel (Ijtihad), aux fins de donner leur expression concrète aux valeurs de justice, d'égalité et de coexistence harmonieuse dans la vie commune, que prône l'Islam ».

a. L'Hermaphrodisme et la loi relative à l'état civil :

Au sens de la loi n° 37-99 relative à l'état civil, on entend par "état civil ", le régime consistant à consigner et à authentifier les faits civils fondamentaux relatifs aux personnes tels que la naissance, le décès, le mariage et le divorce ainsi qu'à consigner dans les registres de l'état civil toutes les indications s'y rapportant selon leur nature et les dates et lieu de leur survenance.

Le tribunal est seul compétent pour statuer sur les demandes en rectification des erreurs substantielles entachant l'acte de l'état civil. Cet acte est réputé entaché d'une erreur matérielle s'il s'avère que l'une des mentions figurant dans l'acte est contraire à la réalité (article 36 et 37).

De ce qui précède, les indications se rapportant à l'état civil de l'hermaphrodite peuvent être rectifiées (prénom, sexe) sur la base d'une expertise médicale.

b. L'Hermaphrodisme et le service militaire :

L'article premier du décret royal n° 137-66 du 20 du 9 juin 1966 relatif à l'institution et à l'organisation du service militaire prévoit dans son article premier que « tous les citoyens marocains de sexe masculin, sont assujettis au service militaire ».

Les résultats du recensement, comportant des renseignements sur l'état civil, le domicile et la situation familiale et professionnelle des assujettis, sont communiqués à l'autorité militaire (Article 8)

Les jeunes gens présélectionnés sont convoqués individuellement par les soins de l'autorité militaire devant des commissions de sélection pour examen de leur aptitude, et éventuellement de leurs demandes de dispense, de sursis ou d'exemption.

Chaque commission comprend, sous la présidence du commandant militaire territorial, le gouverneur ou son représentant, un représentant de la gendarmerie royale, et deux médecins dont un militaire et un civil désigné par le gouverneur. (Article 11)

Dans ce cas, deux situations peuvent se présenter : la preuve de féminité est produite devant la commission ou bien le service militaire est interrompu suite à un examen médical.

Conclusion :

Nous avons constaté que le Droit musulman considère l'hermaphrodite « incertain » comme étant une personne *à la fois* homme et femme et nous avons remarqué que le droit marocain n'a pas pu aborder ce sujet ouvertement. Néanmoins, il existe quelques dispositions juridiques qui ne concerne pas directement les hermaphrodites mais qui peuvent servir cette catégorie de personne.

En ce qui concerne les droits et obligations politiques et économiques, L'hermaphrodisme ne constitue guère une problématique juridique dans la mesure où l'égalité entre la femme et l'homme est un principe fondamental.

Les seules dispositions juridiques considérées comme solutions aux problématiques posées par l'Hermaphrodisme sont celles relatives au statut

personnel (dissolution du mariage pour vice rédhibitoire) et à l'état civil (rectification de l'identité de l'hermaphrodite)

A cette occasion, j'attire l'attention des médecins participant à la commission de sélection des jeunes appelés au service militaire, pour leur demander d'effectuer des examens chromosomiques afin de s'assurer de l'identité de la personne (femme ou Homme).



VII. conclusion :

Le syndrome du testicule féminisant ou syndrome d'insensibilité aux androgènes SIA, est une maladie génique de transmission récessive liée à l'X avec un polymorphisme génique, biochimique et anatomo-clinique varié.

Il traduit, habituellement un défaut de masculinisation des organes génitaux survenant durant la période de différenciation sexuelle embryonnaire.

Il s'agit d'une résistance des tissus cibles à l'action des androgènes, liée à un dysfonctionnement qualitatif ou quantitatif des récepteurs aux androgènes. Ce qui empêche un développement physique et sexuel masculin normal chez un sujet 46 XY. Le phénotype du SIA est généralement variable mais la plupart des individus atteints se développent en tant que femme.

C'est une maladie rare qui constitue l'étiologie la plus fréquente du pseudohermaphrodisme masculin.

- Le diagnostic prénatal est difficile, mais possible par le biais de l'échographie, le caryotype et le dosage de la testostéronémie.
- Avant la puberté le diagnostic peut être fait à l'occasion d'extraction chirurgicale et étude histologique des testicules après cure d'hernie inguinale.
- Le diagnostic est souvent posé tardivement après la puberté devant une aménorrhée primaire.

