

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

ANNEE: 2012

THESE N°: 41

**TROUBLES DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE  
PROFIL CYTOGENETIQUE  
A PROPOS DE 127 CAS**

**THESE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Mr. Wassim MARMRI**

*Né le 08 Juin 1985 à Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES:** Différenciation sexuelle – Désordres du développement sexuel  
ambiguïté sexuelle – Déterminisme sexuel.

**JURY**

<b>Mr. M. ZOUHDI</b> Professeur de Microbiologie		<b>PRESIDENT</b>
<b>Mr. O. CHOKAIRI</b> Professeur d'Histologie Embryologie		<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mme. F. JABOURIK</b> Professeur de Pédiatrie	}	<b>JUGES</b>
<b>Mr. Y. BILJOU</b> Professeur d'Anatomie		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

***PROFESSEURS :***

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie

4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie

6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie

7. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie

8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire

9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation

10. Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali\*
12. Pr. BENOMAR M'hammed
13. Pr. BENSOUDA Mohamed
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*
17. Pr. BALAFREJ Amina
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed\*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M'Barek \*
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUNHalima
28. Pr. BENSAID Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain \*
31. Pr. IRAQI Ghali
32. Pr. KZADRI Mohamed

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

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41. Pr. LACHKAR Hassan
42. Pr. OHAYON Victor\*
43. Pr. YAHYAOUY Mohamed

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

Décembre 1988

- 44. Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
- 45. Pr. DAFIRI Rachida
- 46. Pr. FAIK Mohamed
- 47. Pr. HERMAS Mohamed
- 48. Pr. TOLOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 49. Pr. ADNAOUI Mohamed
- 50. Pr. AOUNI Mohamed
- 51. Pr. BENAMEUR Mohamed\*
- 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 53. Pr. CHAD Bouziane
- 54. Pr. CHKOFF Rachid
- 55. Pr. KHARBACH Aïcha
- 56. Pr. MANSOURI Fatima
- 57. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 58. Pr. SEDRATI Omar\*
- 59. Pr. TAZI Saoud Anas

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 61. Pr. ATMANI Mohamed\*
- 62. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
- 64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
- 67. Pr. BENSOUDA Yahia
- 68. Pr. BERRAHO Amina
- 69. Pr. BEZZAD Rachid
- 70. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 71. Pr. CHANA El Houssaine\*
- 72. Pr. CHERRAH Yahia
- 73. Pr. CHOKAIRI Omar
- 74. Pr. FAJRI Ahmed\*
- 75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*
- 76. Pr. KHATTAB Mohamed
- 77. Pr. NEJMI Maati
- 78. Pr. OUAALINE Mohammed\*
- 79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
- 80. Pr. TAOUFIK Jamal

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

81. Décembre 1992

82. Pr. AHALLAT Mohamed  
83. Pr. BENOUDA Amina  
84. Pr. BENSOUADA Adil  
85. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
86. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
87. Pr. CHRAIBI Chafiq  
88. Pr. DAOUDI Rajae  
89. Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
90. Pr. EL HADDOURY Mohamed  
91. Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
92. Pr. FELLAT Rokaya  
93. Pr. GHAFIR Driss\*  
94. Pr. JIDDANE Mohamed  
95. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
96. Pr. TAGHY Ahmed  
97. Pr. ZOUHDI Mimoun

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

Mars 1994

98. Pr. AGNAOU Lahcen  
99. Pr. AL BAROUDI Saad  
100. Pr. BENCHERIFA Fatiha  
101. Pr. BENJAAFAR Noureddine  
102. Pr. BENJELLOUN Samir  
103. Pr. BEN RAIS Nozha  
104. Pr. CAOUI Malika  
105. Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
106. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT  
107. Pr. EL AOUAD Rajae  
108. Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
109. Pr. EL HASSANI My Rachid  
110. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur  
111. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*  
112. Pr. ERROUGANI Abdelkader  
113. Pr. ESSAKALI Malika  
114. Pr. ETTAYEBI Fouad  
115. Pr. HADRI Larbi\*  
116. Pr. HASSAM Badredine  
117. Pr. IFRINE Lahssan  
118. Pr. JELTHI Ahmed  
119. Pr. MAHFOUD Mustapha  
120. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
121. Pr. OULBACHA Said  
122. Pr. RHRAB Brahim  
123. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR  
124. Pr. SLAOUI Anas

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

125. Mars 1994

126. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
127. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
128. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
129. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
130. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
131. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
132. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
133. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
134. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
135. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
136. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
137. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
138. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
139. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

140. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
141. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
142. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
143. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
144. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
145. Pr. BENAZZOZ Mustapha	Gastro-Entérologie
146. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
147. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
148. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
149. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
150. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
151. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
152. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
153. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
154. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
155. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
156. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
157. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
158. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
159. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
160. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

161. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
162. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
163. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
164. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie

165. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
166. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
167. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
168. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
169. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
170. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
171. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
172. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
173. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
174. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

#### Novembre 1997

175. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
176. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
177. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
178. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
179. Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
180. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
181. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
182. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
183. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
184. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
185. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
186. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
187. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
188. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
189. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
190. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
191. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
192. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
193. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
194. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

#### Novembre 1998

195. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
196. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
197. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
198. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
199. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
200. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
201. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
202. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
203. Pr. LAZRAK Khalid ( M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

204. Pr. BENKIRANE Majid\*  
205. Pr. KHATOURI ALI\*  
206. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

207. Pr. ABID Ahmed\*  
208. Pr. AIT OUMAR Hassan  
209. Pr. BENCHERIF My Zahid  
210. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
211. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
212. Pr. CHAOUI Zineb  
213. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
214. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
215. Pr. EL FTOUH Mustapha  
216. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
217. Pr. EL OTMANY Azzedine  
218. Pr. GHANNAM Rachid  
219. Pr. HAMMANI Lahcen  
220. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
221. Pr. ISMAILI Hassane\*  
222. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
223. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
224. Pr. TACHINANTE Rajae  
225. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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

Novembre 2000

226. Pr. AIDI Saadia  
227. Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
228. Pr. AJANA Fatima Zohra  
229. Pr. BENAMR Said  
230. Pr. BENCHEKROUN Nabiha  
231. Pr. CHERTI Mohammed  
232. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
233. Pr. EL HASSANI Amine  
234. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
235. Pr. EL KHADER Khalid  
236. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
237. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
238. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
239. Pr. LACHKAR Azzouz  
240. Pr. LAHLOU Abdou  
241. Pr. MAFTAH Mohamed\*

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

242. Pr. MAHASSINI Najat Anatomie Pathologique  
 243. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae Pédiatrie  
 244. Pr. NASSIH Mohamed\* Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
 245. Pr. ROUIMI Abdelhadi Neurologie

Décembre 2001

246. Pr. ABABOU Adil Anesthésie-Réanimation  
 247. Pr. AOUAD Aicha Cardiologie  
 248. Pr. BALKHI Hicham\* Anesthésie-Réanimation  
 249. Pr. BELMEKKI Mohammed Ophtalmologie  
 250. Pr. BENABDELJLIL Maria Neurologie  
 251. Pr. BENAMAR Loubna Néphrologie  
 252. Pr. BENAMOR Jouda Pneumo-phtisiologie  
 253. Pr. BENELBARHDADI Imane Gastro-Entérologie  
 254. Pr. BENNANI Rajae Cardiologie  
 255. Pr. BENOUACHANE Thami Pédiatrie  
 256. Pr. BENYOUSSEF Khalil Dermatologie  
 257. Pr. BERRADA Rachid Gynécologie Obstétrique  
 258. Pr. BEZZA Ahmed\* Rhumatologie  
 259. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi Anatomie  
 260. Pr. BOUHOUCHE Rachida Cardiologie  
 261. Pr. BOUMDIN El Hassane\* Radiologie  
 262. Pr. CHAT Latifa Radiologie  
 263. Pr. CHELLAOUI Mounia Radiologie  
 264. Pr. DAALI Mustapha\* Chirurgie Générale  
 265. Pr. DRISSE Sidi Mourad\* Radiologie  
 266. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira Gynécologie Obstétrique  
 267. Pr. EL HIJRI Ahmed Anesthésie-Réanimation  
 268. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid Neuro-Chirurgie  
 269. Pr. EL MADHI Tarik Chirurgie-Pédiatrique  
 270. Pr. EL MOUSSAIF Hamid Ophtalmologie  
 271. Pr. EL OUNANI Mohamed Chirurgie Générale  
 272. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil Radiologie  
 273. Pr. ETTAIR Said Pédiatrie  
 274. Pr. GAZZAZ Miloudi\* Neuro-Chirurgie  
 275. Pr. GOURINDA Hassan Chirurgie-Pédiatrique  
 276. Pr. HRORA Abdelmalek Chirurgie Générale  
 277. Pr. KABBAJ Saad Anesthésie-Réanimation  
 278. Pr. KABIRI EL Hassane\* Chirurgie Thoracique  
 279. Pr. LAMRANI Moulay Omar Traumatologie Orthopédie  
 280. Pr. LEKEHAL Brahim Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 281. Pr. MAHASSIN Fattouma\* Médecine Interne  
 282. Pr. MEDARHRI Jalil Chirurgie Générale  
 283. Pr. MIKDAME Mohammed\* Hématologie Clinique

284. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
285. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
286. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
287. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
288. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
289. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
290. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
291. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

#### Décembre 2002

292. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
293. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
294. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
295. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
296. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
297. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
298. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
299. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
300. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
301. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
302. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
303. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
304. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
305. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
306. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
307. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
308. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
309. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
310. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
311. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
312. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
313. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
314. Pr. IKEN Ali	Urologie
315. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
316. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
317. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
318. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
319. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
320. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
321. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
322. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
323. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
324. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
325. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie

326. Pr. RAISS Mohamed  
 327. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 328. Pr. RHOU Hakima  
 329. Pr. SIAH Samir \*  
 330. Pr. THIMOU Amal  
 331. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 332. Pr. ZRARA Ibtisam\*

Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

**PROFESSEURS AGREGES :**

Janvier 2004

333. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 334. Pr. AMRANI Mariam  
 335. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 336. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 337. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 338. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 339. Pr. BOULAADAS Malik  
 340. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 341. Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 342. Pr. CHERRADI Nadia  
 343. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 344. Pr. EL HANCHI ZAKI  
 345. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 346. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 347. Pr. HACHI Hafid  
 348. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 349. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 350. Pr. KHABOUZE Samira  
 351. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 352. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 353. Pr. MOUGHIL Said  
 354. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 355. Pr. SAADI Nozha  
 356. Pr. SASSENOU ISMAIL\*  
 357. Pr. TARIB Abdelilah\*  
 358. Pr. TIJAMI Fouad  
 359. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 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  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

**Janvier 2005**

360. Pr. ABBASSI Abdellah  
 361. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 362. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
 363. Pr. ALLALI Fadoua  
 364. Pr. AMAR Yamama

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Rhumatologie  
 Néphrologie

365. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
366. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
367. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
368. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
369. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
370. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
371. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
372. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
373. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
374. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
375. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
376. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
377. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
378. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
379. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
380. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
381. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
382. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
383. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
384. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
385. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
386. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
387. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
388. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique
<b><u>AVRIL 2006</u></b>	
423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie

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

**Octobre 2007**

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila  
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
 462. Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 463. Pr. TOUATI Zakia  
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 466. Pr. SELKANE Chakir \*  
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 469. Pr. EL ABSI Mohamed  
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad \*  
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 473. Pr. GHARIB Nouredine  
 474. Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 475. Pr. ISMAILI Nadia  
 476. Pr. MASRAR Azlarab  
 477. Pr. RABHI Monsef \*  
 478. Pr. MRABET Mustapha \*  
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 480. Pr. SEFFAR Myriame  
 481. Pr. LOUZI Lhousain \*  
 482. Pr. MRANI Saad \*  
 483. Pr. GANA Rachid

Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

Anatomie pathologique  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésier réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Cardiologie  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie plastique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Dermatologie  
 Hématologie biologique  
 Médecine interne  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Virologie  
 Neuro chirurgie

484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

### Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

### **Octobre 2010**

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

## **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**

### *PROFESSEURS*

- |                                    |  |
|------------------------------------|--|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia             | Physiologie                            |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima          | Biochimie                              |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM                | Pharmacologie                          |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  | Histologie-Embryologie                 |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed              | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz         | Applications Pharmaceutiques           |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed             | Génétique Humaine                      |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed          | Microbiologie                          |
| 9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie                              |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq              | Physiologie                            |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha            | Chimie Analytique                      |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen         | Pharmacognosie                         |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader          | Zootéchnie                             |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbès     | Pharmacologie                          |
| 15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed          | Chimie Organique                       |
| 16. Pr. IBRAHIMI Azeddine          |  |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae              | Biochimie                              |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine       | Biologie                               |
| 19. Pr. REDHA Ahlam                | Biochimie                              |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique                       |
| 21. Pr. TOUATI Driss               | Pharmacognosie                         |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed               | Pharmacologie                          |
| 23. Pr. ZELLOU Amina               | Chimie Organique                       |
- \* Enseignants Militaires*

*✿ Je dédie cette thèse à ... ✍*

*A Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde.*

*A Ma très chère Mère,*

*C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.*

*Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.*

*C'est grâce à ALLAH puis à toi que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.*

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

*Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.*

*Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.*

*A mon très cher père*

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

*Ton soutien, ta prière ont été pour moi un stimulant tout au long de mes études.*

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

*Que ALLAH te protège et t'accorde santé, longue vie et b*

*A ma très chère sœur Ichrac,*

*Tu es ma soeur, mon amie et ma confidente, tu as toujours su m'encourager. Chère soeur, à toi tout mon amour.*

*Je vous souhaite de tout mon coeur une vie pleine de succès, et que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.*

*A ma tante Naima :*

*Tu n'as pas cessé de me soutenir, rassuré et de m'encourager  
durant ces années ...*

*Quoique je puisse te dire, ça ne sera jamais en mesure d'exprimer  
ce que tu représente pour moi.*

*Pour ton aide si précieuse et ta sympathie, je t'offre ce travail et  
j'espère qu'il saura te remercier comme il se doit.*

*A la mémoire de ma tante Aziza et à Sa Petite Fille Wissal*

*A la mémoire de mon grand père maternel*

*A ma grand-mère maternelle*

*A mes grands parents paternels*

*A mes tantes et mes oncles*

*A mes cousins et cousines*

*A tous les membres de ma famille, petits et grands*

## *A mes amies intimes et leurs familles*

- ✿ Dr. Badr Bensaid
- ✿ Dr. Mohammed Said Belhamidi
- ✿ Dr. Mohammed Afif
- ✿ Dr. Safae Astaty
- ✿ Lt. Mustapha Atiriss
- ✿ Mr. Othmane Ghezaoui
- ✿ Mme Maria Azghour ep. Rmili

*Vous êtes plus que des amies, vous êtes mon âme soeur et vous n'avez jamais cessé de me soutenir durant toute notre amitié ainsi que vos familles.*

*Nous avons partagé des souvenirs agréables et vous avez toujours fait preuve d'une vraie amitié et d'un amour propre.*

*Que dieu préserve notre amitié pour qu'elle ne se dénoue jamais.*

## *A mes amis(es)*

*Dr. Yatribi Karam, Dr. Dehayni Youness, Dr. Reda Benbrik,  
Dr. Oualide el Mesbahi, Dr. Nabil Laktib, Dr. Hassan Afkir,  
Dr. Nassima Guessouss, Rachid, Nawal, Mahmoud, Yasser,  
Fatima Zahra, Ahmed, Mohammed, Faissal ...*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A tous ceux qui ont participé de loin  
ou de près à la réalisation de ce travail.  
Et à tous ceux que j'ai omis de citer.*

*A notre Maître et Rapporteur de Thèse*

*Monsieur Omar Chokairi*

*Professeur d'histologie - embryologie.*

*Nous tenons à vous déclarer nos remerciements les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail et avoir vérifié à son élaboration avec patience et disponibilité.*

*Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le modèle que nous serons toujours heureux de suivre. Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous adressons, nous voudrions louer en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité. Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.*

*Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.*

*A Notre Maître et Président de Thèse*

*Madame Mimoune Zouhdi*

*Professeur de Microbiologie*

*Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu témoigner.*

*Nous avons eu de la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir. Nous ne saurons jamais vous exprimer notre profonde gratitude.*

*Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre profonde admiration.*

*Nous vous prions de trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et l'assurance de nos sentiments respectueux.*

*A Notre Maître et Juge de Thèse*

*Madame Fatima Jabourik*

*Professeur de Pédiatrie*

*Nous avons eu la chance de vous avoir parmi les membres de notre jury, et nous vous remercions d'avoir bien voulu en toute simplicité, nous faire l'honneur de juger ce travail.*

*Nous avons toujours été marqués par vos qualités humaines et l'étendue de vos connaissances.*

*Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde reconnaissance.*

*A notre Maître et Juge de Thèse*

*Monsieur Youness Bjjou*

*Professeur d'anatomie*

*Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.*

*Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre admiration de votre grande compétence professionnelle et de votre généreuse sympathie.*

*Soyez assuré de notre reconnaissance et notre profond respect*

*A notre Maître et Président de Thèse*

*Madame Mimoune Zouhdi*

*Professeur de Microbiologie*

*Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu témoigner.*

*Nous avons eu de la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir. Nous ne saurons jamais vous exprimer notre profonde gratitude.*

*Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre profonde admiration.*

*Nous vous prions de trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et l'assurance de nos sentiments respectueux.*

## Liste Des Abréviations

<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>ADS</b>	: Anomalie de Différenciation Sexuelle
<b>AMH</b>	: Hormone antimüllérienne
<b>AS</b>	: Ambigüité sexuelle.
<b>Delta 4</b>	: Delta 4 androstenedione.
<b>DGP</b>	: Dysgénésie gonadique pure.
<b>DHT</b>	: Dihydrotestostérone.
<b>DOC</b>	: Désoxycorticostérone.
<b>DSS</b>	: Dosage Sensitive Sex-reversal
<b>FISH</b>	: Fluorescent in situ hybridization
<b>FSH</b>	: Follicle-stimulating hormone.
<b>HCG</b>	: Hormone Gonadotrophique Chorionique
<b>HCS</b>	: Hyperplasie congénitale des surrénales
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle.
<b>HV</b>	: Hermaphrodisme vrai
<b>LH</b>	: Luteinizing Hormone
<b>OG</b>	: Organes génitaux.
<b>OGE</b>	: Organes génitaux externes
<b>OGI</b>	: Organes génitaux internes
<b>PCR</b>	: Polymerase chain reaction
<b>PHF</b>	: Pseudo hermaphrodisme féminin
<b>PHM</b>	: Pseudo hermaphrodisme masculin

<b>SA</b>	: Semaine d'Aménorrhée
<b>Sd</b>	: Syndrome.
<b>SDHA</b>	: Sulfate de dihydrosténone.
<b>SF1</b>	: Steroidogenic Factor 1
<b>SOX</b>	: SRY Related Box
<b>SRY</b>	: Sex-Determining Region Y chromosome
<b>SIA</b>	: Syndrome d'insensibilité aux androgènes
<b>TDF</b>	: Testis Determining Factor.
<b>UG</b>	: Uro-génital.
<b>WF1</b>	: Willms Tumor Factor 1.
<b>17 OHP</b>	: 17 hydroxyprogestérone.

