

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

ANNEE: 2011

THESE N°:

AMBIGÜITES SEXuelles
Profil cytogenetique, a propos de 127 cas

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr Hani Ghassan ABOU SALEH

Né le 14 Octobre 1981 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES: Ambigüité sexuelle – Hermaphrodisme vrai – Pseudohermaphrodisme –
Déterminisme sexuel – Désordres de développement sexuel.

JURY

Mr. L. CHABRAOUI

Professeur de Chimie et de Biochimie

Mr. O. CHOKAIRI

Professeur d'Histologie Embryologie

Mr. M. ABDELHAK

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

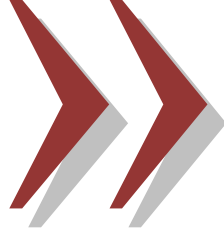
Mme. N. EL HAFIDI

Professeur Agrégé de Pédiatrie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31



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 KHAMLICHI 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. BENSOUA 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. BENJELLOUN Halima
- 28. Pr. BENS Aid 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. YAHYA OUI 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. OUAZZANI 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. JANATIIdrissi Mohamed*
- 76. Pr. KHATTAB Mohamed
- 77. Pr. NEJMI Maati
- 78. Pr. OUAALINE Mohammed*
- Hygiène
- 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

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

81. Décembre 1992

- 82. Pr. AHALLAT Mohamed
- 83. Pr. BENOUDA Amina
- 84. Pr. BENSOU DA 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

Mars 1994

- 98. Pr. AGNAOU Lahcen
- 99. Pr. AL BAROUDI Saad
- 100. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 101. Pr. BENJAFFAR Nouredine
- 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 IDRISSI 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

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

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

Mars 1994

- 125. Pr. ABBAR Mohamed*
- 126. Pr. ABDELHAK M'barek
- 127. Pr. BELAIDI Halima
- 128. Pr. BRAHMI Rida Slimane
- 129. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 130. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 131. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 132. Pr. CHAMI Ilham
- 133. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
- 134. Pr. EL ABBADI Najia
- 135. Pr. HANINE Ahmed*
- 136. Pr. JALIL Abdelouahed
- 137. Pr. LAKHDAR Amina
- 138. Pr. MOUANE Nezha

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

Mars 1995

- 139. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 140. Pr. AMRAOUI Mohamed
- 141. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 142. Pr. BARGACH Samir
- 143. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
- 144. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
- 145. Pr. CHAARI Jilali*
- 146. Pr. DIMOU M'barek*
- 147. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 148. Pr. EL MESNAOUI Abbes
- 149. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 150. Pr. FERHATI Driss
- 151. Pr. HASSOUNI Fadil
- 152. Pr. HDA Abdelhamid*
- 153. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 154. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 155. Pr. MANSOURI Aziz
- 156. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
- 157. Pr. RZIN Abdelkader*
- 158. Pr. SEFIANI Abdelaziz
- 159. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

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

Décembre 1996

- 160. Pr. AMIL Touriya*
- 161. Pr. BELKACEM Rachid
- 162. Pr. BELMAHI Amin
- 163. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie

164. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
165. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
166. Pr. GAOUZI Ahmed
167. Pr. MAHFOUDI M'barek*
168. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
169. Pr. MOHAMMADI Mohamed
170. Pr. MOULINE Soumaya
171. Pr. OUADGHIRI Mohamed
172. Pr. OUZEDDOUN Naima
173. Pr. ZBIR EL Mehdi*

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

Novembre 1997

174. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
175. Pr. BEN AMAR Abdesslem
176. Pr. BEN SLIMANE Lounis
177. Pr. BIROUK Nazha
178. Pr. BOULAICH Mohamed
179. Pr. CHAOUIR Souad*
180. Pr. DERRAZ Said
181. Pr. ERREIMI Naima
182. Pr. FELLAT Nadia
183. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
184. Pr. HAIMEUR Charki*
185. Pr. KANOUNI NAWAL
186. Pr. KOUTANI Abdellatif
187. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
188. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
189. Pr. NAZI M'barek*
190. Pr. OUAHABI Hamid*
191. Pr. SAFI Lahcen*
192. Pr. TAOUFIQ Jallal
193. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