On distingue schématiquement deux formes cliniques:

- L'insensibilité complète aux androgènes caractérisée par un phénotype féminin sans ambiguïté génitale.

- Les insensibilités partielles aux androgènes qui sont très hétérogènes avec un large spectre d'expression clinique allant du morphotype presque féminin jusqu'aux hommes sans ambiguïté génitale mais stériles.

Les dosages hormonaux de la testostérone, TBG, delta 4androstènedione ; élevés orientent vers le diagnostic. L'échographie pelvienne, et la TDM confirment l'absence de l'utérus et des gonades féminins et montre la présence des testicules ectopiques, et le caryotype confirme le diagnostic.

La prise en charge est complexe. Il est fondamental de maintenir le sexe déclaré à la naissance. La patiente doit être informée sur sa stérilité.

Après la puberté, il faut pratiquer une castration le plus tôt possible du fait du risque de dégénérescence. Le traitement œstrogénique substitutif est indispensable, il induit le développement des caractères sexuels secondaires, préserve une activité sexuelle normale et prévient les conséquences de la carence œstrogénique.

Concernant le vagin, une plastie vaginale ou une confection d'un néovagin peut être nécessaire.

Une prise en charge psychologique de la patiente et de ses parents s'impose. Le travail thérapeutique avec les parents comporte trois caractéristiques : la précocité des soins, la position du clinicien-thérapeute disposé à prendre en compte et à accueillir la réalité des événements, l'accompagnement de l'enfant et de ses parents (médecins, soignants, chirurgiens, psychologue, etc.)

Le traitement psychologique des parents SIA vise à les amener à accepter l'affection de leur enfant et les prépare aux éventuelles interventions

thérapeutiques nécessaires à son cas. Et puis enfin les amène à accepter les décisions médicales qui pourraient être contraires à leurs attentes en les associant dans la prise de telles décisions.

Quant au volet juridique il s'est avéré que l'arsenal des textes de loi marocaine est pratiquement vide de textes traitant explicitement la situation d'hermaphrodite contrairement à la loi islamique, de même qu'il n'y a pas de jurisprudence en la matière, cependant, les textes existants en matière d'état civil, succession et service militaire peuvent combler ce vide grâce à leur caractère général.



Résumé

Titre : Le syndrome du testicule féminisant à propos de deux cas

Auteur : SENNOUSSI Balkiss

Mots-clés : Testicule féminisant- syndrome d'insensibilité aux androgènes- diagnostic- prise en charge thérapeutique et psychologique- Statut juridique

Le syndrome du testicule féminisant est une maladie génique de transmission récessive liée au chromosome sexuel X, appelé actuellement syndrome de d'insensibilité aux androgènes (SIA).

Les sujets atteints sont des femmes apparemment normales, mais porteuses d'un caryotype mâle 46 XY avec aménorrhée primaire et des organes génitaux internes à type de testicules ectopiques.

Les progrès récents de la biologie moléculaire, ont permis une meilleure compréhension de la physiopathogénie du SIA, et sa classification en 2 catégories:

- **L'insensibilité complète aux androgènes**
- **Les insensibilités partielles aux androgènes**

Le diagnostic est souvent posé tardivement après la puberté devant une aménorrhée primaire.

Chez le nouveau-né, le diagnostic est suspecté devant un caryotype 46 XY d'un bébé de morphotype féminin, le diagnostic prénatal serait possible par le biais de l'échographie, le caryotype et le dosage de la testostéronémie.

Le traitement consiste en une gonadectomie, en raison du risque de dégénérescence maligne des testicules ectopiques, traitement oestroprogestatif, une vaginoplastie selon les cas, et une prise en charge psychologique de la patiente et de sa famille.

Nous rapportons deux cas de SIA colligés dans le service de gynécologie-obstétrique à la maternité Souissi de Rabat, et nous insistons sur les particularités épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et génétiques de cette pathologie rarissime.

L'originalité de ce travail réside en :

- ❖ la prise en charge gynécologique
- ❖ la mise au point sur le retentissement psychique suite à l'annonce du diagnostic
- ❖ l'importance de la prise en charge psychologique et du soutien par des associations récemment créés dans ce but,
- ❖ l'approche juridique vis-à-vis ce phénomène par la loi Marocaine.