## Liste des figures:

- Figure 1 :** Dès la 3ème semaine (5<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhées), les gonocytes primordiaux migrent dorsalement et latéralement du fait de la réintégration du mésenchyme extraembryonnaire. [2]
- Figure 2 :** Développement des gonoductes et de la membrane dorsale au cours du développement très précoce du pôle caudal. [2]
- Figure 3 :** La différenciation masculine ou féminine s'effectue entre la huitième ou la douzième semaine. Elle est hormodépendante. L'évolution vers le sexe féminin, en bas à droite, n'est pas un phénomène passif. En haut et à droite l'évolution masculine. [2]
- Figure 4 :** schéma des étapes de la détermination gonadique et de la différenciation sexuelle. [18]
- Figure 5 :** Chronologie d'intervention des différents facteurs de la détermination testiculaire. [18]
- Figure 6 :** Résumé des situations les plus fréquemment rencontrées en pathologie humaine : relation entre le caryotype, la présence ou non de SRY, et la clinique. [25]
- Figure 7 :** Les 5 stades de la classification de PRADER. [29]
- Figure 8 :** Le bourgeon génitale (flèche) est coudé et enfoui, de taille variable. Il convient de le mesurer et d'évaluer la coudure lors de l'examen initial. [28]

**Figure 9 :** Les bourrelets génitaux sont d'aspect strié (A) ou lisse (B), ou encore asymétrique (C). La gonade est éventuellement palpable d'un côté ou des deux (C, D). [28]

**Figure 10 :** Anomalie de la différenciation sexuelle 46XY ou gonade palpable. [28]

**Figure 11 :** Anomalie de la différenciation sexuelle 46XX ou gonade palpable. [28]

## Liste des tableaux:

**Tableau 1 :** 127 patients diagnostiqués pour troubles de la différenciation sexuelle

## Liste des graphiques:

**Graphique n°1 :** Répartition des 127 Patients en fonction de l'âge.

**Graphique n°2 :** Répartition des 127 Patients en fonction du sexe.

**Graphique n°3 :** Répartition des 127 Patients en fonction des signes d'appels.

**Graphique n°4 :** Répartition des Patients du groupe 1 en fonction de l'âge.

**Graphique n°5 :** Répartition des Patients du groupe 1 en fonction du sexe

**Graphique n°6 :** Répartition des Patients du groupe 2 en fonction de l'âge.

**Graphique n°7 :** Répartition des Patients du groupe 2 en fonction du sexe.

**Graphique n°8 :** Répartition Patients du groupe 3 en fonction du sexe.

**Graphique n°9 :** Répartition en fonction de l'âge des Patients du sexe féminin du groupe 3.

**Graphique n°10 :** Répartition en fonction de l'âge des Patients du sexe masculin du groupe 3.

## Sommaire

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODES</b> .....	4
<b>RÉSULTATS</b> .....	7
A. REPARTITION GENERALE DES PATIENTS :.....	8
1. La répartition en fonction de l'âge:.....	18
2. La répartition en fonction du sexe :.....	20
3. La répartition en fonction du signe d'appel :.....	21
B. REPARTITION SELON LES RESULTATS DE LA CYTOGENETIQUE : .....	22
1. Le groupe 1 : Le sexe civil est opposé au sexe génétique :.....	22
1-1 Répartition en fonction de l'âge:.....	23
1-2- La répartition en fonction du sexe:.....	25
1-3- La répartition en fonction du signe d'appel: .....	25
2. Le groupe 2 : Sujets atteints d'AS avec une formule chromosomique en mosaïque .....	26
2-1- Répartition en fonction de l'âge :.....	26
2-2-Répartition en fonction du sexe :.....	27
2-3- Répartition en fonction du signe d'appel : .....	28
3. Le groupe 3: sujets atteints d'AS et dont le caryotype est conforme au sexe assigné :.....	29
3-1- Répartition en fonction du sexe :.....	29
3-2- Répartition en fonction de l'âge :.....	30
3-2-1 Répartition en fonction de l'âge du sexe féminin : .....	30

3-2-2 Répartition en fonction de l'âge du sexe masculin : .....	31
3-3- Répartition en fonction du signe d'appel : .....	32
3-3-1- Répartition en fonction du signe d'appel dans le sexe féminin : 32	
3-3-2- Répartition en fonction du signe d'appel dans le sexe masculin: .....	32
<b>DISCUSSION</b> .....	33
A. RAPPEL HISTORIQUE : .....	34
B. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE : .....	36
C. PHYSIOLOGIE DU DETERMINISME GENETIQUE DU SEXE :.....	40
1. Sexe génétique :.....	40
2. Sexe Gonadique :.....	40
2.1 Le gène SRY :.....	40
2.2 Gènes liés à l'X :.....	41
2.3 Gènes autosomiques :.....	41
2.4 Interaction entres ces différents gènes :.....	42
3. Sexe Phénotypique : .....	45
3.1 L'hermaphrodisme vrai :.....	45
3.2 Le pseudohermaphrodisme :.....	45
D. DISCUSSION DES DONNEES CLINIQUES ET PARACLINIQUES EN FONCTION DE LA LITTERATURE :.....	48
1. Fréquence :.....	48
2. Les circonstances de découverte :.....	48
3. Signes cliniques :.....	49
4. Explorations paracliniques :.....	55

5. Etude génétique : .....	55
5.1 Le test de Barr : .....	55
5.2 Le caryotype : .....	56
5.3 L'analyse du gène de détermination testiculaire SRY : .....	56
5.3.1-Méthode d'hybridation in-situ avec des sondes fluorescentesFISH (fluorescent in situ hybridation) : .....	56
5.3.2 PCR (polymerases chain reaction) : .....	57
6. Explorations endocriniennes .....	57
<b>E.TRAITEMENT</b> : .....	66
1. Traitement chirurgical : .....	66
2. Traitement hormonal : .....	66
3. Prise en charge psychologique : .....	67
<b>F. PRISE EN CHARGE IMMEDIATE</b> : .....	68
<b>G. LE CHOIX DU SEXE</b> : .....	69
<b>H. LEGISLATION</b> : .....	71
<b>CONCLUSION</b> .....	72
<b>RÉSUMÉS</b> .....	74
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	78



# *Introduction*



La désignation du sexe du bébé, une étape clé à la naissance, est un enjeu crucial qui accompagne l'identité d'un nouveau-né jusqu'à l'âge adulte. Elle constitue en quelque sorte le point de rencontre entre l'enfant imaginaire et l'enfant réel pour les parents, cet enfant qui sera déclaré en tant que fille ou garçon et pour qui, l'état civil va attribuer un genre fondé sur une identité sexuelle déterminée par la différence anatomique des sexes.

Le déterminisme du sexe a lieu dès la fécondation lors de la mise en commun du patrimoine génétique des gamètes mâle ou femelle, constituant le sexe génétique de l'embryon. Le sexe phénotypique est alors le résultat d'une cascade de facteurs biologiques et d'une réponse à des signaux hormonaux lors d'un processus garantissant le développement du tractus génital et des organes génitaux externes.

Un simple petit dérèglement peut conduire à une discordance totale entre le sexe génétique et le sexe phénotypique constituant une réversion sexuelle complète et donnera lieu à un état intersexué.

Les anomalies de la différenciation sexuelle sont souvent découvertes en période néonatale lors de l'examen systématique des organes génitaux du nouveau né. Le diagnostic sera posé grâce à l'examen clinique initial ainsi que l'échographie prénatale dans la majorité des cas, ce qui n'empêche une découverte tardive devant un retard pubertaire, une aménorrhée ou l'apparition de caractères sexuels discordants avec le sexe civil assigné.

Considérée alors comme une urgence médico-chirurgicale, la prise en charge d'une ambiguïté sexuelle est pluridisciplinaire (pédiatre-endocrinologue, obstétricien, radiologue, chirurgien, biologiste et pédopsychiatre).

De nombreux chercheurs dans plusieurs disciplines ont contribué à mettre en clair les bases des mécanismes responsables de ce genre de malformations, en particulier la biologie moléculaire qui a permis la mise en évidence du rôle majeur du gène SRY porté par le chromosome Y en tant qu'initiateur des stades précoces du déterminisme testiculaire.

À travers une revue de la littérature, nous allons mettre en évidence la diversité et la complexité de l'ambiguïté sexuelle, et déterminer l'importance de l'étude cytogénétique dans son diagnostic par rapport à des données collectées sur 127 cas de patients colligés au laboratoire de cytogénétique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, que nous discuterons à la fin selon les mêmes données de la littérature.



## *Matériel et méthodes*



## **BUT**

Nous allons étudier les dossiers de 127 patients diagnostiqués pour un trouble de différenciation sexuelle, colligés aux laboratoires de cytogénétique à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat dans le but d'essayer de leur préciser un sexe civil à travers une étude cytogénétique.

## **MATERIEL**

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

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

## **METHODES**

Chez nos patients, le caryotype a été réalisé de la manière suivante :

- ✧ Prélèvement du sang veineux sur les tubes héparinés en respectant les conditions d'asepsie.
- ✧ Mise en culture pendant 72 heures sur milieu à 37°C en présence de phytohémagglutinine.
- ✧ Blocage des mitoses en métaphase par la colchicine.
- ✧ Lyse des cellules bloquées en métaphase via la création d'un choc osmotique.
- ✧ Fixation et étalement sur lames.
- ✧ Coloration au GIEMSA après action de la trypsine pour l'obtention des bandes G.
- ✧ Observation au Photo microscope.
- ✧ Classification des chromosomes.



## *Résultats*



## **A. REPARTITION GENERALE DES PATIENTS :**

Avant de pratiquer le caryotype nous allons répartir, dans ce chapitre, les 127 patients, candidats à cette étude, selon l'âge, le sexe et les signes d'appels.

**Tableau n°1** : 127 patients diagnostiqués pour troubles de la différenciation sexuelle

<b>Cas</b>	<b>N° du dossier</b>	<b>Sexe civil</b>	<b>Age</b>	<b>Renseignements cliniques et paracliniques</b>	<b>Caryotype</b>
1	G 907	F	27 ans	Sd du testicule féminisant	46, XY
2	G 985	M	5 mois	AS, hypotrophie +déshydratation aiguë (suspicion de HCS)	46, XX
3	G 1001	F	19 ans	Impubérisme + absence des petites lèvres.Echo : Absence d'utérus Coelio : Ovaires dysgénésiques	46, XY
4	G 1008	M	4 ans	Hypospadias + coudure de la verge depuis la naissance. Découverte lors d'une intervention chirurgicale d'une trompe et un ovaire du côté gauche, et d'un testicule du côté dt	46, XX
5	G 1060	F	20 ans	Hermaphrodisme	46,XY
6	G 865	M		AS	46,XX
7	G 870	M		Hypospadias+bourse vide+pénis coudé. Echo: Testicule ghe visible, testicule dt non visible. Chromatine sexuelle négative.	46,XX

<b>Cas</b>	<b>N° du dossier</b>	<b>Sexe civil</b>	<b>Age</b>	<b>Renseignements cliniques et paracliniques</b>	<b>Caryotype</b>
8	G 798	F	2 ans	Hypospadias	46,XY
9	G 723	F	11 ans	Découverte chirurgicale d'un testicule, confirmée par ana-path	46,XY
10	G 744	F	15 ans	AS stade 2 de Prader. Echo : Utérus hypoplasique, ovaires non localisés, œstrogènes diminués, testostérone à la limite inf de la normale.	46,XY
11	G 676	F	4 mois	AS, chromatine sexuelle négative.	46,XY
12	G 591	M	6 ans	Verge + grandes lèvres.	46,XX
13	G 482	M	5 ans	Hypospadias, OGI de type féminin.	46,XX
14	G 422	M	5 ans	AS	46,XX
15	G 397	F	4 ans	Découverte chirurgicale d'un testicule.	46,XY
16	G 330	F	20 ans	Aménorrhée primaire Coelio : Utérus et vagin absents.	46,XY
17	G 327	F	5 ans	AS type 3 de Prader.	46,XY
18	G 326	F	2 ans	AS type 2 de Prader avec gonades dans les gdes lèvres.	46,XY
19	G 203	F	28 ans	Aménorrhée primaire (suspicion d'insensibilité complète aux androgènes)	46,XY
20	A 109	F	9 mois	AS	46,XY
21	A 117	F	22 ans	Aménorrhée primaire Echo ne retrouve pas d'utérus;	46,XY
22	A 119	M	3 ans	AS	46,XX

<b>Cas</b>	<b>N° du dossier</b>	<b>Sexe civil</b>	<b>Age</b>	<b>Renseignements cliniques et paracliniques</b>	<b>Caryotype</b>
23	A 146	F	16 ans	Impubérisme	46,XY
24	A 120	F	20 ans	Aménorrhée primaire+ Aplasie utérine.	46,XY
25	A 17	M	8 ans	AS Génitographie : Existence de dérivés müllériens	46,XX
26	A 20	M		AS	46,XX
27	A 78	F	33 ans	Aménorrhée primaire	46,XY
28	A 40	F	27 ans	Aménorrhée primaire	46,XY
29	A 354	F	50 ans	AS	46,XY
30	A 573	M	15 ans	Pseudo hermaphrodisme	46,XX
31	G 962	?	2 mois	AS	46,X r (y) /45,X
32	G 822	F	54 ans	Aménorrhée primaire+dyspareunie. Le morphotype est féminin avec un petit vagin mais présence de petites formations rappelant celles des testicules Echo: Absence d'OGI Chromatine sexuelle négative.	46,XX/46,XY
33	G 671	?		Hypospadias+Ectopie testiculaire bilatérale Génitographie montre une cloison vaginale.	46,XX/46,XY

<b>Cas</b>	<b>N° du dossier</b>	<b>Sexe civil</b>	<b>Age</b>	<b>Renseignements cliniques et paracliniques</b>	<b>Caryotype</b>
34	G 648	?	6 ans	Hypospadias vulviforme. Absence de testicules Chromatine sexuelle négative	46,XY/45,X
35	G 617	F	26 ans	AS dès la naissance avec morpho- type féminin et des menstruations normales, avec des OGE ambigus au stade II ou III de Prader	46,XX/45,X
36	G 216	M	3 ans	Hypospadias+Scrotum ayant l'aspect de gdes lèvres. Cornée brillante+Retard staturo- Pondéral et psychomoteur.	46,XY/45,XY - D/45.XY-F
37	G 204	M	24 ans	Suspicion de dysgénésie gonadique ( Impubérisme ).	46,XY/46,XX
38	G 161	?	1 mois	AS	46,XY/45,X
39	A 507	F	28 ans	Aménorrhée primaire + Impubérisme.	46,XY/46,XX
40	A 337	M	7 ans	Hypospadias vulviforme avec ectopie testiculaire bilatérale.	46,XY/45,X
41	A 346	M	6 ans	AS	46,XY/46,XX/47.XXY
42	G 1113	F	20 ans	Aménorrhée primaire (suspicion d'une dysgénésie gonadique)	46,XX
43	G 929	F	17 mois	AS	46,XX
44	G 936	F	25 ans	Dysgénésie gonadique	46,XX
45	G 1003	F	5 mois	Fistule vulviforme qui draine les urines et les selles, la fistulographie a mis en évidence un cul de sac rectal mais pas les OGI	46,XX

<b>Cas</b>	<b>N° du dossier</b>	<b>Sexe civil</b>	<b>Age</b>	<b>Renseignements cliniques et paracliniques</b>	<b>Caryotype</b>
46	G 1004	F	2 ans	AS	46,XX
47	G 1034	F		AS	46,XX
48	G 885	F	12 ans	Phénotype masculin+Hypertrophie du clitoris, le bilan hormonal est normal.	46,XX
49	G 826	F	3 ans	AS	46,XX
50	G 365	F	19 ans	Hypertrophie clitoridienne	46,XX
51	G 152	F	21 ans	Aménorrhée primaire;les caractères sexuelles II sont bien développés, gémétophographie montre un vagin de 4cm de profondeur,se terminant en cul de sac. Le bassin est vide d'OG	46,XX
52	A 45	F	24 ans	Impubérisme	46,XX
53	A 174	F	23 ans	Aménorrhée primaire+Absence des seins. Echo : pas d'utérus ni d'ovaire droit, l'ovaire ghe est sous forme de bandelettes.	46,XX
54	A 151	F	18 ans	Dysgénéésie ovarienne	46,XX
55	A 127	F	34 ans	Aménorrhée primaire, absence de caractères sexuels II, absence d'utérus, suspicion du Sd du testicule féminisant.	46,XX
56	A 452	F	2 mois	AS, pas de gonades palpables.	46,XX
57	A 464	F	2 ans	AS (Hypertrophie du clitoris)	46,XX
58	A 528	F	2mois1/2	Aménorrhée primaire	46,XX

<b>Cas</b>	<b>N° du dossier</b>	<b>Sexe civil</b>	<b>Age</b>	<b>Renseignements cliniques et paracliniques</b>	<b>Caryotype</b>
59	A 576	F	1 mois	AS, Prader II	46,XX
60	G 904	M	18 mois	AS	46,XY
61	G 908	M	3 ans	Hypoplasie du tubercule génital avec ectopie testiculaire bilatérale	46,XY
62	G 912	M	3 ans	Hypospadias vulviforme avec coudure de la verge. Génitographie ne montre pas de dérivés müllériens.	46,XY
63	G 919	M	37 ans	Hypospadias + Micropénis	46,XY
64	G 922	M	6 ans	AS	46,XY
65	G 933	M		AS	46,XY
66	G 941	M	9 mois	Tubercule génital coudé, testicule droit hypoplasique palpable en position inguinale, testicule ghe absent (évoquant un PHM)	46,XY
67	G 946	M	4 ans	Hypospadias	46,XY
68	G 993	M	1 mois	AS	46,XY
69	G 979	M	4 mois	AS	46,XY
70	G 965	M	3 ans	AS	46,XY
71	G 1002	M	4 ans	Hypospadias vulviforme avec ectopie testiculaire bilatéral : Testicule dt palpable en position inguinale, testicule ghe absent.	46,XY
72	G 1020	M	2 ans	AS	46,XY
73	G 1031	M	10 mois	AS	46,XY

<b>Cas</b>	<b>N° du dossier</b>	<b>Sexe civil</b>	<b>Age</b>	<b>Renseignements cliniques et paracliniques</b>	<b>Caryotype</b>
74	G 1043	M	3 mois	AS	46,XY
75	G 904	M	18 mois	AS	46,XY
76	G 841	M	5 mois	Hypospadias+ malformation du visage	46,XY
77	G 837	M	37 ans	Caractères sexuels II normaux, ectopie testiculaire bilatérale. Echo : formation rétro vésicale rappelant une structure utérine	46,XY
78	G 832	M	5 ans	AS III de Prader, Sd malformatif, méningite récidivante	46,XY
79	G 829	M	8 ans	AS + cryptorchidie bilatérale et micropénis	46,XY
80	G 754	M	21 ans	Micropénis+Anorchidie ; retard statural, Sd malformatif	46,XY
81	G 761	M	8 ans	HV	46,XY
82	G 654	M	9 ans	Hypospadias postérieur + obésité	46,XY
83	G 666	M	3 mois	AS	46,XY
84	G 632	M	1 mois	AS+ 2 bourses séparées contenant 2 petits testicules. Aspect d'une petite vulve, ou d'un clitoris avec hypospadias	46,XY
85	G 567	M	8 ans	Verge coudée+hypospadias+ectopie testiculaire bilatérale, Echo: pas d'utérus	46,XY
86	G 580	M	4 ans	Hypospadias vulviforme	46,XY
87	G 548	M	5 ans	AS	46,XY

<b>Cas</b>	<b>N° du dossier</b>	<b>Sexe civil</b>	<b>Age</b>	<b>Renseignements cliniques et paracliniques</b>	<b>Caryotype</b>
88	G 549	M	2 mois	Hypospadias vulviforme +verge de 5cm, absence de gonade palpable	46,XY
89	G 492	M	2 ans	AS	46,XY
90	G 493	M	2 ans	AS	46,XY
91	G 497	M	II ans	Ectopie testiculaire bilatérale + OGE masculins; lors d'une intervention chirurgicale : découverte d'un ovaire+trompe	46,XY
92	G 405	M	19 ans	As +testicules palpables	46,XY
93	G 364	M	2 ans	AS+gynécomastie+hypogonadisme	46,XY
94	G 345	M	1 ans	Micropénis+testicules non palpables+nanisme harmonieux	46,XY
95	G 323	M	4 ans	Micropénis, hypertrophie des gdes lèvres, absence de gonade palpable	46,XY
96	G 305	M	20 ans	AS Chromatine sexuelle positive	46,XY
97	G 299	M	20ans	AS	46,XY
98	A 48	M	5 ans	OGE stade VI Prader suspicion d'insensibilité aux androgènes)	46,XY
99	A 179	M	II ans	Micropénis+hypospadias postérieur vulviforme + ectopie testiculaire bilatérale	46,XY
100	A 178	M	10 ans	Micropenis	46,XY
101	A 172	M	18 ans	AS	46,XY
102	A 155	M	6 ans	AS+ micropénis	46,XY

<b>Cas</b>	<b>N° du dossier</b>	<b>Sexe civil</b>	<b>Age</b>	<b>Renseignements cliniques et paracliniques</b>	<b>Caryotype</b>
103	A 1	M	17 ans	Hypospadias péno-scrotal , couture du tubercule génital qui mesure 2cm Genitographie: ne détecte pas de structures mülleriennes Echo: ne visualise pas d'utérus	46,XY
104	A 6	M	16 mois	Absence d'OGI découverts lors d'une intervention chirurgicale	46,XY
105	A 14	M	5 ans	Hypospadias vulviforme, gonades palpables, Genitographie : Présence d'une cavité vaginale	46,XY
106	A 107	M	5 ans	AS	46,XY
107	G 487	M	27 mois	AS Petite verge+petit testicule.	46,XY
108	A 5	M	11 iours	Ectopie testiculaire bilatérale A l'intervention: Anorchidie bilatérale	46,XY
109	A 321	M	4 ans	AS	46,XY
110	A 329	M	7 ans	Suspicion d'HCS	46,XY
111	A 330	M	4ans	Hypospadias postérieur	46,XY
112	A 344	M	1ans	Hypospadias postérieur	46,XY
113	A 352	M	7 ans	Hypospadias	46,XY
114	A 353	M	2 mois	Hypospadias postérieur	46,XY
115	A 356	M	12 ans	Hvpospadias postérieur +Ectopie testiculaire	46,XY

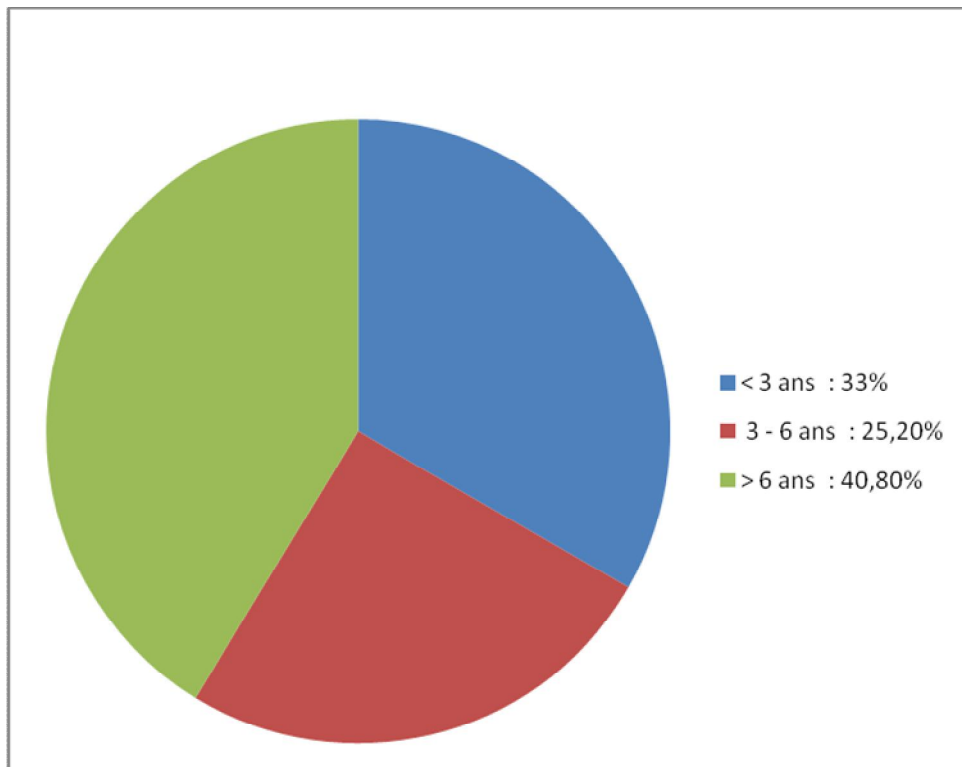
<b>Cas</b>	<b>N° du dossier</b>	<b>Sexe civil</b>	<b>Age</b>	<b>Renseignements cliniques et paracliniques</b>	<b>Caryotype</b>
116	A 361	M	32 iours	Micropénis+ Bourse anormalement implantée	46,XY
117	A 363	M	18 ans	Micropénis+ Ectopie testiculaire bilatérale	46,XY
118	A 377	M	2 ans	AS	46,XY
119	A 395	M	2 mois	Impubérisme +micropénis+cryptorchidie bilatérale	46,XY
120	A 444	M	2\ iours	AS stade IV Prader .	46,XY
121	A 511	M	11 mois	AS	46,XY
122	A 518	M	10 ans	AS Hypospadias postérieur	46,XY
123	A 556	M	12 ans	Eversion des bourses Testicules en place	46,XY
124	A 587	M	26 ans	AS	46,XY
125	A 590	M	11 ans	Hvpospadias postérieur	46,XY
126	A 591	M	27 mois	Micropénis	46,XY
127	A 612	M	11 jours	Ectopie testiculaire bilatérale + micropénis+défait de développement des OGE	46,XY

## **1. La répartition en fonction de l'âge: (graphique n°1)**

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

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

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

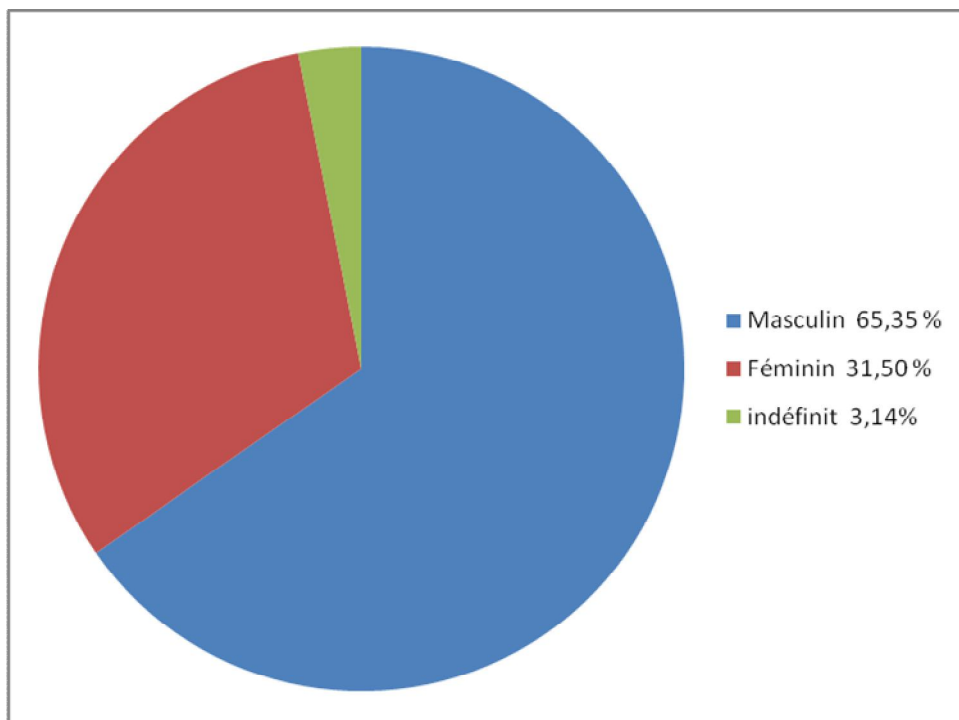


**Graphique n°1** : Répartitions des 127 patients en fonction de l'âge :

L'analyse du graphique n°1 nous montre que la grande majorité des patients de l'étude (40,80% - 52 patients) ont un âge dépassant les six ans, et viennent en seconde place les patients âgés de moins de trois ans (33% - 42 patients), pour laisser la dernière place à la catégorie d'âge situé entre trois et six ans (26,20% - 33 patients).

## **2. La répartition en fonction du sexe : (graphique n°2)**

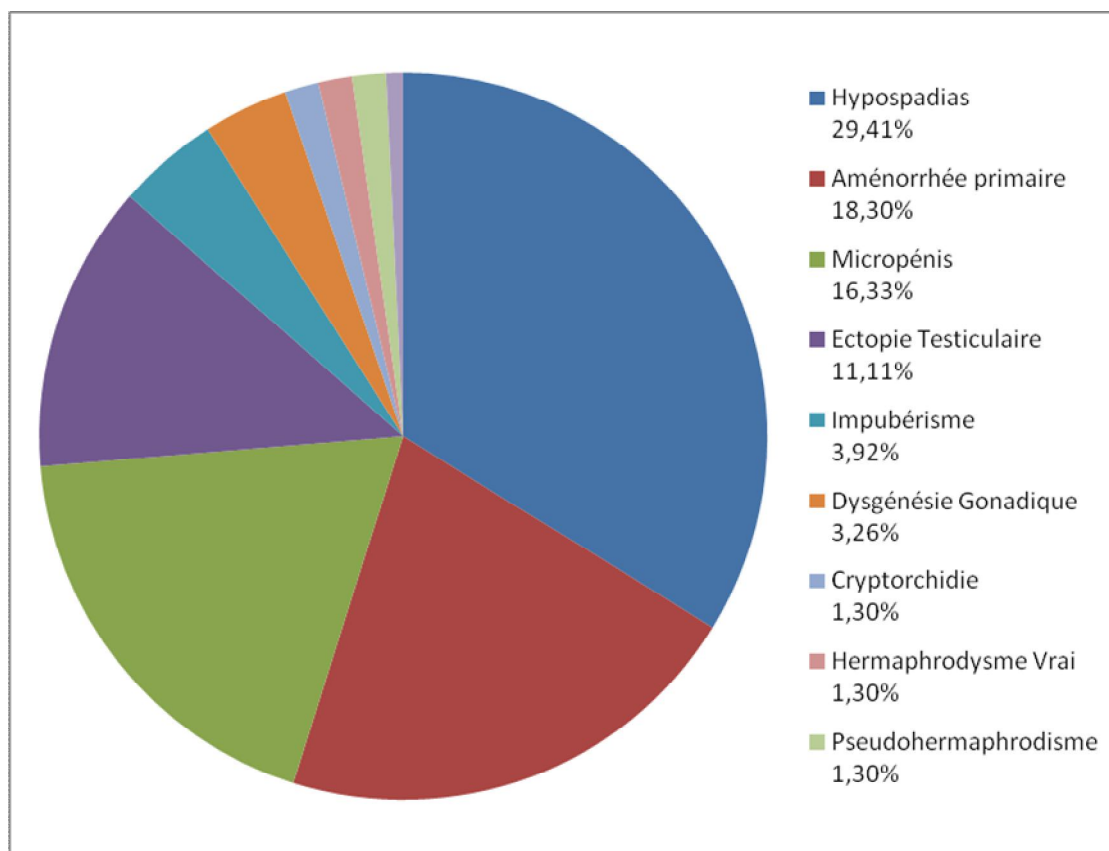
La répartition des 127 patients en fonction du sexe a mis en évidence une prédominance masculine avec 65,35 % (83 patients), contre 31,5 % de patients de sexe féminin (40 patients), alors que 3.14% (4 patients) sont dits de sexe indéterminé.



**Graphique n°2** : Répartitions des 127 patients en fonction du sexe :

### 3. La répartition en fonction du signe d'appel : (graphique n°3)

La répartition selon le signe d'appel est fonction du sexe des patients.



**Graphique n°3 :** Répartition des 127 patients en fonction du signe d'appel :

Selon les données de ce graphique nous pouvons déduire que l'Hypospadias (29,41%) et l'Aménorrhée Primaire(18,30%) représentent les signes cliniques les plus fréquents dans notre série d'étude. Viennent en second lieu le Micro pénis (16,33%) et l'Ectopie Testiculaire (11,11%).

## **B. REPARTITION SELON LES RESULTATS DE LA CYTOGENETIQUE :**

Ces 127 patients ont été répartis en trois groupes :

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

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

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

### **1. Le groupe 1 : Le sexe civil est opposé au sexe génétique :**

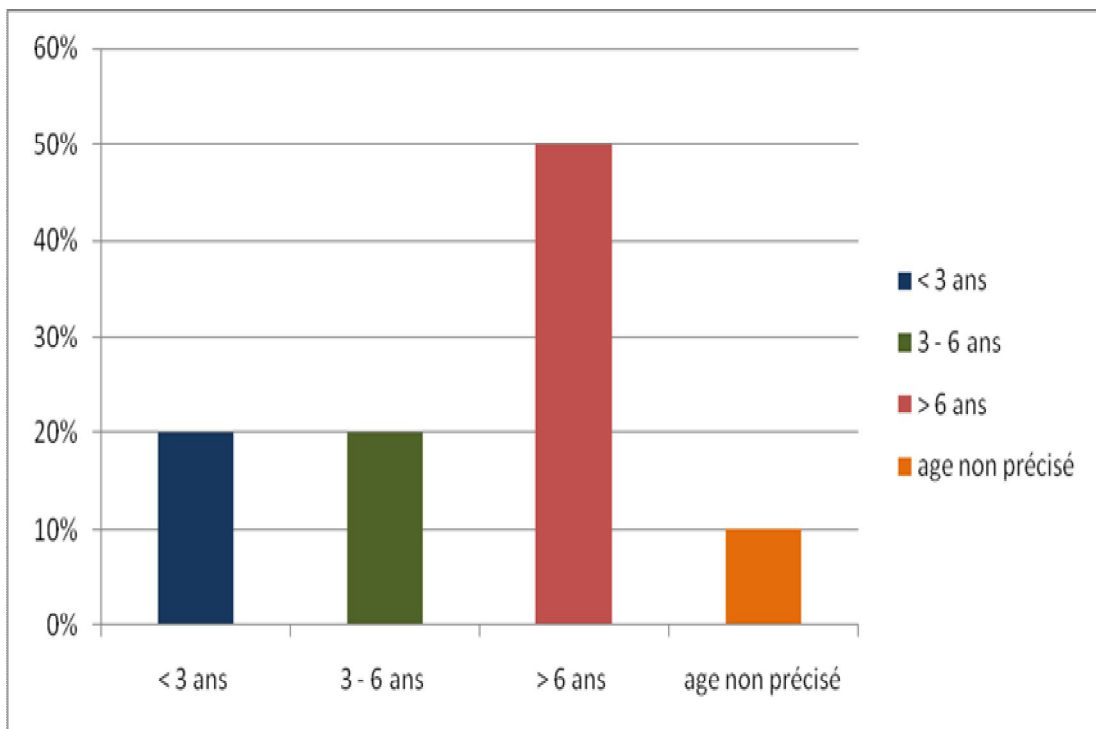
Ce groupe est composé de sujets dont l'ambiguïté sexuelle a été ignorée ou négligée. On leur a attribué un sexe civil sans se soucier de l'état de leurs OGE et sans aucun examen complémentaire. Ayant atteint un âge relativement tardif, généralement plus de 6 ans, où ces patients sont confrontés à des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

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

- Elle peut être le premier examen à demander pour le diagnostic étiologique, c'est le cas devant un hypospadias ou une hypertrophie clitoridienne...
- Elle peut être située au second plan, c'est le cas devant une aménorrhée isolée.