SUMMARY

Title: Testicular feminization syndrome about two cases

Author: SENNOUSSI Balkiss

Keywords: Testicular feminisation- androgen insensitivity syndrome-diagnosis- taking therapeutic and psychological care, legal status

Androgen insensitivity syndrome (AIS), formerly known as testicular feminization, is an X-linked recessive genetic disease. Affected individuals are apparently normal women, but carrying a male chromosomal karyotype 46 XY, with primary amenorrhoea, and male internal genitals.

Recent progress of molecular biology, allowed a better comprehension of the physiopathologie of the SIA, and its classification in 2 categories:

- **Complete androgen insensitivity syndrome**
- **Partial androgen insensitivity syndrome**

The diagnosis is often posed tardily after puberty in front of a primary amenorrhoea.

At the new-born baby's case, the diagnosis is strongly suspected in front a female baby morphotype with a chromosomal chart 46 XY, the prenatal diagnosis is possible by the means of echography, the chromosomal chart and the proportioning of the testosterone.

The treatment consists of a gonadectomy, because of the risk of malignant degeneration of the testicles ectopic, an oestroprogestatif treatment, a vaginoplastie according to the cases, and a psychological care of the patient and her family.

We report two cases of SIA compiled in gynecology and obstetrics maternity Souissi Rabat, and we insist on the epidemiologic, diagnostic, therapeutic characteristics and genetics of this extremely rare pathology.

The originality of this work lies on the focus on the psychological impact following the announcement of the diagnosis to patients and their parents, as well as the importance of psychological care and social supports provided by associations recently created for this purpose, and the legal treatment of this phenomenon by Moroccan law.

ملخص

العنوان : متلازمة الخصية الإستثنائية بخصوص حالتين

من طرف: بلقيس السنوسي

الكلمات الأساسية : الخصية الإستثنائية - متلازمة مقاومة الأندروجينات - التشخيص - العلاج - العناية النفسية - الوضعية القانونية.

تعتبر متلازمة الخصية الإستثنائية مرضاً وراثياً متنحياً مرتبطاً بالكروموسوم الجنسي "X"، وتسمى حالياً **متلازمة مقاومة الأندروجينات**.

إن الأشخاص المصابين هن في الغالب نساء ذوات مظهر خارجي أنثوي طبيعي، ولكنهن في الحقيقة حاملات لخريطة صبغية ذات طبيعة ذكورية XY، ويتميزن بغياب الطمث الأولي وبأعضاء جنسية داخلية على شكل خصيتين.

إن التقدم العلمي لأبحاث البيولوجيا الجزيئية مكن من فهم أفضل للفيزيولوجيا المرضية لهذا الداء، كما مكن من تصنيفها إلى قسمين :

• متلازمة مقاومة الأندروجينات الكاملة

• متلازمة مقاومة الأندروجينات الجزئية

غالباً ما يشخص المرض متأخراً بعد البلوغ أمام غياب الطمث الأولي.

يشخص المرض أيضاً أمام وجود خريطة صبغية "XY 46" عند مولود أنثوي الشكل، وبالتالي فإن التشخيص قبل الولادة سيكون ممكناً عن طريق الموجات فوق-الصوتية و الخريطة الصبغية و قياس نسبة التستسترون في الدم.

يتلخص العلاج في إستئصال الخصيتين وذلك لخطر تحولهما إلى سرطان، كما يتطلب علاجاً هرمونياً و جراحة إصلاح للمهبل كل حسب الحالة؛ ورعاية ودعمًا نفسياً للمريضة وأسرتها.

في هذا البحث ننشر تقريراً عن حالتين مرضيتين معابنتين في قسم أمراض النساء والتوليد في مستشفى الولادة "السويسى-الرباط"، لنقف على الخصائص الوراثية و التشخيصية و العلاجية و الوراثة لهذا المرض النادر.

يكمّن تمييز هذا البحث بالإضافة إلى التطرق إلى العلاج الجراحي، في:

• التركيز على الحالة النفسية للمرضى وأهاليهم عند اعلامهم بطبيعة المرض.

• إبراز أهمية الرعاية النفسية والإجتماعية عبر جمعية انشأت حديثاً لهذا الغرض.