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

#### 1-1 Répartition en fonction de l'âge: (graphique n°4)



**Graphique n°4** : Répartition des patients du groupe 1 en fonction de l'âge.

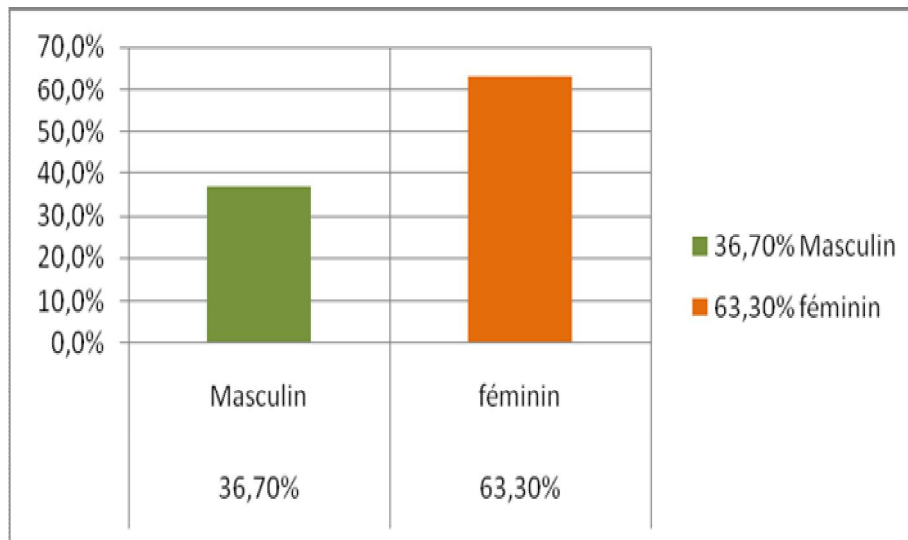
➤ *L'analyse du graphique n°4 apporte les éléments suivants:*

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

Dans 20% des cas, le sexe génétique est apprécié entre l'âge de 3 ans et 6 ans. Dans ce cas l'enfant n'est pas encore scolarisé, cependant l'identification sexuelle est terminée. Ce qui rend la prise en charge plus aisée, puisque le choix du sexe et les premières interventions plastiques peuvent être réalisées avant la scolarisation, mais aussi délicate que dans le cas précédent.

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

### 1-2- La répartition en fonction du sexe: (graphique n°5)



**Graphique n°5 :** Répartition des patients du groupe 1 en fonction du sexe.

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

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

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

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

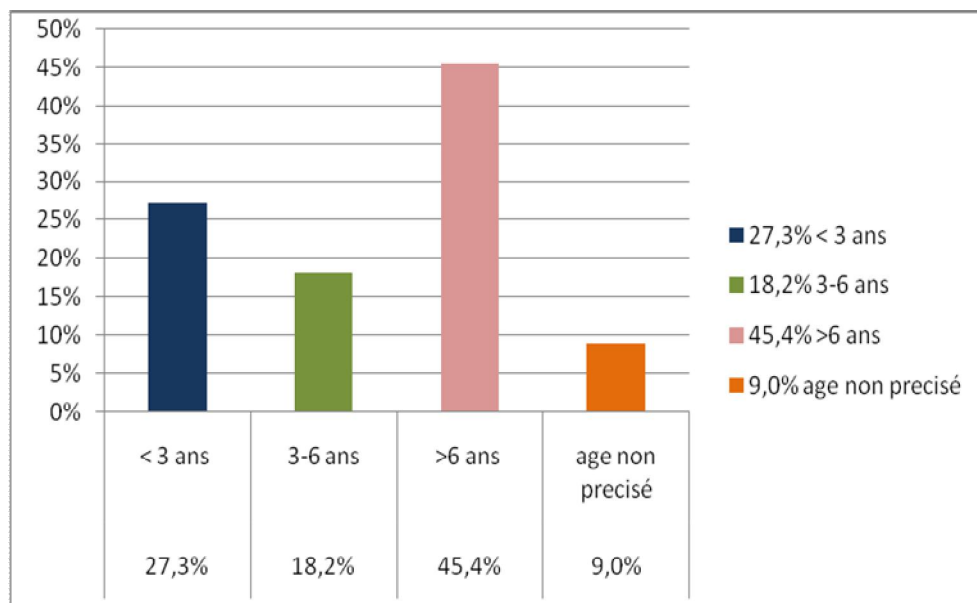
Dans l'ensemble, vient en second plan, la découverte chirurgicale d'une gonade incompatible avec le sexe assigné, et l'impubérisme.

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

## **2. Le groupe 2 : sujets atteints d'AS avec une formule chromosomique en mosaïque**

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

### **2-1- Répartition en fonction de l'âge : (graphique n°6)**

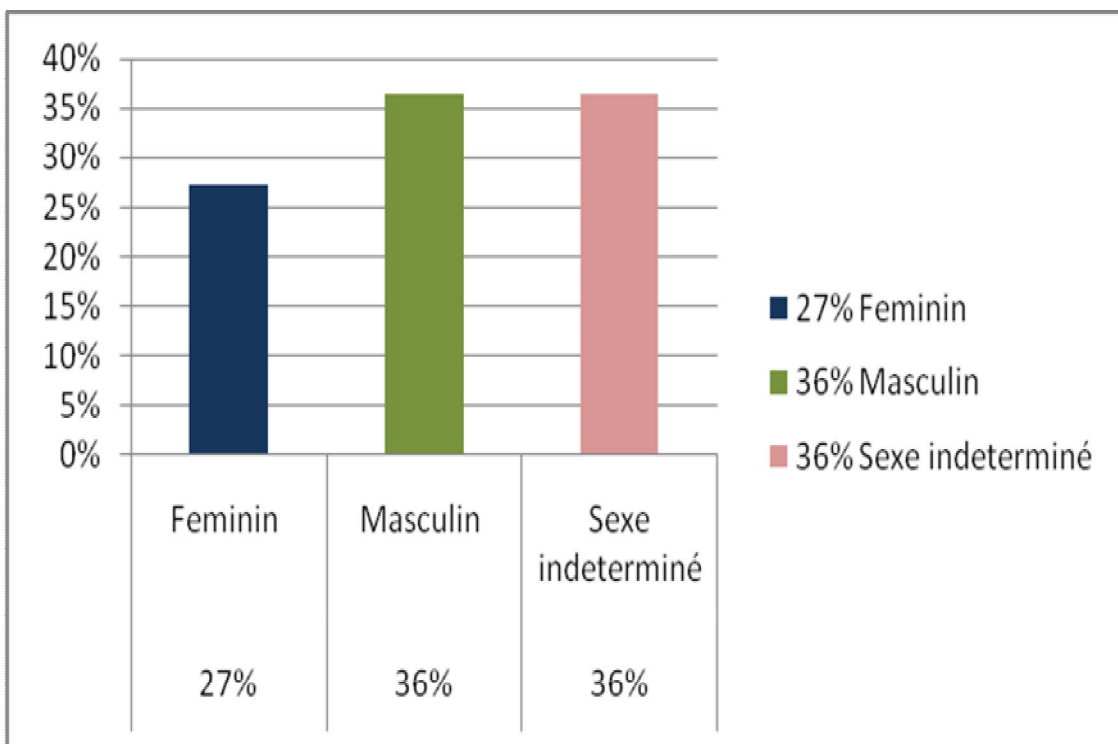


**Graphique n° 6 :** Répartition des patients du groupe 2 en fonction de l'âge.

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

- ✧ 27,3 % ont un âge inférieur à 3 ans au moment du diagnostic, d'où la possibilité de déterminer le sexe d'élevage dans le délai adéquat.
- ✧ 18,2% ont entre 3 et 6 ans au moment du diagnostic. Le meilleur âge de la détermination du sexe d'élevage est dépassé.
- ✧ 45,4% ont un âge supérieur à 6 ans, relativement élevé surtout vu les complications qui vont en découler.

## 2-2-Répartition en fonction du sexe : (graphique n : 7)



**Graphique n °7 :** Répartition des patients du groupe 2 en fonction du sexe.

L'analyse de ce graphique montre les résultats suivants :

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

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

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

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

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

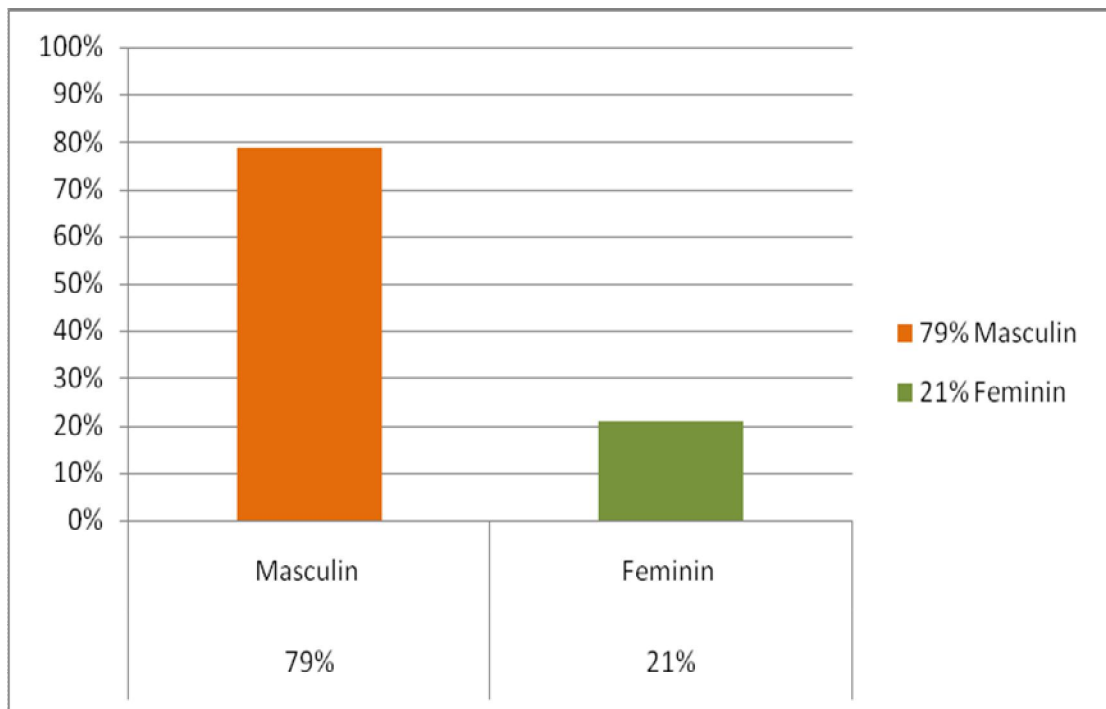
L'hypospadias est le signe le plus fréquent, il est retrouvé dans 36,4% des cas. Il est généralement associé à d'autres symptômes.

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

### 3. Le groupe 3: sujets atteints d'AS et dont le caryotype est conforme au sexe assigné :

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

#### 3-1- Répartition en fonction du sexe : (graphique n°8)



**Graphique n °8 :** Répartition des patients du groupe 3 en fonction du sexe.

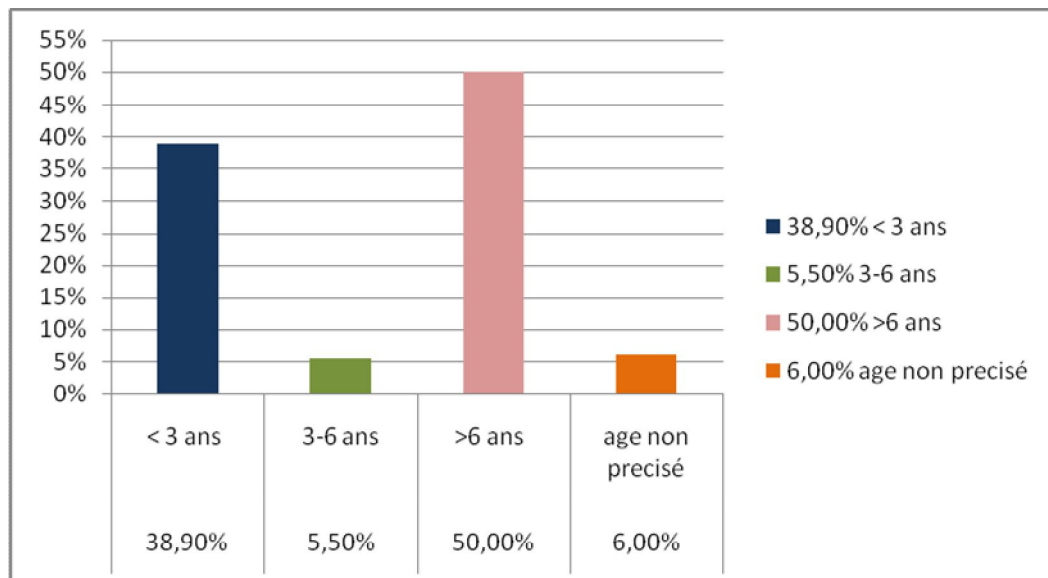
Ce graphique montre un pourcentage de sexe civil féminin de 21 %, contre 79% pour le sexe civil masculin. Il démontre ainsi la nette prédominance masculine.

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

### 3-2- Répartition en fonction de l'âge :

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

#### 3-2-1 *Répartition en fonction de l'âge du sexe féminin* : (graphique n°9)

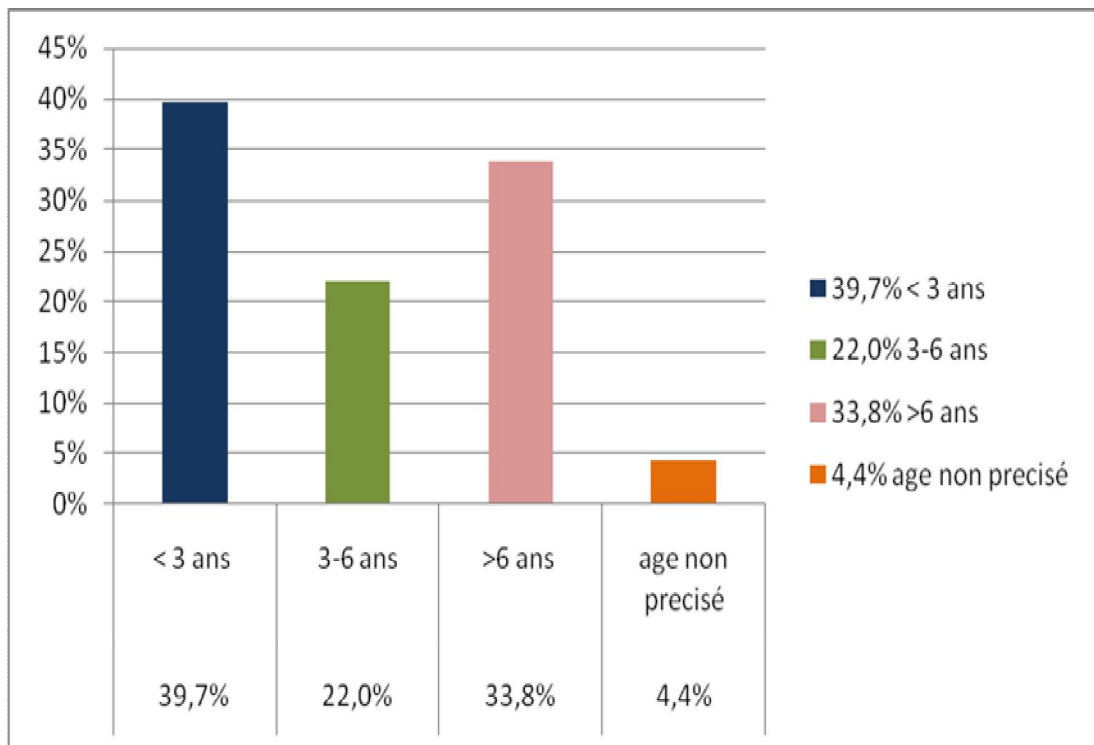


**Graphique n°9** : répartition en fonction de l'âge des patients de sexe féminin du groupe 3

Ce graphique donne les résultats suivants:

- ✧ Dans 38,9%, le diagnostic est fait avant 3 ans, répondant aux normes d'âge de la bonne prise en charge.
- ✧ -Dans 5,5%, le diagnostic est fait entre 3 ans et 6 ans.
- ✧ Dans 50%, le diagnostic est fait après 6 ans, ce qui représente un taux élevé.

3-2-2 Répartition en fonction de l'âge du sexe masculin : (graphique n°10)



**Graphique n°10** : répartition en fonction de l'âge des patients de sexe masculin du groupe 3

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

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

### **3-3- Répartition en fonction du signe d'appel :**

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

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

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

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

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

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



## *Discussion*



## **A. RAPPEL HISTORIQUE :**

Depuis l'Antiquité, l'homme s'est interrogé sur les mécanismes qui permettent à un embryon de devenir male ou femelle. Pour Anaxagore, philosophe grec, la détermination sexuelle dépend de l'origine du sperme : s'il provient du testicule droit, il produira des garçons, s'il provient du testicule gauche, il produira des filles [1].

Pour les savants de la Renaissance, les organes sexuels sont symétriques dans les deux sexes mais ils sont intériorisés chez la femme en raison de sa froideur, et extériorisés chez l'homme dont le tempérament est chaud. Les progrès de l'anatomie et de la chirurgie vont ensuite changer ces idées, mais la question du déterminisme sexuel reste présente [1].

Les premiers raisonnements génétiques débutent avec la théorie chromosomique de l'hérédité. C'est à la même époque qu'on commence à mettre en évidence des différences chromosomiques entre l'homme et la femme. C'est l'étude de patients présentant des discordances entre leur formule chromosomique et leur sexe phénotypique qui permet finalement l'identification des principaux déterminants génétiques [1].

L'importance du chromosome Y sur le déterminisme du sexe a été envisagée dès la fin des années 1950 après l'analyse caryotypique d'individus porteurs de formule chromosomique XXY ou XXXY[3]. Il a néanmoins fallu 25ans pour identifier le facteur de détermination testiculaire (TDF) responsable de l'effet masculinisant du chromosome Y.

Enfin c'est en 1990 que le gène SRY (Sex determining Region of the Y chromosome) est cloné dans le laboratoire Peter Goodfellow à Londres et que sa responsabilité dans le déterminisme testiculaire est attestée par la mise en évidence d'une mutation ponctuelle chez une femme XY [4,5].

## **B. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE :**

### **1. Formations des gonades :**

Dès la troisième semaine du développement – soit 5 semaines d'aménorrhée (SA) – la plicature de l'embryon et la croissance de la cavité amniotique favorisent la réintégration du mésenchyme extra embryonnaire (Fig. 1[2]) et la migration des gonocytes primordiaux situés autour de l'allantoïde.