• المعالجة القانونية لهذه الظاهرة بحسب القانون المغربي.



Bibliographie

- [1] **WARNE, GARRY L.**
Complete androgen syndrome
Endocrinology and diabetes 1997 p 4-5. Australie
- [2] **M. KASSIS, Z. ASSAF, F. KIEFFER, J.F. MAGNY, M. VOYER**
Les pathologies de la détermination et de la différenciation sexuelle : période néonatale
J Pediatr Puériculture 2002 ; 15 : 12 1-6
- [3] **NICOLÁS MENDOZA & MIGUEL ANGEL MOTOS**
Androgen insensitivity syndrome
Gynecological Endocrinology, 2013; 29(1): 1–5
- [4] **M.JEMMALI, J-C.RECTENWALD**
Le syndrome du testicule féminisant associé à un hydramnios aigu, à propos d'un cas
J-Gynecol obstet biol reprod 2000; 29: 797_800
- [5] **M DAVID, JEAN-CHRISTOPHE BEL ET LOUIS PAUL FISHER**
Historique des ambiguïtés sexuelles et de leurs traitements.
HISTOIRE MEDECINE LYON
- [6] **SETTAF.A**
Le syndrome de féminisation testiculaire. Rabat 1980.
Thèse num :44
- [7] **DECORRT J. ET GUINET P.**
Les états intersexuels .éd librairie Maloine. Paris, 1962
- [8] **JACQUES HANOUNE.**
Glandes endocrines. Hervé Guenard.
Physiologie humaine : .Paris : Pradel, 1996.413-50

- [9] **LAJIC WEDLL A, BUI TH, ROTZEN EM, HOLST M. LONG**
Termsouratic follows-up of penality treated children with congenital adrenal hyperplasia.
J clin Endocrinal metab 1998; 83:3872-80.
- [10] **CANLORBE P, BORNICHE P, BADER JC.**
Les cryptorchidies
Encycl Méd Chir Paris18620 Uro-gen.1968 ; A10 11. (53-59).
- [11] **GIROD C, CZYBA JC.**
Embryologie de l'appareil génital féminin.
Encycl Méd Chir Paris gynécologie 110-A10 (12-1977).
- [12] **GERM.AIN D, VASSAL J.**
Encyclopédie médicochirurgicale
Glande endocrine.1998; A10:14-811
- [13] **JOST A**
Les péripéties d'une recherche : l'étude de la différenciation sexuelle.
Med/Sci 1991; 7: 263-275
- [14] **KUTTENN F, DEBRY S, LEBOU C Y.**
Anomalies de la différenciation sexuelle.
Médecine de la Reproduction. Flammarion. Paris. 1986; pp 281-313
- [15] **WATCHEL SS.**
HY Antigen and the biology of sex determination,
Grune Stratton. New York. 1983
- [16] **McLAREN A, SIMPSON E, TOMONARI K, CHANDLER P, HOGG H**
Male sexual differentiation in mice lacking H-Y antigen.
Nature 1984; 312: 552-555

- [17] **SIMPSON E, CHANDLER P, GOULMY E**
Separation of the genetic loci for the H-Y antigen and for testis determination on human Y chromosome.
Nature 1987; 326: 876-878
- [18] **PAGE DC, MOSHER R, SIMPSON,**
The sex determining region of the human Y chromosome encodes a finger protein.
Cell 1987; 51: 1091-1104
- [19] **SINCLAIR AH, FOSTER JW, SPENCER JA,**
Sequences homologous to ZFY, a candidate human sex determining gene, are autosomals in marsupials.
Nature 1988; 336: 780-783
- [20] **KOOPMAN P, GUBBAY J, VIVIAN N, GOODFELLOW P, LOVELL-BADGE R**
Male development of chromosomally female mice transgenic for SRY.
Nature 1991; 351: 117-121
- [21] **HARLEY VR, JACKSON DI, HEXTALL PJ**
DNA binding activity of recombinant SRY from normal males and XY females.
Science 1992; 255:453-456
- [22] **VIGIER B, WATRIN F, MAGRE S, TRAN D, JOSSO N**
Purified bovine AMH induces a characteristic freemartin effect in fetal rat prospective ovaries exposed to it in vitro.
Development 1987; 100: 43-55
- [23] **JOST A**
Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de lapin. III : Rôle des gonades foetales dans la différenciation sexuelle somatique.
Arch Anat Microsc Morphol Exp 1947; 36: 271-315

[24] JOSSO N, PICARD JY

Anti-Müllerian hormone.

Physiol Rev 1986; 66:1038-1090

[25] MARIE-FRANCE D ;IRÈNE M ; FRÉDÉRIQUE K

Pseudohermaphroditismes masculins et hermaphroditismes vrais,

EMC Gynécologie [802-A-25].

[26] PRADER A, GURTNER HP

Das syndrom des pseudohermaphroditismus masculinus bei kongenitaler Nebennierenrinden-Hyperplasia ohne Androgenüberproduktion (adrenaler pseudohermaphroditismus masculinus).

Helv Paediat Acta 1955 ; 10 : 397-412

[27] BONGIOVANNI AM, KELLENBENZ G

The adrenogenital syndrome with deficiency of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase.

J Clin Invest 1962; 41: 2086-2092

[28] YANASE T, SIMPSON ER, WATERMAN MR

17 α -hydroxylase/17, 20-Lyase Deficiency: from clinical investigation to molecular definition.

Endocr Rev 1991

[29] BIGLIERI EG, HERRON MA, BRUST N

17-hydroxylation deficiency in man.

J Clin Invest 1966; 45: 1946-1954

[30] NEW MI, SUVANNAKUL L

Male pseudohermaphroditism due to 17 α -hydroxylase deficiency.

J Clin Invest 1970; 49: 1930

- [31] **ECKSTEIN B, COHEN S, FARKAS A, ROSLER A**
The nature of the defect in familial male pseudohermaphroditism in Arabs of Gaza.
J Clin Endocrinol Metab 1989; 68: 477-485
- [32] **SAEZ JM, PERETTI ED, DE MORERA AM, DAVID M, BERTRAND J**
Familial male pseudohermaphroditism with gynecomastia due to a testicular 17 ketosteroid reductase defect. I: Studies in vivo.
J Clin Endocrinol Metab 1971; 32: 604-607
- [33] **SCHAISSON G, SITRUK LR**
Male pseudohermaphroditism due to testicular 17-ketosteroid reductase deficiency.
Horm Metab Res 1976; 8: 307-310
- [34] **TOSCANO V, BALDUCCI R, BIANCHI P, MANGIANTINI A, SCIARRA F**
Ovarian 17-ketosteroid reductase deficiency as a possible cause of polycystic ovarian disease.
J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 288-292
- [35] **MORRIS JM**
The syndrome of testicular feminization in male Pseudohermaphrodites.
Am J Obstet Gynecol 1953; 65: 1192-1211
- [36] **MAUVAIS-JARVIS P, BERCOVICI JP, CREPY O, GAUTHIER F**
Studies on testosterone metabolism in subjects with testicular feminization syndrome.
J Clin Invest 1970; 49: 31-40
- [37] **MAUVAIS-JARVIS P, MOWSZOWICZ I, KUTTENN F.**
Significance of 5 α -reductase activity in human sexual differentiation. In: Serio M et al (eds). Sexual differentiation: basic and clinical aspects.
Raven Press. New York. 1984; pp 247-260

- [38] **MOWSZOWICZ I, STAMATIADIS D, WRIGHT F, KUTTENN F,**
Androgen receptor in sexual differentiation.
J Steroid Biochem 1989; 32:157-162
- [39] **JENSTER G, VAN K, VAN V, VAN DER KWAST,**
Domains of the human androgen receptor involved in steroid binding,
transcriptional activation, and subcellular localization.
Mol Endocrinol 1991; 5: 1396-1404
- [40] **FRENCH FS, LUBAHN DB, BROWN TR**
Molecular basis of androgen insensitivity.
Rec Prog Horm Res 1990; 46: 1-46
- [41] **GRIFFIN JE Androgen resistance.**
The clinical and molecular spectrum.
New Engl J Med 1992; 326: 611-618
- [42] **SULTAN C, LOBACCARO JM**
Génétique moléculaire des syndromes d'insensibilité aux androgènes.
Med/Sci 1991; 7: 697-704
- [43] **LUBS HA, VILAR O, BERGENSTAL DM**
Familial male pseudohermaphroditism with labial testes and partial feminization:
endocrine studies and genetic aspects.
J Clin Endocrinol Metab 1959; 19: 1110-1120
- [44] **GILBERT-DREYFUS S, SEBAOUN J, BELAISCH J**
Etude d'un CAS familial d'androgynoïdisme avec hypospadias grave,
gynécomastie et hyperestrogénie.
Ann Endocrinol 1957; 18: 93-101
- [45] **REIFENSTEIN EC**
Hereditary familial hypogonadism.
Proc Am Federation Clin Res 1947; 3: 86-91