Ces cellules germinales contribuent toutes à l'élaboration de la gonade. Dès la cinquième semaine (7SA), elles colonisent les crêtes génitales autour du rein primitif qui est le mésonéphros.

L'ensemble gonadique reste indifférencié au regard de nos moyens actuels d'observation pendant 2 semaines. Sous influence génétique et hormonale, les cellules séminifères sont visibles à la septième semaine (9SA) et les ovocytes à la huitième (10 SA) [2].

### **2. Evolution des gonoductes :**

Le mésonéphros est présent dès la quatrième semaine (6SA). Il est accompagné de canaux mesonéphrotique (Wolff) et paramesonéphrotiques(Müller). Ces canaux sont gonoductes et viennent s'aboucher au niveau du cloaque, formé de l'allantoïde ventralement et de l'intestin caudal dorsalement. Le cloisonnement du cloaque s'effectue progressivement entre la quatrième et la huitième semaine (10SA), ce qui rapproche les gonoductes de la ligne médiane (Fig. 2 [2])

L'apparition du métanéphros (rein définitif) et la disparition du mésonéphros (9-10 SA) laissent au canal mesonéphrotique (Wolff) un caractère purement gonoductal chez le mâle.

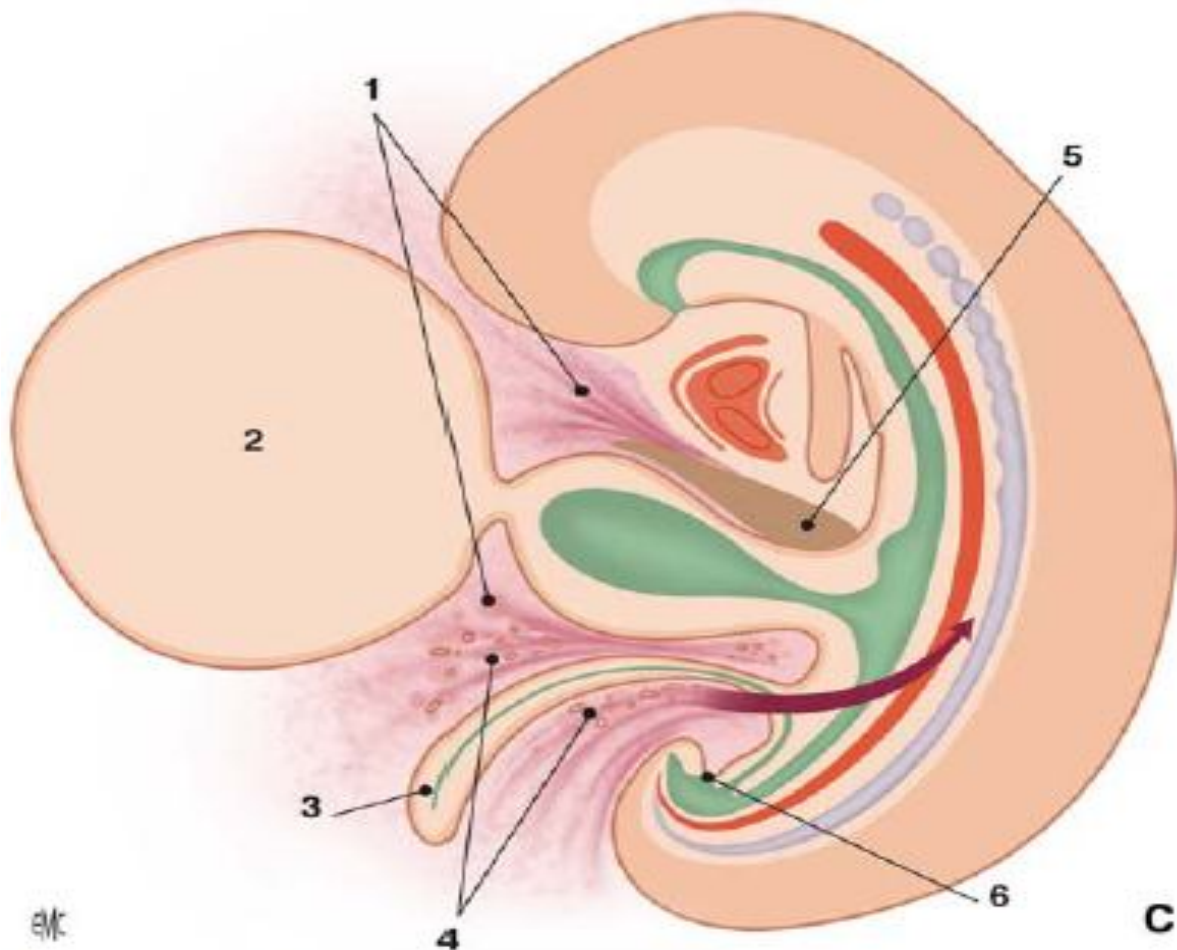
Entre la huitième et la douzième semaine (10 – 14 SA), sous influence hormonale, on observe la fusion des canaux paramésonephrotiques sur la ligne médiane et la régression des canaux mesonéphrotiques dans l'évolution féminine, et la disparition des canaux de Müller dans l'évolution masculine. [3]

### **3. Les organes génitaux externes :**

C'est entre la huitième et la douzième semaine (10 – 14 SA) que s'effectue la différenciation masculine ou féminine (Fig. 3[2]). Dans le sexe masculin, les cellules de Leydig des testicules secrètent des androgènes qui maintiennent les canaux de Wolff et assurent la croissance du bourgeon génital, et les cellules de Sertoli de l'hormone antimüllérienne ou AMH qui induit la transformation mésenchymateuse des canaux de Müller et leur disparition.

Les bourrelets génitaux fusionnent et donneront le scrotum, les replis génitaux fourniront le fourreau prénuptial. Les corps spongieux fusionnent en suivant la migration de l'urètre qui se fait depuis la vessie.

Dans le sexe féminin, l'infundibulum reste ouvert à la croissance du pôle caudal de l'embryon en laissant une trace hyménale. La croissance des replis se fait vers l'extérieur et donnera les petites lèvres et le capuchon du clitoris. Le bourgeon se coude en direction de l'infundibulum vulvaire en l'absence de la testostérone. [2]

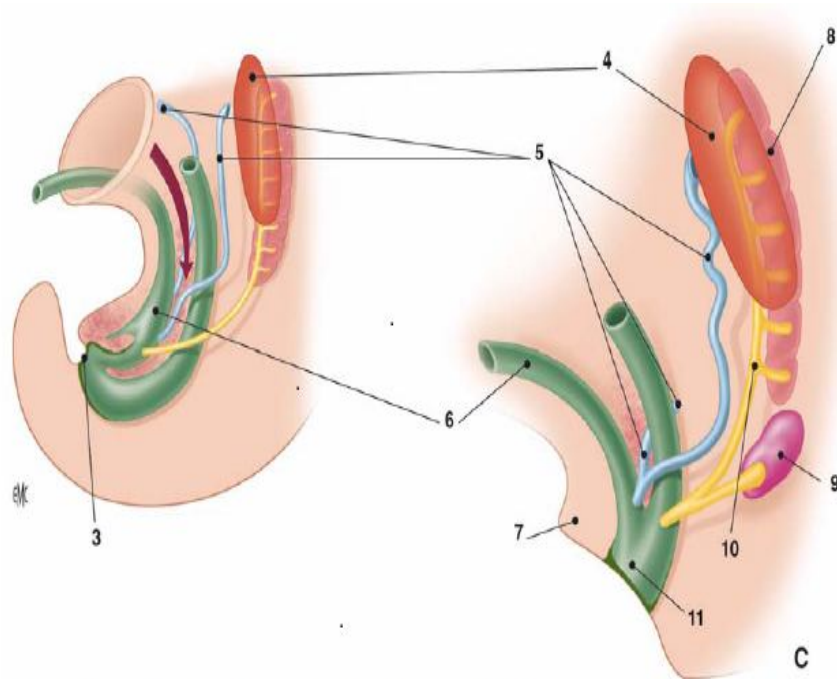


**Figure 1.** Dès la troisième semaine (5 semaines d'aménorrhée), les gonocytes primordiaux migrent dorsalement et latéralement du fait de la réintégration du mésenchyme extraembryonnaire.

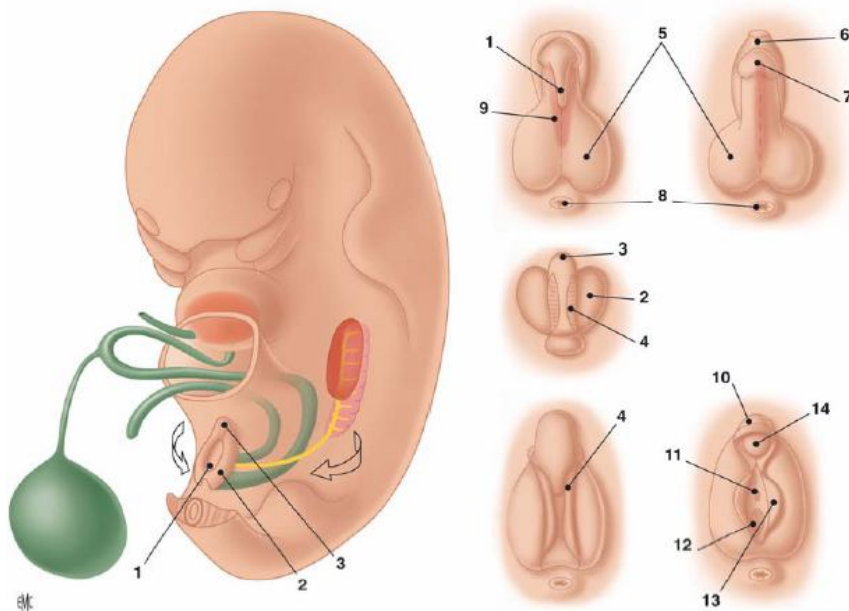
**A.** Embryon entouré de son sac amniotique avec le trophoblaste.

**B.** « Bourgeon caudal » hors de ses membranes ; le tube neural n'est pas encore fermé.

**C.** Le même embryon en coupe sagittale. Le schéma indique (flèche) la migration des gonocytes depuis la région allantoïdienne jusqu'aux crêtes génitales. 1. Mésenchyme extraembryonnaire ; 2. vésicule vitelline ; 3. allantoïde ; 4. gonocytes primordiaux ; 5. foie ; 6. cloaque. [2]



**Figure 2.** Développement des gonoductes et de la membrane cloacale au cours du développement très précoce du pôle caudal.  
**A.** Embryon de 6 semaines (8 semaines d'aménorrhée).  
**B.** Coupe sagittale avec un agrandissement sur le mésonephros et la crête génitale.  
**C.** Schéma de l'évolution précoce de ces structures, avec, en particulier, la fusion des canaux de Müller sur la ligne médiane et l'apparition du métanéphros.  
 1. Vésicule vitelline ; 2. pôle caudal ; 3. membrane cloacale ; 4. gonade ; 5. canal paramésonephrotique (Müller) ; 6. allantoïde ; 7. tubercule génital ; 8. mésonephros ; 9. métanéphros ; 10. canal mésonephrotique (Wolff) ; 11. cloaque. [2]



**Figure 3** La différenciation masculine ou féminine s'effectue entre la huitième et la douzième semaine (10-14 semaines d'aménorrhée). Elle est hormonodépendante. L'évolution vers le sexe féminin, en bas à droite, n'est pas un phénomène passif. En haut et à droite, l'évolution masculine. 1. Infundibulum ; 2. bourrelets génitaux ; 3. tubercule génital ; 4. replis génitaux ; 5. scrotum ; 6. prépuce ; 7. gland ; 8. anus ; 9. spongieux ; 10. capuchon ; 11. urètre ; 12. hymen ; 13. petites lèvres ; 14. clitoris.

[2]

## **C. PHYSIOLOGIE DU DETERMINISME GENETIQUE DU SEXE :**

Le déterminisme sexuel résulte de l'interaction de facteurs multiples et complexes. Influencé et régulé par des gènes présents sur les chromosomes X et Y et sur des Autosomes, ce processus se déroule en trois étapes successives, chronologiquement ordonnées et indépendantes [6] : Détermination du sexe génétique puis du sexe gonadique (Ovaire ou testiculaire) et enfin le sexe phénotypique [7].

### **1. Sexe génétique :**

Le sexe génétique XX ou XY de l'embryon est établi dès la fécondation de l'ovocyte haploïde, porteur du chromosome X, par un spermatozoïde d'un chromosome X ou Y.

Ce sexe génétique conditionne le sexe gonadique, en déterminant l'orientation gonadique en testiculeXY ou en ovaire XX. [8]

### **2. Sexe Gonadique : [9, 10,11]**

On sait depuis longtemps que l'organogenèse testiculaire est sous le contrôle d'un gène porté par le chromosome Y. Toutefois, la quête de ce gène a été une longue aventure.

#### **2.1 Le gène SRY :**

Chez certains patients mâles XX, il a été mis en évidence le transfert d'une très petite région du chromosome Y sur le chromosome X [12], ce qui a permis de définir un locus possible pour le gène de détermination testiculaire : SRY. Long de 2100 bases, l'expression de ce gène a été observée au niveau des gonades embryonnaires mâles de 11,5 jours (début de la différenciation gonadique) [13,14].

On ne sait encore que peu de choses sur le mécanisme d'action de SRY, il a été montré que le produit de ce gène se liait à l'ADN et était capable d'activer la transcription de gènes cibles [15], qui est une étape indispensable à la détermination testiculaire.

Autres gènes ont été identifiés par l'étude de patients présentant une pathologie héréditaire associée à une forte prévalence de trouble de la différenciation sexuelle généralement transmis sur un mode autosomique ou lié à l'X. Leur rôle reste cependant peu clair. [8]

On en cite :

## **2.2 Gènes liés à l'X :**

### *2.2.1 DSS/DAX1: [16,17]*

Le gène appelé DSS (dosage sensitive sex reversal) car une double dose de ce gène aurait donc un effet inhibiteur sur SRY, empêchant le développement de la gonade bi potentielle en testicule.

Le gène DAX1, localisé à l'intérieur du locus DSS, est un inhibiteur de l'expression de SRY, toute foiscette inhibition ne s'exerce que si l'expression de SRY est faible.

## **2.3 Gènes autosomiques :**

### *2.3.1 SOX9 :*

Appartenant à la famille des SOX (SRY-related- box) ce gène est localisé sur le chromosome 17q24. Il serait le premier gène cible en aval du SRY, capable de se substituer à lui. [22] (Une duplication de SOX9 a été décrite comme responsable d'un phénotype mâle XX). [19]

### 2.3.2 WT1 :

Le gène associé à la tumeur de Wilms, identifié comme un oncogène et localisé sur le bras court du chromosome 11, est également impliqué dans le développement précoce de la gonade. [20]

### 2.3.3 SF1 :

SF1 (Steroidogenic Factor1) est exprimé très tôt dans la crête génitale, les surrénales, l'hypophyse et l'hypothalamus [21]. Co exprimé avec le DAX-1, ce gène est considéré comme facteur de transcription dans la détermination testiculaire [22].

### 2.3.4 DMTR1 :

C'est un facteur de transcription possédant un domaine de liaison à l'ADN impliqué dans la formation de la gonade indifférenciée, et que son altération semble entraîner des anomalies de la détermination testiculaire chez les sujet XY et la formation ovarienne chez les sujets XX [23].

### 2.3.5 LHX9 :

Ce gène s'exprime tantôt dans les crêtes urogénitales et, en son absence, ces cellules ne prolifèrent pas et il n'y a pas de formation de gonade. [24]

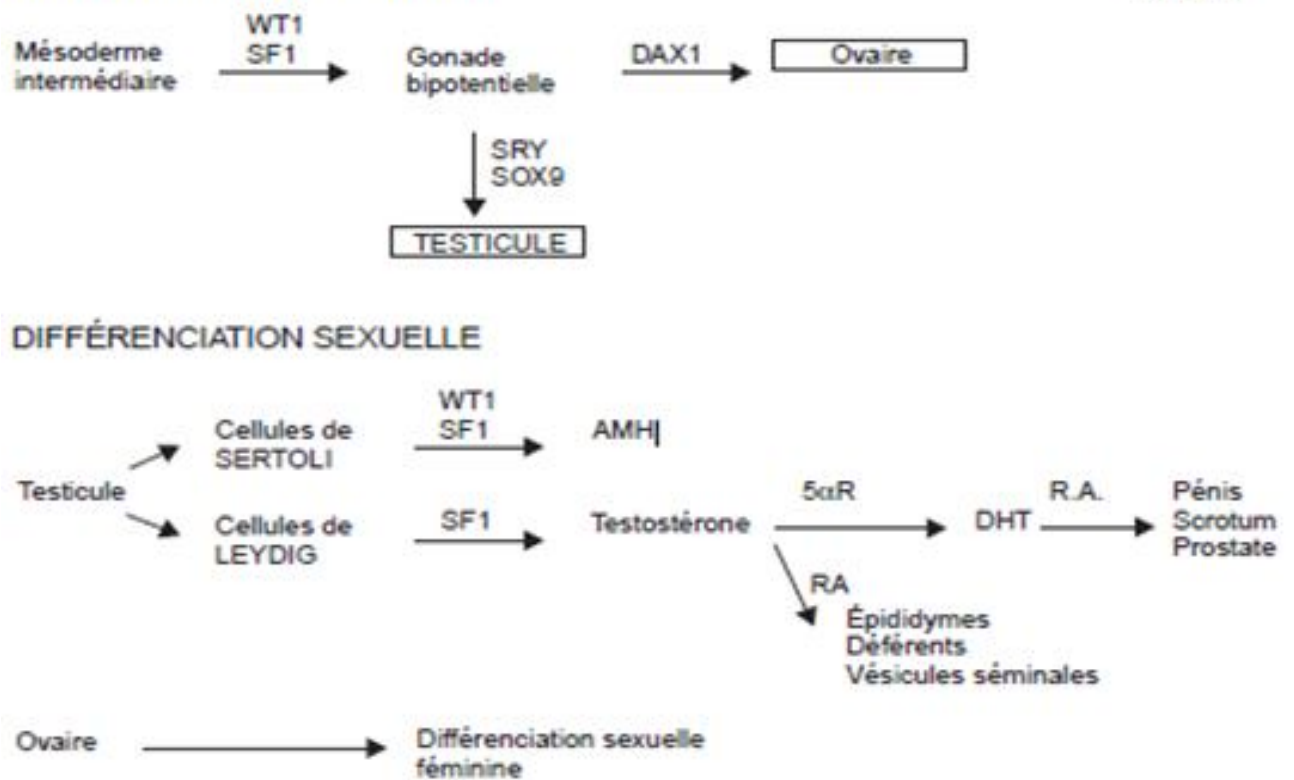
## **2.4 Interaction entres ces différents gènes :**

L'ordre dans lequel ces différents gènes interviennent et leurs interactions ne sont pas clairement définis. SF1 stimule l'expression de DAX1 et un élément de réponse à SF1 a effectivement été mis en évidence dans le promoteur de DAX1. En revanche, DAX1 inhibe la transcription indiquée par SF1. WT1, dans sa forme KTS a un effet synergique avec SF1, tandis que DAX1 est un antagoniste de cette synergie.

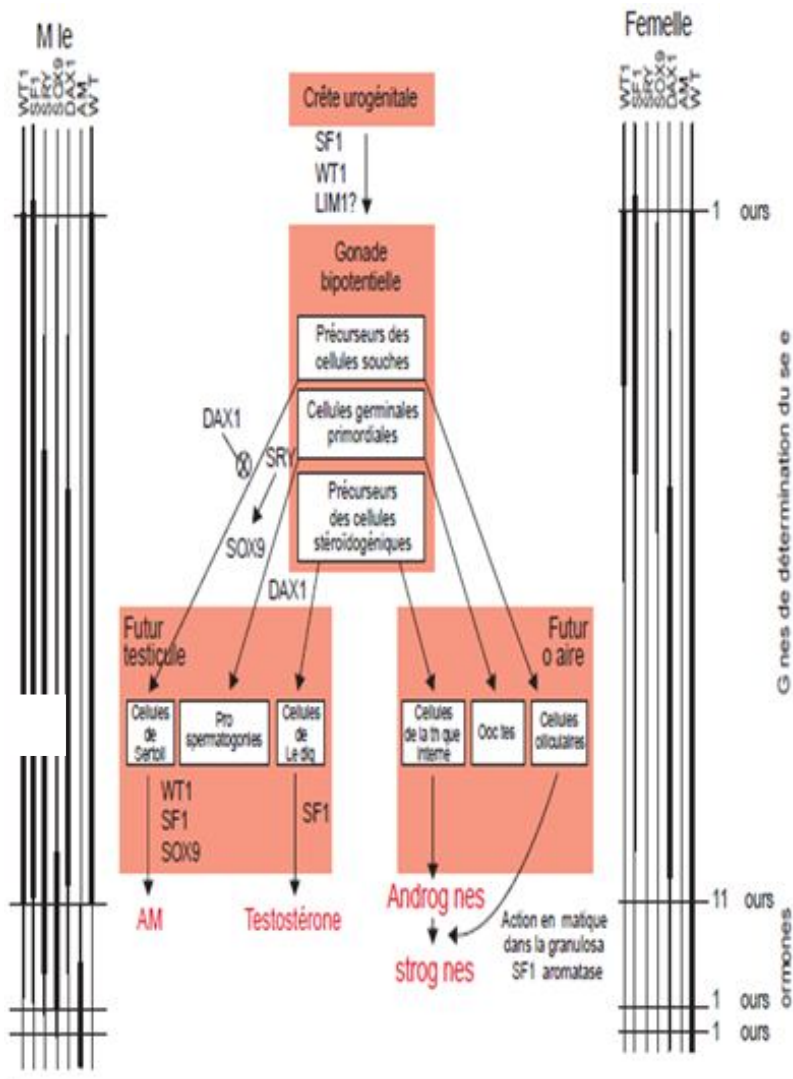
Enfin il semble de plus en plus probable que SOX9 soit directement en aval de SRY [18]. Les figures 4 et 5 [18] représentent un modèle possible de ces interactions.

#### DÉTERMINATION GONADIQUE

Figure 4



*Schéma des étapes de la détermination gonadique et de la différenciation sexuelle (AMH = hormone antimullérienne ; AMH-R, son récepteur ; 5αR = 5α-réductase ; RA = récepteur des androgènes ; DHT = dihydrotestostérone). [18]*



**Figure 5 :** Chronologie d'intervention des différents facteurs de la détermination testiculaire. [18]

### **3. Sexe Phénotypique :**

À l'issue du développement embryonnaire et de la différenciation sexuelle, les organes génitaux dans les conditions normales, se développent d'une façon harmonieuse.

Dans certains cas, malheureusement, des anomalies peuvent surgir telles que :

#### **3.1 L'hermaphrodisme vrai :**

Il se définit par la présence de tissu testiculaire et de tissu ovarien. Histologiquement il peut s'agir de tissu testiculaire d'un côté et ovarien de l'autre, soit d'un ovotestis. Cliniquement, une gonade est souvent palpable, utérus et vagin sont présents mais les organes génitaux externes sont ambigus [30]. La formule chromosomique peut être 46 XX ou 46 XY en mosaïque (45X / 46 XY) ou chimérique (46XX/46XY). Seuls 10% des hermaphrodismes vrais XX sont porteurs de SRY le plus souvent transmis par translocation X-Y suite à un crossing-over inégal entre les deux gonosomes durant la méiose paternelle [26].

#### **3.2 Le pseudohermaphrodisme :**

La littérature le définit par un phénotype en opposition avec le sexe génotypique.

Le pseudohermaphrodisme est féminin lorsque la gonade comporte un tissu ovarien : c'est le cas de la virilisation d'un fœtus féminin 46XX par les androgènes endogènes (hyperplasie des surrénales par bloc enzymatique) ou exogènes (prise d'androgènes pendant la grossesse). Le degré d'ambiguïté sexuelle dépend alors de la nature et de la quantité d'hormones circulantes reçues.

Le pseudohermaphrodisme est masculin lorsque la gonade comporte du tissu testiculaire : c'est le cas d'un Fœtus 46 XY dont le testicule fœtal n'a pas permis la différenciation masculine. Il peut s'agir d'un défaut de sécrétion (dysgénésie gonadique, défaut de synthèse de la testostérone, agénésie de cellules de Leydig) soit d'une insensibilité périphérique aux androgènes autrement appelée «testicule féminisant» (anomalie du récepteur des androgènes, déficit en 5 alpha réductase).

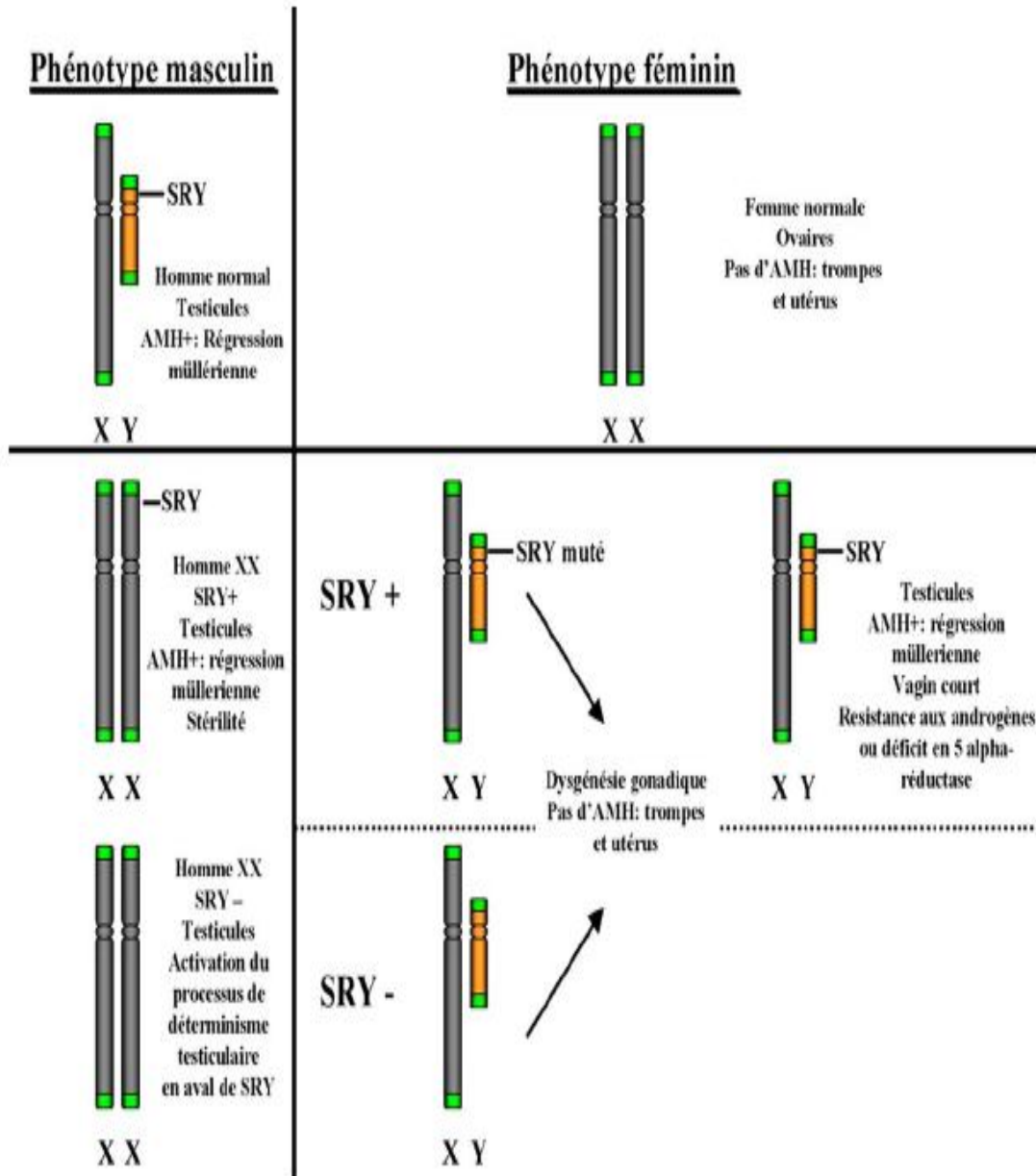
Cliniquement, les patients présentent un périnée ambigu, deux testicules bien différenciés, des voies génitales masculines dérivées des canaux de Wolf et l'absence d'utérus[25] Fig6 [25].

*Notre étude montre que dans le groupe 1, les patients présentent une AS qui a été négligée à la naissance. On leur a attribué un sexe, qui s'est révélé par la suite en opposition avec le sexe réel, plus exactement génétique.*

*La découverte de ce caryotype a pratiquement permis d'éliminer une série d'étiologies, pour faire évoquer d'autres :*

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

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



**Figure 6 :** Résumé des situations les plus fréquemment rencontrées en pathologie humaine : relation entre le caryotype, la présence ou non de SRY, et la clinique. [25]

## **D. DISCUSSION DES DONNEES CLINIQUES ET PARACLINIQUES EN FONCTION DE LA LITTERATURE :**

### **1. Fréquence :**

*Tous cas confondus, nous retrouvons une prédominance masculine avec 65,35% contre 31,5% de patients de sexe féminin, ce qui concorde avec les données admises.*

### **2. Les circonstances de découverte :**

Deux situations différentes se présentent :

#### **2.1 Antécédent d'un état intersexué connu chez les collatéraux :**

Le diagnostic étiologique de l'anomalie est connu. Dans ce cas, la conduite à tenir est plus simple si plusieurs questions avaient été abordées lors d'un conseil génétique avant la grossesse. [27]

Le diagnostic n'a pas été fait soit par négligence, soit par refus de la famille dans laquelle l'anomalie s'accompagne de « non-dit ».

#### **2.2 Aucun antécédent d'état intersexué n'est connu :**

Le diagnostic prénatal pourrait se faire grâce à un caryotype qu'on peut réaliser suite à une Amniocentèse, une ponction de sang fœtal ou une biopsie trophoblastique. Ce caryotype va nous aider à rechercher les mutations du gène SRY. Une échographie obstétricale va nous décrire de façon précise les anomalies et les malformations associées.

Le plus souvent, l'anomalie des OGE est mise en évidence lors d'une discordance entre le caryotype et l'échographie de la 22<sup>ème</sup> SA. (Le caryotype avait été demandé soit pour un âge maternel élevé, soit pour une élévation de l'un des marqueurs sériques (alphafœtoprotéine,  $\beta$ hCG) soit pour des antécédents d'anomalies chromosomiques ou de chimiothérapie. [27])

Dans la majorité des cas ce diagnostic serait établi lors de l'examen clinique initial du nouveau né.

### **3. Signes cliniques :**

Une ADS doit être évoquée chez un nouveau né devant :

- ✧ Une cryptorchidie bilatérale avec testicules non palpés
- ✧ Un hypospadias, postérieur chez un enfant ayant l'aspect d'un garçon
- ✧ Un hypospadias, même peu serré, avec une verge petite (<2cm) et /ou une cryptorchidie, et / ou une anomalie d'implantation du scrotum
- ✧ Un aspect clairement indéterminé des organes génitaux
- ✧ Un orifice vaginal non visible ou fusion postérieure des bourrelets génitaux (grandes lèvres)
- ✧ Une hypertrophie isolée du clitoris.

Des organes génitaux externes féminins avec présence d'une masse uni ou bilatérale dans les grandes lèvres ou les canaux inguinaux, pouvant faire suspecter la présence de testicules [27]

Le **bourgeon génital** est défini par sa longueur, son épaisseur, et la position de l'urètre. Une longueur <25 mm est habituelle. L'hypospadias désigne un méat urinaire en position anormale. A la base du bourgeon il est postérieur .Fig. 8

Les **bourrelets génitaux** peuvent être striés transversalement, d'aspect scrotal, ou au contraire lisses, évoquant des grandes lèvres. Le nombre d'orifice (urétral, vaginal) sera noté. Fig. 9

Le **sinus urogénital** (infundibulum génital) :

Dont il faut préciser la situation par rapport aux bourrelets génitaux.

Cet examen clinique initial permet de reconnaître le degré de l'ambiguïté des OGE, qui a été classé selon la classification de PRADER en 5 stades Fig7 :

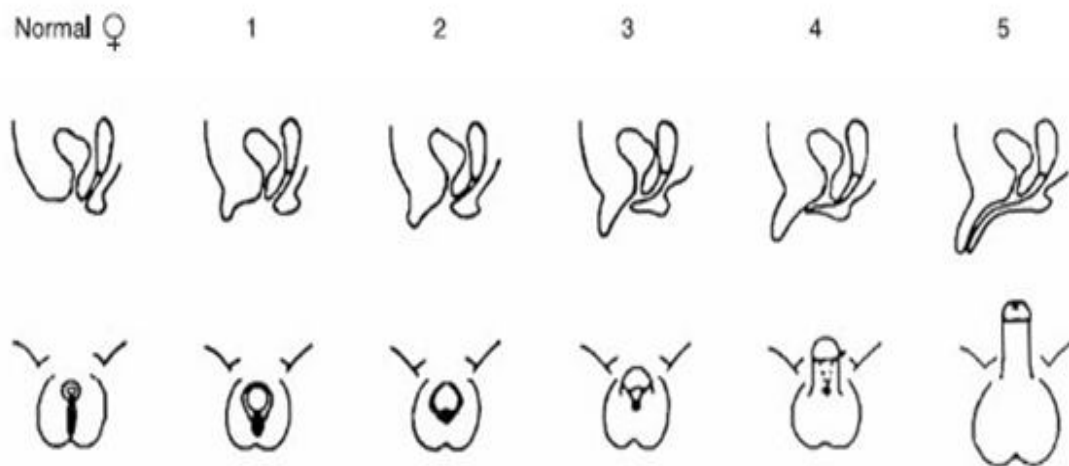


Fig 7 : Les 5 stades de la classification de prader 5 [29]

- **Type1** : vulve normale avec hypertrophie clitoridienne
- **Type2** : large vestibule en entonnoir s'ouvrant à la base du clitoris (sinus urogénital à 2 orifices séparés pour l'urètre et le vagin). Grandes lèvres séparées ou partiellement soudées.
- **Type 3**: clitoris volumineux à la base duquel s'ouvre l'orifice unique d'un sinus urogénital étroit dans lequel se jettent urètre et vagin. Grandes lèvres partiellement soudées.
- **Type 4** : aspect de garçon avec verge hypoplasique et souvent coudée. Hypoplasie périnéale, orifice unique d'allure urétrale s'ouvrant à la face inférieure (hypospadias) correspondant à un sinus urogénital dans lequel s'abouche à quelques centimètres du méat un vagin hypoplasique. Grandes lèvres soudées.
- Dans le type 4 bis le vagin ne communique pas avec le sinus et ne peut donc pas être démontré par la génitographie.
- Type 5: aspect de garçon cryptorchide. Le vagin s'abouche très haut dans l'urètre.
- Dans le type 5 bis, le vagin ne communique pas avec l'urètre.

*Deux signes font l'unanimité, et sont les plus fréquents dans tous les groupes étudiés lors de notre enquête. Ce sont : l'hypospadias et l'aménorrhée, et viennent en second lieu : l'ectopie testiculaire, l'Impubérisme et le micro pénis.*

*Il est indispensable lors de la consultation néonatale, dans la salle d'accouchement, de dépister les troubles de différenciation sexuelle, en cherchant la présence d'un hypospadias et d'un micropénis ainsi qu'une ectopie testiculaire avant d'arriver au stade de l'ambiguïté sexuelle pubertaire qui est un stade tardif.*



**Fig. 8:** Le bourgeon génital (flèche) est coudé et enfoui, de taille variable. Il convient de le mesurer et d'évaluer la couture lors de L'examen initial. [28]



**Fig.9:** Les bourrelets génitaux sont d'aspect strié (A) ou lisse (B), ou encore asymétrique (C).  
La gonade est éventuellement palpable d'un côté ou des deux (C, D). [28]

#### **4. Explorations paracliniques :**

L'étude de l'anatomie génitale interne se fait selon un ordre précis :

On commence par l'échographie qui met en évidence l'intégrité de l'utérus avec ligne de vacuité ou reliquat utérin cavité Müllérienne retro-vésicale sans oublier de préciser l'aspect des gonades.

Une Génitographie: Opacification rétrograde va mettre en évidence le siège de la fistule retro-vaginale en cas de cavité Müllérienne persistante.

Ensuite vient la place de l'endoscopie pour compléter les données de la Génitographie.

L'étude de l'anatomie interne se fera grâce à la cœlioscopie visualisant gonades et cavités Müllériennes.