- [46] **ROSEWATERS S, GWINUP G, HAMWI GJ**
Familial gynecomastia.
Ann Intern Med 1965; 63: 377-385
- [47] **IMPERATO-McGinley J, GUERRERO L, GAUTIER T, PETERSON RE**
Steroid 5 α -reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism.
Science 1974; 186: 1213-1215
- [48] **MOORE RJ, GRIFFIN JE, WILSON JD**
Diminished 5 α -reductase activity in extracts of fibroblasts cultured from patients with familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 2.
J Biol Chem 1975; 250: 7168-7172
- [49] **HODGINS MB**
Possible mechanisms of androgen resistance in 5 α -reductase deficiency: implication for the physiological role of 5 α -reductase.
J Steroid Biochem 1982; 19: 555-559
- [50] **JENKINS EP, ANDERSSON S, IMPERATO-McGinley J, WILSON JA,**
Genetic and pharmacological evidence for more than one human steroid 5 α -reductase.
J Clin Invest 1992; 89: 293-300
- [51] **ANDERSSON S, BERMAN DM, JENKINS EP, RUSSELL DW .**
Deletion of steroid 5 α - reductase 2 gene in male pseudohermaphroditism.
Nature 1991; 354:159-161
- [52] **GUERRIER D, TRAN D, VANDERWINDEN JM**
The persistent Müllerian duct syndrome: a molecular approach.
J Clin Endocrinol Metab 1989; 68: 46-52

- [53] **KNEBELMANN B, BOUSSIN L, GUERRIER D**
Anti-Müllerian hormone Bruxelles: a nonsense mutation associated with the persistent Müllerian duct syndrome.
Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 3767-3771
- [54] **BERTHEZENE F, FOREST MG, GRIMAUD JA, CLAUSTRAT B, MORNEX R**
Leydigcell agenesis: a cause of male pseudohermaphroditism.
New Engl J Med 1976; 295: 969-972
- [55] **BROWN DM, DEHNER LP**
Leydig cell hypoplasia: a cause of male Pseudohermaphroditism.
J Clin Endocrinol Metab 1978; 46: 1-7
- [56] **PARK IJ, BURNETT LS, JONES HW, MIGEON CJ, BLIZZARD RM**
A case of male pseudohermaphroditism associated with elevated LH, normal FSH and low testosterone possibly due to the secretion of an abnormal LH molecule.
Acta Endocrinol 1976; 83: 173-181
- [57] **AHMED SF, CHENG A, DOVEY L, HAWKINS JR, MARTIN H, ROWLAND J, SHIMURA N.**
Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgenin sensitivity syndrome.
J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:658–665.
- [58] **PREVALENCE OF RARE DISEASES. BIBLIOGRAPHIC DATA.**
[[HTTP://WWW.ORPHA.NET/](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=EN)
consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=EN]
- [59] **MINTO CL, LIAO KL, CONWAY GS, CREIGHTON SM.**
Sexual function in women with complete androgen insensitivity syndrome.
Fertil Steril 2003 ; 80 : 157-64.