#### **5. Etude génétique :**

##### **5.1 Le test de Barr :**

C'est un test de dépistage facile, rapide, qui consiste simplement à prélever dans la bouche quelques cellules de surface et à les observer au microscope afin de mettre en évidence le corpuscule de Barr. [28]

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

La présence du corpuscule de Barr dans plus de 20% de cellules caractérise les filles (46, XX), sa présence dans moins de 5% de cellules caractérise les garçons (46, XY) et les formules chromosomiques comportant un seul X, ainsi que sa présence dans moins de 20% des cellules fait suspecter une mosaïque. [29-30].

Il reste pourtant un test peu fiable.

## **5.2 Le caryotype :**

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

Le caryotype standard est établi à partir de chromosomes métaphasiques.

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

Les techniques de bandes les plus classiques sont le *G-banding* utilisant la coloration au Giemsa, et le *R-banding* faisant intervenir un prétraitement par la chaleur avant la coloration au Giemsa. Dans certains cas, on a recours à des techniques plus particulières, notamment les techniques des Q et C banding, et ceci pour détecter des réarrangements du chromosome Y. [3]

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

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

La recherche du gène SRY peut se faire par :

### 5.3.1 -Méthode d'hybridation in-situ avec des sondes fluorescentes FISH (fluorescent in situ hybridation) :

Des séquences d'ADN complémentaires de la séquence du gène sont préparées in vitro et couplées à des fluo chromes. Cette sonde ainsi que les chromosomes sont chauffés, ce qui a pour effet de dissocier les brins

complémentaires. Ils sont alors mis en évidence et on les laisse refroidir. De cette manière, la sonde (fluorescente) peut s'apparier avec sa séquence homologue sur le chromosome. On obtient donc un ADN hybride. Ceci permet de repérer à l'aide d'un microscope à fluorescence la position du gène. [32]

### *5.3.2 PCR (polymerases chain reaction) :*

A partir d'un échantillon complexe et peu abondant d'ADN (par exemple une goutte de sang), cette technique permet d'obtenir rapidement une quantité importante et exploitable d'un segment précis d'ADN. [40]

Cette analyse par PCR se fait dans certains centres spécialisés. [40]

## **6. Explorations endocriniennes**

La conduite des explorations endocriniennes dépend de la présence ou non de gonades palpables, dans les bourrelets génitaux ou en position inguinale, et de l'existence ou non de dérivés müllériens à l'échographie pelvienne. Fig 10 et 11.

### **6.1 Absence de gonades palpables**

Il s'agit d'un PHF et probablement d'un nouveau-né féminin 46 XX virilisé. La masculinisation du fœtus est liée à un excès d'androgènes pendant la vie intra-utérine, d'origine endogène ou exogène.

Le sexe choisi est féminin dans tous les cas. Un diagnostic étiologique sera fait dans 100 % des cas. [28]

Parmis les étiologies on évoque :

1 : Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) : Maladies génétiques de l'hormonosynthèse de la corticosurrénale. Elles sont la cause la plus fréquente des PHF (95% des cas). La virilisation des organes génitaux externes est provoquée par la surproduction d'androgènes convertis en testostérone, en amont du bloc enzymatique expliquant soit le déficit en 21-hydroxylase, qui est le plus fréquent (neuf fois sur dix environ) ou bien le déficit en 11-hydroxylase qui est beaucoup plus rare ou plutôt Les déficits en 3 bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase restent exceptionnels. [35]

2 : Déficit en aromatasé placentaire : L'aromatase est l'enzyme qui catalyse la conversion des androgènes en œstrogènes. [36]

Le déficit en aromatasé placentaire peut entraîner un PHF. [34]

Le diagnostic de déficit en aromatasé peut être suspecté devant une ambiguïté sexuelle XX, quand une hyperplasie surrénalienne congénitale due à un bloc enzymatique a été exclue. [35]

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

a. *Tumeurs virilisantes* :

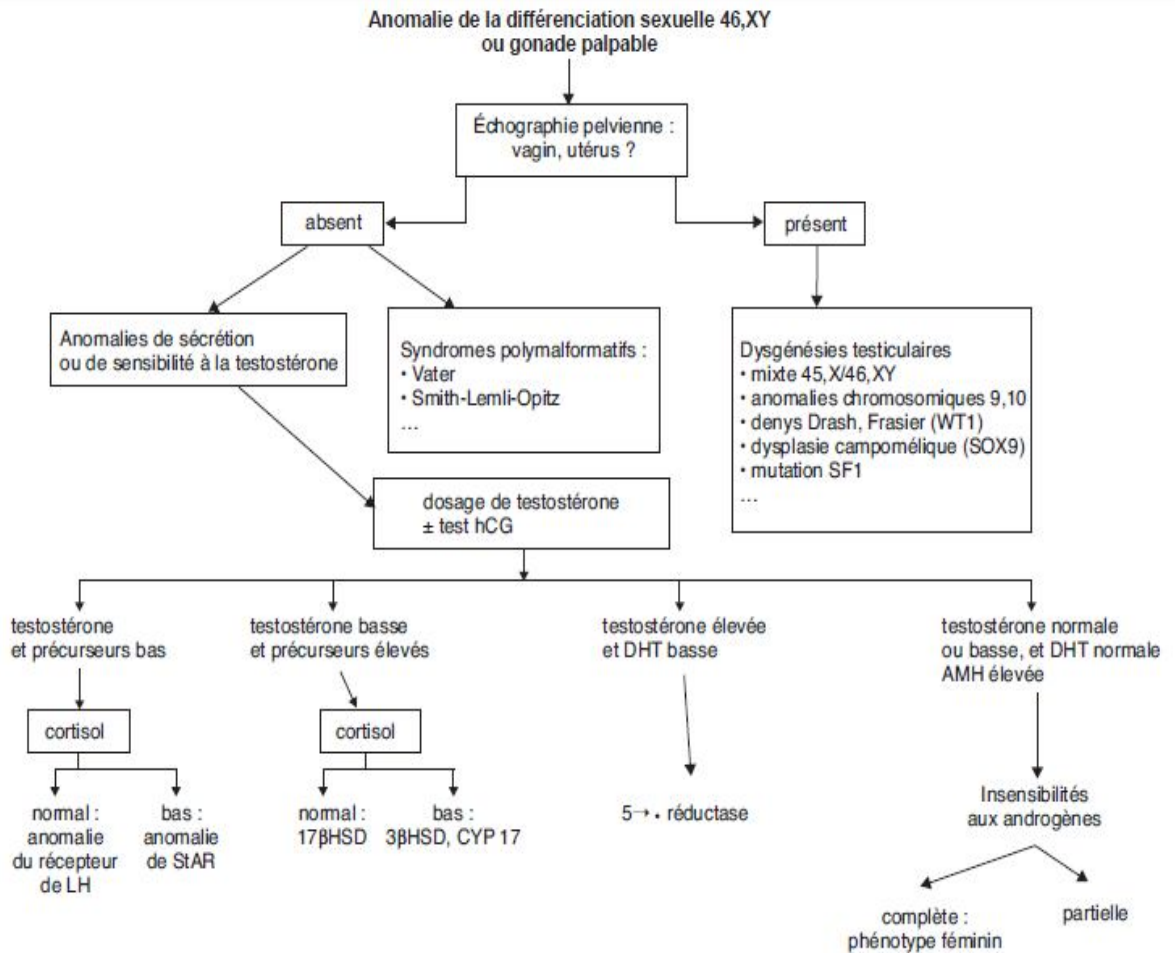
Rares sont les PHF secondaires à une tumeur maternelle virilisante. Ces tumeurs peuvent être soit ovariennes (souvent c'est le lutéome) soit surrénaliennes.

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

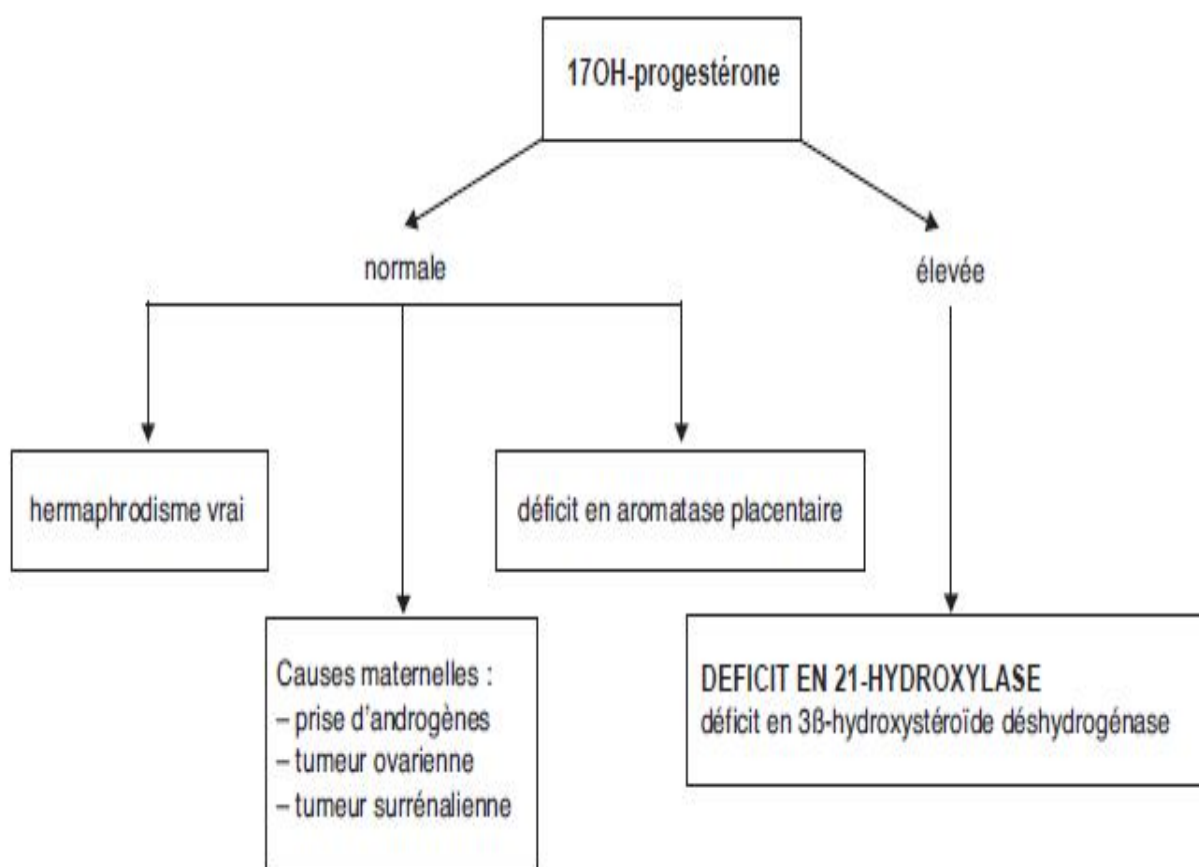
Elles concernent les androgènes et les progestatifs norstéroïdes. Il convient d'éliminer systématiquement toute administration de ces produits entre la 6<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine de gestation.

*4 : Autre PHF malformatifs :*

Ils sont parfois associés à des malformations rectales, urinaires ou vertébrales. [36]



**Figure 9 :** Les bourrelets génitaux sont d'aspect strié (A) ou lisse (B), ou encore asymétrique (C). La gonade est éventuellement palpable d'un côté ou des deux (C, D). [28]



**Figure 10 :** Anomalie de la différenciation sexuelle 46XY  
ou gonade palpable. [28]

## **6.2 Une ou deux gonades sont palpables :**

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

Le phénotype s'étend du type féminin complet à la présence d'un hypospade périnéal ou scrotal. Les gonades sont situées dans les bourrelets génitaux, en position plus ou moins haute, dans la région inguinale, ou en position abdominale. [28]

### *1. Défaut de synthèse de la testostérone :*

Ils sont rares. Le défaut de virilisation des organes génitaux est variable suivant la nature et le degré de l'anomalie enzymatique.

#### *a. Bloc en 3 bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase :*

Il associe une ambiguïté des organes génitaux externes qui va de la virilisation incomplète, avec hypospade et micro pénis, à un phénotype féminin, avec perte de sel. Le diagnostic biologique est le même que chez la fille. [37-38]

#### *b. Bloc en 17-alpha-hydroxylase :*

Il entraîne un défaut de virilisation variable (micro pénis, hypospade, ou phénotype féminin complet) par insuffisance d'exposition à la testostérone in utero. [39]

*c. Bloc en 17-hydroxystéroïde réductase :*

C'est un bloc testiculaire rare, souvent méconnu à la naissance. Les sujets atteints ont un phénotype féminin, exceptionnellement un PHM. [40]

2. *Défaut de réceptivité de la testostérone*

Les anomalies de sensibilité aux androgènes sont responsables de 70 % environ des PHM dont l'étiologie est reconnue.

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

*a. Anomalies du récepteur des androgènes :*

Le diagnostic de syndrome d'insensibilité complète aux androgènes, autrefois appelé « testicule féminisant », n'est en général fait qu'à la puberté devant une aménorrhée primaire car les organes génitaux externes sont féminins, par l'existence d'un micro pénis, et d'une gynécomastie. L'infertilité est quasi constante. [41]

La testostérone, la luteinizing hormone (LH) et l'hormone antimüllérienne sont normales ou élevées en période néonatale et à la puberté. [42]

Une mutation du gène du récepteur des androgènes est retrouvée dans 25 % des cas.

L'orientation et le choix du sexe à la naissance sont difficiles.

Ce syndrome est transmis selon le mode récessif lié à l'X. Son incidence est de 1/100 000 naissances.

*b. Déficit en 5-alpha-réductase :*

Le PHM par déficit en 5-alpha-réductase, est dû à des mutations du gène de la 5-alpha-réductase 2. Il touche le sexe masculin et entraîne des anomalies phénotypiques à la naissance, allant d'un aspect féminisé complet à une ambiguïté avec hypospade et micro pénis. Le diagnostic biologique repose sur l'augmentation du rapport testostérone/DHT avant et après hCG. De nombreuses mutations sont documentées, et la transmission est autosomique récessive. [43]

*3. Anomalie du récepteur de la LH :*

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

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

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

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

Ce déficit entraîne le syndrome de persistance des canaux de Muller, qui est une forme rare des PHM. Il est caractérisé par la présence d'utérus et d trompes chez des sujets masculins normalement virilisés. [44]

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

Le diagnostic est généralement fait au cours des cures chirurgicales de cryptorchidie inguinale. [28]

5-Dysgénésies testiculaires bilatérales :

Les patients atteints présentent des degrés variables d'ambiguïté sexuelle. Leur caryotype est soit 46 XY, ou bien une mosaïque X/XY, où l'on met en évidence une anomalie du chromosome Y. Le syndrome de Drash (association d'une dysgénésie testiculaire et d'une néphropathie glomérulaire avec tumeur de Wilms) et le syndrome de Frasier (dysgénésie testiculaire et insuffisance rénale) sont en rapport avec des mutations de WT1. [45] Le syndrome tumeur de Wilms, aniridie, anomalies génito-urinaires, retard mental (WAGR) désigne l'association d'une tumeur de Wilms avec aniridie, ambiguïté sexuelle et retard mental. [46]

## **E.TRAITEMENT :**

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

### **1. Traitement chirurgical :**

Lorsque le sexe définitif est choisi, il est nécessaire de réaliser le plus rapidement possible la génitoplastie qui permettra à l'enfant, à ses parents et à son entourage de vivre avec une identité complète. La génitoplastie sera masculinisante ou féminisante avec ou sans ablation des gonades. L'apport vasculo-nerveux du bourgeon génital est assuré par un pédicule dorsal d'origine pudendale et ilio-inguinale. Quel que soit le type de génitoplastie pratiqué, ce pédicule devra être conservé lors de la chirurgie. [29]

### **2. Traitement hormonal :**

#### **2.1 Traitement des blocs surrénaliens**

Il s'agit d'une opothérapie à vie, substitutive en gluco- et minéralocorticoïdes. La posologie est adaptée à chaque cas particulier. La patiente doit être régulièrement suivie en milieu spécialisé. La surveillance du traitement est clinique et biologique. [29]

#### **2.2 Traitement androgénique:**

En cas de déficit, ou de castration, le traitement androgénique est nécessaire. Le déclenchement de la puberté se fait quand l'âge osseux est supérieur à 13 ans, et cela par des injections de testostérone retard mensuelles de doses progressivement croissantes.

Le traitement androgénique est également utilisé en période néonatale pour augmenter la taille du bourgeon génital et vérifier la réceptivité aux androgènes avant la chirurgie correctrice. Il est cependant nécessaire de bien contrôler les effets secondaires qui vont s'estomper après l'arrêt du traitement, en quelques semaines. [29]

### **2.3 Induction de la puberté chez les filles 46 XY :**

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

### **3. Prise en charge psychologique :**

La confrontation aux ambiguïtés sexuelles néonatales entraîne en effet chez les parents des réactions profondes dont les ramifications désorganisatrices sont directement sous-tendues par la qualité de leur propre organisation œdipienne.

## **F. PRISE EN CHARGE IMMEDIATE :**

Surseoir transitoirement à la déclaration de l'enfant auprès des autorités d'état civil.

Parler aux parents, expliquer que le bébé présente une anomalie des organes génitaux et qu'il n'est pas possible de déterminer son sexe.

Faire une description anatomique précise, des schémas ou des photographies accompagnant l'examen clinique.

La présence de gonades palpables dans les bourrelets génitaux ou dans le canal inguinal est primordiale pour le diagnostic étiologique :

- ✧ Si une gonade est palpée, c'est à priori un testicule et donc un défaut de virilisation chez un nouveau né de caryotype 46XY
- ✧ Si aucune gonade n'est palpée, le nouveau né est probablement de caryotype 46 XX virilisé. (Le diagnostic d'hyperplasie congénitale des surrénales doit être évalué en urgence)

Une fois l'analyse clinique réalisée, et les parents informés, les examens cliniques sont orientés par les hypothèses diagnostiques.

***Pour tous les patients nous n'avons aucune indication concernant une prise en charge ultérieure.***

## **G. LE CHOIX DU SEXE :**

Il doit donc être fait par une équipe médicochirurgicale habituée à prendre en charge les enfants qui ont une intersexualité.

Il doit correspondre à la situation dans laquelle le développement pubertaire et la vie sexuelle adulte seront les plus proches possibles de la normale. [53]

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

En revanche, dans les PHM, la décision est beaucoup plus difficile. [42]

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

Lorsque le choix du sexe est difficile, la confirmation opératoire des données anatomiques et l'examen histologique extemporané des gonades peuvent être nécessaires pour la décision. [47]

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

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

- ✧ La présence d'une cavité utérine ou d'une cavité vaginale permettant une plastie.
- ✧ L'hypoplasie majeure du bourgeon génital et l'absence de réponse de ce bourgeon à l'administration de testostérone.
- ✧ Les éléments en faveur d'un choix masculin sont :

- ✧ La longueur du bourgeon génital supérieur à 20mm avec des corps caverneux corrects.
- ✧ La réponse nette du bourgeon génital à l'administration de testostérone.
- ✧ La cavité vaginale petite.
- ✧ La capacité à sécréter de la testostérone. [47]

Un délai de quatre à six semaines après la naissance permet de faire les examens nécessaires au diagnostic étiologique et de tester la capacité du bourgeon génital à se développer sous testostérone lorsqu'on s'oriente vers un choix de sexe masculin. Ce délai peut être obtenu auprès des autorités légales. [53]

Ces enfants doivent être déclarés de sexe indéterminé, tant que ce dernier n'est pas choisi. Une fois le choix posé, la déclaration à l'état civil peut se faire, et le traitement doit être envisagé. [46]

## **H. LEGISLATION :**

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

- **Article 23 :** << l'acte de naissance énoncera le jour, l'heure, et le lieu de naissance, le sexe de l'enfant et le prénom qui lui sera donné>>.
- **Article 21 :** << Les déclarations de naissance se font dans le premier mois, ce délai dépassé, la déclaration ne peut être établie qu'en vertu du jugement rendu par le tribunal de première instance>>.
- **Chapitre V :** Concerne la rectification des actes de l'état civil qui est ordonnée par le président du tribunal du ressort de celui dans lequel l'acte a été dressé.

Ainsi pour le changement de sexe, l'intéressé, le père ou le tuteur doit présenter une requête au procureur du roi. Celle –ci est exterminee lors du jugement au tribunal de première instance. La lettre doit être appuyée par un certificat médical justifiant la nécessité du changement. [31]



## *Conclusion*



La différenciation sexuelle résulte de l'enchaînement chronologique de plusieurs étapes qui débutent de la fécondation de l'ovule jusqu'à la fin de son développement, sans oublier l'intervention de plusieurs hormones secrétées par les gonades ainsi que la sensibilité des tissus cibles à ces dernières, et surtout le rôle de la cascade faisant intervenir plusieurs gènes dont le seul connu est le gène SRY. C'est l'initiateur majeur du déterminisme du sexe.

Toute faille ou erreur dans ces étapes engendrera une discordance entre les organes génitaux externes qui est la partie initialement visible, internes et les caractères sexuels secondaires constituant ainsi un trouble de la différenciation sexuelle.

Alors que la majorité des anomalies de la différenciation sexuelle est encore souvent découverte en période néonatale lors de l'examen systématique des organes génitaux du nouveau-né, l'analyse cytogénétique, reste l'examen clé, qui évitera la mise en route d'explorations inutiles et permettra de préciser le pronostic.

La constatation d'un trouble de la différenciation sexuelle doit faire déclarer l'enfant de sexe indéterminé. Le choix du sexe nécessite un ensemble d'explorations génétiques, endocriniennes et anatomiques spécialisées pour décider de l'orientation finale. Elle doit être suffisamment précoce pour permettre à l'enfant et la famille de mieux vivre ce problème difficile.

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

On insistera jamais assez pour que le diagnostic doit être le plus précoce que possible pour faciliter la prise en charge qui doit être multidisciplinaire.



## *Résumés*



## **Résumé**

**Titre :** Troubles de la différenciation sexuelle, profil cytogénétique à propos de 127 cas.

**Auteurs :** Wassim MARMRI

**Rapporteurs :** Pr .O. CHOKAIRI

**Mots clés :** Différenciation sexuelle-désordres du développement sexuel-ambiguïté sexuelle-déterminisme sexuel.

Notre travail met en évidence le rôle de l'étude cytogénétique dans le déterminisme de la pathologie du sexe, essentiellement dans l'hermaphrodisme vrai et le pseudohermaphrodisme. Dans ce but, nous avons étudié l'ensemble des cas ayant un trouble de différenciation sexuelle colligés au service de cytogénétique de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

A travers une revue de la littérature, nous démontrons les mécanismes du déterminisme du sexe, tout en mettant en évidence la place particulière du gène SRY qui joue un rôle déterminant dans la différenciation masculine des gonades, sans oublier de préciser l'action d'autres gènes impliqués dans la cascade du déterminisme du sexe, et nous nous sommes penchés sur les différentes lésions génétiques mises en évidence dans l'ambiguïté sexuelle. En dernier lieu nous avons étudié la conduite à tenir devant ce type de pathologies.

Notre travail s'est basé sur l'analyse caryotypique de 127 cas d'ambiguïté sexuelle tout en discutant les particularités de ces cas. Cette étude nous a permis de dégager les données suivantes :

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

Ce travail nous a permis de démontrer la place importante qu'occupe l'étude cytogénétique dans le diagnostic étiologique des Ambiguïtés sexuelles.

## **Abstract**

**Title:** Disorders of sexual differentiation, cytogenetic profile about 127 cases.

**Authors:** Wassim MARMRI

**Reporters:** Pr. O. CHOKAIRI

**Keywords:** Sexual differentiation - Disorders of sexual development - sexual ambiguity - Sex determination.

Our work highlights the role of cytogenetics in determining the pathology of sex, mainly in true hermaphroditism and pseudohermaphroditism. For this purpose, we studied all cases with a disorder of sexual differentiation in the service of cytogenetic collected from the Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat.

Through a literature review, we demonstrate the mechanisms of sex determination, while highlighting the special role of the SRY gene that plays a role in male gonadal differentiation, remembering to specify the action of other genes involved in the cascade of sex determination, and we focused on the different genetic lesions identified in the sexual ambiguity. Finally we studied the conduct to be this type of disease.

Our work is based on the karyotype analysis of 127 cases of sexual ambiguity while discussing the specifics of these cases. This study has identified the following data:

- ✧ In 23.6% of cases, the karyotype shows a genetic sex opposite sex civil: The karyotype allowed to rectify the diagnosis of sex.
- ✧ In 8.7% of the cases we found a mosaic chromosomal formula, 36.4% of our patients have a sex impossible to determine.
- ✧ In 67.7% of the genetic sex is consistent with the sex civil. The karyotype is the first element orientating to the real nature of sex in this group.

This work allowed us to demonstrate the important position of cytogenetics to the diagnosis of sexual ambiguity.

## ملخص

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

من طرف: وسيم مرمرى

المقرر: الأستاذ عمر شقيري

الكلمات الرئيسية: التمايز الجنسي - اضطراب النمو الجنسي - الغموض الجنسي - التحديد الجنسي .

عملنا يسلط الضوء على دور علم الوراثة الخلوية في تحديد أمراض الجنس، وبشكل رئيسي في حالات الخنوثة الحقيقية والخنوثة الكاذبة. لهذا الغرض، قمنا بدراسة جميع حالات اضطراب التمايز الجنسي المستقصاة بمصلحة علم الوراثة الخلوية بكلية الطب والصيدلة بالرباط .

من خلال دراسة مرجعية، نبرهن على آليات تحديد نوع الجنس، مع تسليط الضوء على الدور الخاص للجين SRY الذي يلعبه في التحديد الحتمي للجنس أساساً في عملية التمييز الذكوري التي تخضع لها الغدد التناسلية، كما نذكر بمختلف عناصر الوراثة التي تشارك في تسلسلية التحديد الحتمي للجنس . وتطرقنا كذلك إلى دراسة مختلف العيوب الوراثة المصادفة في الإلتباسات الجنسية، بفضل إسهام البيولوجية الجزيئية . في آخر المطاف درسنا المنهج المتبع أمام الإلتباس الجنسي .

كما قمنا بتحليل الخريطة الصبغية ل 127 حالة غموض جنسي مع مناقشة تفصيل هذه الحالات .

هذه الدراسة مكنتنا من استنباط النتائج التالية:

✧ في 23,7% من الحالات، هناك جنس وراثي مناقض للجنس المدني . هنا مكنتنا الخريطة الصبغية من تصحيح التشخيص الجنسي .

✧ في 8,3% من الحالات تم تشخيص صبغية مركبة مع استحالة تحديد الجنس عند 36,4% من مرضى الفئة .

✧ في 67,7% من الحالات، وجد وراثي مطابق للجنس المدني . في هذه المجموعة .

اتضحت أهمية الخريطة الصبغية كونها أول عنصر موجه نحو الطبيعة الحقيقية للجنس .

بهذا نكون قد بينا المكانة الهامة التي يستغلها علم الخلايا الوراثة في التشخيص الأساسي للإلتباسات

الجنسية.



## *Bibliographie*



- [1] **C. Ravel, S. Chantot-bastaraud, J.-P. Siffroi**, Molecular mechanisms in sex détermination : from gène regulation to pathology. *Gynécologie Obstetrique & fertilité* 32 (2004); 584 – 594.
- [2] F. Bargy, C. Morel-Bouvattier, S. Beaudoin , Ambiguités sexuelles. P 802 – 30.
- [3] **Ferguson-Smith Ma.** X-Y chromosomal interchange in the etiology of true hermaphroditism and of XX Klinefelter's syndrome. *Lancet* 1966; 2:475 – 6.
- [4] **Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH, Taylor A, Griffiths BL, Goodfellow PN, Fellous M.** Genetic evidence equating SRY and the testid-determining factor. *Nature* 1990 ; 348 : 448 – 50.
- [5] **Sinclair AH, Berta P, Palmer MS , Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, et al.** A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990; 346: 204 – 4.
- [6] **BATTIN, J, COLLE .M:** Eléments d'embryologie humaine. P : 119-126.
- [7] <http://www.embryology.ch/francais/ugenital/objectgenital01.html> : système génital.
- [8] **Azziz R, Bradley EL, Potter HD, Boots LR.** 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in hyperandrogeny. *Am j obstet Gynecol/* 1993 ; 168 : 889 – 895.
- [9] **Swain A, Lovell-Badge R.** Mammalian sex détermination : a molecular frame. *Genes Development* 1999; 13 : 755 – 767

- [10] **Veitia RA, Salas-Cortes L, Ottolenghi C, Pailhoux E, Cotinot C, Fellous M.** Testis determination in mammals : more questions that answers. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 179 : 3 – 16.
- [11] **Vilian E, McCabe ERB.** Mammalian sex determination: From gonads to brain. *Mol Gen Metab* 1998 ; 65 : 74 – 84.
- [12] **Guellaen G, Casanova M , Bishop CE, Geldwerth D, Andre G, Fellous M et al.** Human XX males with Y single copy DNA fragments. *Nature* 1984; 307 : 172 – 173.
- [13] **Gubbay J, Collignon J, Koopman P, Capel B, Economou A, Munsterberg A et al.** A gene mapping to the sexdetermining region of the mouse Y chromosome is a member of a novel family of embryonically expressed genes. *Nature* 1990; 346 : 245 – 250
- [14] **Koopman P, Munsterberg A , Capel B , Vivian N , Lovvellingbadge R.** Expression of a candidate sex-determining gene during mouse testis differentiation. *Nature* 1990; 348 : 450 – 452.
- [15] **Dubin RA, Ostrer H.** SRY is a transcriptional activator. *Molendocrinol* 1994; 8: 1182 – 1192
- [16] **Hanley NA, Hagan DM, Clement-jones M, Ball SG, Strachan T, Salas-Cortes L et al.** SRY, SOX9, and DAX1 experssion patterns during human sex determination ans gonadal development. *Mech development* 2000; 91: 403- 407.

- [17] **Nachtigal MW, Hirokawa Y, Enyeart-vanhouten DL, Flanagan JN, Hammer GD, Ingraham HA.** Wilms' Tumor1 and Dax-1 modulate the orphan nuclear receptor SF-1 in sex-specific gene expression. *Cell* 1998; 93: 445-454.
- [18] **Vidal VPI, Chaboissier MC, DeRooij DG, Schedl A,** SOX 9 induces testis development in XX transgenic mice. *Nature Genetics* 2001; 25: 216 – 217.
- [19] **Huang B, Wang S, Ning Y , Lamb AN, Barthley J.** Autosomal XX sex reversal caused by duplication of SOX 9. *Am J Med Genet* 1999 ; 87 : 349 – 353.
- [20] **Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, Maeda M, Pelletier J, Housman D et al.** WT-1 is required for early kidney development. *Cell* 1993; 74: 679-691.
- [21] **Parker KL.** The roles of steroidogenic factor 1 in endocrine development and function. *Mol cell Endocrinol* 1998; 140: 59 – 63.
- [22] **Achermann JC, Ito M, Hindmarsh PC, Jameson JL.** A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. *Nature genet* 1999 ; 22 : 125-126.
- [23] **Muroya K, Okuyama T, Goishi K, Ogiso Y, Fukuda S, Kameyama J et al.** Sex-determining gene (s) on distal 9p : clinical and molecular studies in six cases. *J clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 3094-3100.
- [24] **Birk OS, Casiano DE, Wassif C, Cogliati T, Zhaos L, Zhao Y et al.** The LIM homeobox gene Lhx9 is essential for mouse gonad formation. *Nature* 2000; 403 :909-913.

- [25] **Moraine C.** Génétique des malformations genitales féminines. In : Eds Bmanc B, Porcu G, editors Stérilité. Arnette; 2002.
- [26] **McElreavey , Barbaux S, Ion A, Fellous M.** The genetic basis of murine and humain sex determination: a review. Heredit 1995; 75 : 599-611. Journal de Pédiatrie et de Puériculture n°2 ; 2002 :15 : 90-96.
- [27] **Y. Morel, V. Tardy, L. Calemard-michel, L. Guibaud, M.Till. M.G.** Forest. Conduite à tenir devant la découverte d'un état intersexué lors d'une grossesse.
- [28] **SULTAN. CH, MONTAYA. F, PARIS. F, LUMBROSO. S, BELON. C, GALIFER. R.B, DUMAS. R :** Management of ambiguous genital in the new born. Oxford text book of Endocrinology, 2000.
- [29] **Houda Saoudi HASSANI :** Désordres du développement sexuel, profil cytogénétique à propos de 127 cas. Thèse de médecine n° 178/2010.
- [30] **SERSIRON D.** Gynécologie Pédiatrique. Edition Masson. P.135-154.
- [31] **EL IDRISSE.H :** les aspects cytogénétique de l'ambigüité sexuelle (à propos de 99 cas) thèse de médecine n° 218/1998.
- [32] **BOUYED ABDELMOULA.N :** Apport de la cytogénétique moléculaire au diagnostic des anomalies chromosomiques Ann Biol Clin 2004, 62 : 629-37.
- [33] <http://www.inrp.fr/Access/biotic/biomo1/techgen/html/schempcr.htm>.
- [34] **SHOZU. M, AKASOFU. K, HARADA.T, KUBOTY. Y:** Anew cause of female pseudohermaphroditism: placental aromatase deficiency. J. clin Endocrinol metab 1991; 72; 560-566.

- [35] **KUTTEN. F, D'ACREMONT. MF et MOWSZOWICZ.L:** Anomalies de la différenciation sexuelle. EMC, Endocrinologie-Nutrition, 10-033-A-10,2003, 26p.
- [36] **BARGY. F, BOUVATIER. C et LEFEVRE. H :** Ambigüité sexuelles. EMC, Pédiatrie, 4-107-B-50, 2000.
- [37] **BHANGOO A, GU WX, PAVLAKIS S, ANHALT H, HEIR L, TEN S, et AL:** Phenotypic features associated with mutations in steroidogenic acute regulatory protein. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90; 6303-9.
- [38] **CODNER.E, OKUMA.C, INIGURZ.G, BORIL. MA, AVILA.A? JOHNSON.MC, et al:** Molecular study of the 3 bêta-hydroxysteroid dehydrogenase gene type II in patients with hypospadias. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89; 957-64.
- [39] **COSTA-SANTOS. M, KATER. CE, AUCHUS. RJ:** Two prevalent CYP17 mutations and genotype-phenotype correlation in 24 patients with 17-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89; 49-60.
- [40] **FOREST. MG, DE PERETTI. E, CAMPO-PYSAA. A :** Familial case of male pseudohermaphroditism due to 17-Ketoreductase defect. Ann Endocrinol (Paris) 1979; 40; 545-6.
- [41] **AHMED. SF, CHENG. A, DOVEY. L, HAWKINS.JR, MARTIN. H, ROWLAND.J et al:** Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome.

- [42] **BOUVATTIER.C, CAREL. JC, LECOINTRE. C, DAVID.A, SULTAN.C, BERTRAND. AM, et al:** Postnatal changes of T.LH, ant FSH in 46, XY infants with mutations in the AR gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 29-32.
- [43] **SINNECKER. GH, HIORT. O, DIBBELT. L, ALBERT. N, DORR.HG, HAUSS. H et al:** Phenotypic classification of male pseudohermaphroditism due to steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. *Am J Med Genet* 1996; 63: 223-30.
- [44] **N. JOSSO, J-Y. PICARD, S.IMBEAUD, N.DICLEMENTE and R.REY:** Clinical aspects and molecular genetics of the persistent müllérien duct syndrome. *Clinical Endocrinology* 1997; 47; 137-144.
- [45] **PELLETIER. J, BUENING. W, KASHTAN.CE, MAUER. SM, MANIVEL. JC, STRIGEL. JE et al:** Germline mutations in the wilm's tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome *Cell* 1991.67: 116; 984-8.
- [46] **FISHBACH BV, TROUT KL, LEWIS J, LUIS CA, SIKA M :** **WAGR** syndrome : a clinical review of 54 cases. *Pediatrics* 2005: 116; 984-8.
- [47] **R. BRAUNER:** Conduite pratique devant une intersexualité. *J. pédiatr Puériculture* 2002; 15; 117-20.

## *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 عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بوانع 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 .

**اضطراب التمايز الجنسي، الجانبية المولدة للخلايا:  
دراسة بصدد 127 حالة**

## أطروحة

أُدمت وتوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**السيد: وسيم مروري**

الولاد في: 08 يونيو 1985 بالرباط

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

الكلمات الأساسية: التمايز الجنسي - اضطراب النمو الجنسي - الغموض الجنسي -  
التحديد الجنسي.

تحت إشراف اللجنة الكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: عمر شقيري

أستاذ في علم الأنسجة والأجنة

السيدة: فاطمة جابوريك

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيد: بونسي بيججو

أستاذ في علم التشريح