- [60] **NOEL M, CHEVENNE D, NICOLAS M, RIGAL O, KERTSZ G, DRAI L.**
Hormone antimullérienne et testostérone.
Immuno-Analyse et Biologie Spécialisée 2003 ; 18 : 277-82.
- [61] **TUREK-PLEWA J, TRZECIAK WH.**
Gene symbol : AR. Disease: androgen insensitivity syndrome.
Hum Genet 2006 ;
- [62] **F. MIKOU, H. BOUFETTAL, R. BOUFETTAL, I. ALEHYANE, M. ELKERROUMI, M. GHAZLI, N. MATAR**
LE SYNDROME D'INSENSIBILITE AUX ANDROGENES (A PROPOS D'UN CAS). Maroc Urol 2009 ; 13 : 30-33
- [63] **FRISHMAN GN.**
Laparoscopic gonadectomy for androgen insensitivity syndrome : karyotype tells the tale.
Am J Obstet Gynecol 2007; 196: 612.e1-2.
- [64] **YALINKAYA A, YAYLA M, ERDEMOGLU M.**
Prenatal diagnosis of a fetus with androgen insensitivity syndrome (AIS).
Prenat Diagn 2007 ; 27 : 856-7.
- [65] **URBANOWICZ W, STARZYK J, SULISLAWSKI J.**
Laparoscopic vaginal reconstruction using a sigmoid colon segment:
- [66] **BEL HADJ Y, KACEM.M, KHOCHTALI,MOUSSA.A, SAIDANI.Z, DENGUEZLI.W, SULTAN.C.**
Syndrome de résistance complète aux androgènes : nouvelle mutation chez une famille tunisienne.
Ann d'Endocrino. 2008 ; 69: 218–226
- [67] **GOTTLIEB B, BEITEL LK, WU JH, TRIFIRO M.**
The androgen receptor gene mutations database (ARDB): 2004 update.
Hum Mutat 2004;23(6):527–33.

[68] SULTAN.C ; POUJOL.N .

Insensibilité aux androgènes.

Encyclopedie Orphanet. Septembre 1998.

[69] MESTAYER.C, GABOU.L, PORTOIS.MC, BOUCEKKINE.C, CHANG.C, MOWSZOWICZ.I,

Expression du gène du récepteur des androgènes chez des sujets normaux et des patients présentant une insensibilité complète aux androgènes.

Annal endocrinol 1991, 52:431- 434.

[70] FATNASSI R, TRABELSI A, SAAFI F, AMRI F, KHAIRI H.

Le syndrome d'insensibilité complète aux androgènes.

Imagerie de la Femme 2008;18:251-254

[71] MICHELINE.M , ISABELLE BEAU, GÉRI.M

Maladies genetiques associées aux mutations inactivatrices des récepteurs des gonadotrophines

Medecine/science 1999 ;15 :219-24

[72] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase

Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares

Avrile 2011

[73] L. MAILLET-DUMAS, K. MORCEL, B.J. PANIEL, R. ROUZIER

Traitement sans transplant digestif de l'aplasie utéro-vaginale.

Techniques et résultats

Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique 9-12-2009

[74] F.SIROL.

Aspects psychologiques des ambigüités sexuelles.

J Pediatr Puériculture 2002 ; 15 : 111-6.

- [75] **JEAN-MARC ALBY.**
Identité et rôle sexuels.
L' evolution psychiatrique 72 (2007) 633–657.France
- [76] **ANSERMET F.**
Clinique de l'ambiguïté génitale chez l'enfant.
Med Hyg 2005;3:165–72.
- [77] **MICHEL A.**
Les troubles de l'identité sexuée.
Paris: Armand Colin; 2006
- [78] **A. MICHEL, C WAGNER, C. JEANDEL.**
L'annonce de l'intersexualité : enjeux psychiques.
Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence 56 (2008) 365–369.France
- [79] **GUENICHE K ET DUCHET C,**
« Anatomies limites - Limites psychiques Cliniques des parents d'enfants nés avec une anomalie du développement des organes génitaux »,
Perspectives Psy, 2010/4 Vol. 49, p. 310-316.
- [80] **DALERY J.**
Prise en charge psychologique des patients porteurs d'une ambiguïté sexuelle.
Communication au symposium international sur la différenciation sexuelle. (17-19 Mars 1989), Hôpital Lapeyronie. Montpellier. France.
- [81] **DE AJURIAGUERRA J.**
Manuel de psychiatrie de l'enfant.
Masson. 2ème. éd. Paris. (1980),
- [82] **MARCELLI D.-BRACONNIER A.**
Psychopathologie de l'adolescence.
Masson. Paris. (1981)

[83] ATTITUDE À ADOPTER FACE AUX VARIATIONS DU DÉVELOPPEMENT SEXUEL

Questions éthiques sur l'« intersexualité »

Prise de position no. 20/2012 Berne, novembre 2012

[84] STOLLER.R

Recherche sur l'identité sexuelle à partir du transsexualisme 1986

trad.trans, 1978, Paris gallimard

[85] DIAMOND M, SIGMUNDSON

Sex reassignment at birth, long term review and clinical implications

Arch pediatri adolescent med 1997 mars151 (3) 298_304

[86] ELLIS A.

The sexual psychology of human hermaphrodites.

Psychosom Med 1945; 7:108–25.

[87] MONEY J, HAMPSON JG, HAMPSON JL.

An examination of some basic sexual concepts:

The evidence of human hermaphroditism. Johns Hopkins Bull 1955; 97(4):301–19.

[88] ROCHEBLAVE-PENLE A.M.

Rôles masculins et féminins dans les états intersexuels.

Evol Psychiatr 1954;2:281, 312.

[89] WILKINS L, ET AL.

Hermaphroditism.

Pediatrics 1955; 16:287.

[90] DUCHET, C. IN A. PONSETI-GAILLOCHON, S. MOLENDIA (EDS.),

Le debriefing psychologique; pratiques, bilan et évolution des soins

Précoces

Eclairages psychanalytiques. (pp. 27-51). Paris : 2009

[91] QUIGNARD, P.

Le sexe et l'effroi.

Paris : Gallimard. (1996).

[92] CICCONE, A., FERRANT, A.

Honte, Culpabilité et Traumatisme.

Paris : Dunod. (2009).

[93] KOJIMA Y, MIZUNO K, NAKANE A, KATO T, KOHRI K, HAYASHI Y.

Long-term physical, hormonal, and sexual outcome of males with disorders of sex development.

J Pediatr Surg 2009; 44:1491–1496.

[94] GOLDBERG, M. B., AND MAXWELL, A. F. (1948).

Male pseudohermaphroditism proved by surgical exploration and microscopic examination:

Case report with speculations concerning pathogenesis.

J. clin. Endocr., 8, 367.

[95] WACHSTEIN, M., AND SCORZA, A. (1951).

Male hermaphroditism: A type showing female habitus, absence of uterus and male gonads

Often associated with testicular adenoma.

Report of case and review of literature. Amer.J. clin. Path., 21, 10.

[96] WILKINS, L. (1957).

The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence,

2nded. Thomas, Springfield, Illinois.

[97] FRANK TR.

The formation of an artificial vagina without operation

Am.j obstet Gynecol. 1938; 35:1053-1055

[98] AMUSSAT, JEAN ZULIMA

Observation sur une operation de vagin artificiel : pratiquée avec success , par un nouveau procédé

Epernay : impr.de Warin-Thierry et fils 1835 p32

[99] INGRAM JM.

The bicycle seat stool in the treatment of agenesis and stenosis: apreliminary report.

Am J Obstet Gynecol 1981; 140:867-837

[100] (Verset 13 de la sourate al-Hujurat)»

[101] (Verset 32 de la sourate An-Nisâ) ».

[102] (verset 83 de la sourate An-Nisâ»

[103] (verset 38 de la sourate alquiamah).

[104] (verset 15 de la sourate AR-Rahmane- le tout miséricordieux)

[105] (verset 4 de la sourate At-Tin- le figuier).

[106] (verset 68 da la sourate Al-Qasas – Le récit)

[107] l’hermaphrodisme et ses dispositions dans le droit musulman – walid abdellah ismail

[108] (voir les explications de Zourkani sur l'abrégé de sidi Khalil par son auteur sidi Abdel baki Zourkani – volume 4 page 231)

[109] Dahir n° 1.04.22 promulgue au bulletin officiel n° 5184 le 05/02/2004 page 418 (version arabe)

[110] <http://www.aissg.org/>

Serment d'Hippocrate

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 أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس - السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 176

سنة: 2013

متلازمة الخصية الاستثنائية

بخصوص حالتين

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 28 يونيو 2013

من طرف

السيدة: بلقيس السنوسي

المزودة في: 16 يناير 1988 بالقيطرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الخصية الاستثنائية - متلازمة مقاومة الأندروجينات - التشخيص - العلاج -
العناية النفسية - الوضعية القانونية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس و مشرف

السيد: رضا براهيم

أستاذ في طب النساء والتوليد

السيد: زكريا بشرا

أستاذ في الطب النفسي

السيدة: سميرة خبوز

أستاذة في طب النساء والتوليد

السيد: العربي العلوي اليوسفي

رئيس غرفة محكمة النقض

أعضاء