194. Pr. AFIFI RAJAA
195. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
196. Pr. ALOUANE Mohammed*
197. Pr. BENOMAR ALI
198. Pr. BOUGTAB Abdesslam
199. Pr. ER RIHANI Hassan
200. Pr. EZZAITOUNI Fatima
201. Pr. KABBAJ Najat
202. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

203. Pr. BENKIRANE Majid*
204. Pr. KHATOURI ALI*
205. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

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

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

Novembre 2000

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

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
Anatomie Pathologique

242. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
243. Pr. NASSIH Mohamed*
244. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

245. Pr. ABABOU Adil
246. Pr. AOUAD Aicha
247. Pr. BALKHI Hicham*
248. Pr. BELMEKKI Mohammed
249. Pr. BENABDELJLIL Maria
250. Pr. BENAMAR Loubna
251. Pr. BENAMOR Jouda
252. Pr. BENELBARHDADI Imane
253. Pr. BENNANI Rajae
254. Pr. BENOUACHANE Thami
255. Pr. BENYOUSSEF Khalil
256. Pr. BERRADA Rachid
257. Pr. BEZZA Ahmed*
258. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
259. Pr. BOUHOUCHE Rachida
260. Pr. BOUMDIN El Hassane*
261. Pr. CHAT Latifa
262. Pr. CHELLAOUI Mounia
263. Pr. DAALI Mustapha*
264. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
265. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
266. Pr. EL HIJRI Ahmed
267. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
268. Pr. EL MADHI Tarik
269. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
270. Pr. EL OUNANI Mohamed
271. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
272. Pr. ETTAIR Said
273. Pr. GAZZAZ Miloudi*
274. Pr. GOURINDA Hassan
275. Pr. HRORA Abdelmalek
276. Pr. KABBAJ Saad
277. Pr. KABIRI EL Hassane*
278. Pr. LAMRANI Moulay Omar
279. Pr. LEKEHAL Brahim
280. Pr. MAHASSIN Fattouma*
281. Pr. MEDARHRI Jalil
282. Pr. MIKDAME Mohammed*
283. Pr. MOHSINE Raouf

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale

284. Pr. NABIL Samira
 285. Pr. NOUINI Yassine
 286. Pr. OUALIM Zouhir*
 287. Pr. SABBAH Farid
 288. Pr. SEFIANI Yasser
 289. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 290. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

291. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 292. Pr. AMEUR Ahmed *
 293. Pr. AMRI Rachida
 294. Pr. AOURARH Aziz*
 295. Pr. BAMOU Youssef *
 296. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 297. Pr. BENBOUAZZA Karima
 298. Pr. BENZEKRI Laila
 299. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 300. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 301. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 302. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 303. Pr. CHKIRATE Bouchra
 304. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 305. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 306. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 307. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 308. Pr. EL MANSARI Omar*
 309. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 310. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 311. Pr. HADDOUR Leila
 312. Pr. HAJJI Zakia
 313. Pr. IKEN Ali
 314. Pr. ISMAEL Farid
 315. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 316. Pr. KRIOULE Yamina
 317. Pr. LAGHMARI Mina
 318. Pr. MABROUK Hfid*
 319. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 320. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 321. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 322. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 323. Pr. OUJILAL Abdelilah
 324. Pr. RACHID Khalid *
 325. Pr. RAISS Mohamed

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale

326. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 327. Pr. RHOUE Hakima
 328. Pr. SIAH Samir *
 329. Pr. THIMOU Amal
 330. Pr. ZENTAR Aziz*
 331. Pr. ZRARA Ibtisam*

Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

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

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie

364. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
365. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
366. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
367. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
368. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
369. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
370. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
371. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
372. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
373. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
374. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
375. Pr. EL HAMZAoui Sakina	Microbiologie
376. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
377. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
378. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
379. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
380. Pr. KENDOSSI Mohamed*	Cardiologie
381. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
382. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
383. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
384. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
385. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
386. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
387. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

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*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 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

Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 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

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOU 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 Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *

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 plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie

480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	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. AOUIFI 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
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL

Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

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

Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

**** Enseignants Militaires***

إهداءات

أهدي هذا العمل المتواضع مع كامل محبتي

إلى روح جدي هاني؛

الذي أحمل اسمه بكل فخر و اعتزاز

إلى أحن البشر أُمي و أغلى الناس أبي، مهما كتبت من كلمات
لن أوفي لكما حقكما، أشكر ربي أني ولدكما.

إلى أخي الغالي فيصل

إلى عائلتي الكبيرة بسورية و المغرب

أعمامي، عماتي، أخوالي، خالاتي، وأبنائهم، بناتهن الغوالي.

إلى بسمّة قلبي وفرحتي مع كامل حبي و احترامي

إلى أبطال الثورة السورية المجيدة وأرواح شهدائها الأبرار،
الله ناصركم بإذنه تعالى.

إلى الربيع العربي.

إلى أخي الحبيب خالد لشهب

إلى أخي الغالي الدكتور علاء الفليطي

إلى الأصدقاء الأعزاء الزملاء:

الدكتور بدر سرجي

الدكتور طارق عديوي

الدكتور بدر سليوي

الدكتور طارق السدسي

الدكتور مهدي أبو الفتح.
الدكاترة الأصدقاء يوسف زرقاني ، أشرف زعيمي،
إلى الصديق الدكتور محمد دقور وزوجته المحترمة الدكتورة غيثة.
إلى الصديقة الدكتورة رولا جمعة.
إلى الصديق الدكتور إبراهيم البيطار.
إلى الدكتور مطيع حمادة.
إلى الدكتورة أماني الفليطي.
إلى الصديق محمد أبو حمدان.
إلى الدكتور حسين العبدلله.
إلى الدكتور العزيز أمين مكوار.

إلى زملائي و أصدقائي بمستشفى الإدريسي بمدينة القنيطرة.
إلى الزميلة العزيزة الدكتورة صفاء برادة.
إلى الزميلة الدكتورة حنان لعرج.
إلى الزميلة الدكتورة ندى لشهب.
إلى الزميلة الدكتورة لبنى بن ميلود.
إلى الزميلة الدكتورة سكيمة الديك.
إلى الزميلة الدكتورة ديانا عبود.
إلى الزميلة الدكتورة نادية أبونوح.

إلى الزميلة الدكتورة لمياء علوي.

إلى العم الصديق العياشي بدر اوي وعائلته الكريمة.

إلى عائلة محمد السني .

إلى العم العربي الرباطي و الخالة رحمة.

إلى عائلة العم كولونيل عبدالعزیز عاشير المحترمة.

إلى العم الأستاذ الطيبي الزعيمي.

إلى روح العم جميل تقي رحمة الله عليه.

إلى الخالة العزيزة نادية , إلى رامي , طلال ومهند تقي.

إلى عائلة العم فهد شليويط.

إلى عائلة المرحوم هشام قرقور.

Al amigo Jose-maria y su esposa doctora Sanae.



Remerciements

*A mon maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur L. Chebraoui
Professeur de Biochimie Clinique et Chef de Service
A l'hôpital Avicennes de Rabat*

*J'apprécie la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de
présider*

mon jury de thèse et l'intérêt que vous portez à ce travail.

*Vos qualités humaines et professionnelles ont suscité mon
admiration*

*Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de mon
dévouement et mon profond respect.*

*A mon maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Omar Chokairi
Professeur d'Histologie et Embryologie
A la faculté de médecine et de pharmacie Rabat*

Vous m'avez fait le grand honneur et le plaisir d'être le rapporteur de mon travail.

Vous m'avez guidé et conseillé tout au long de l'élaboration de ce travail avec la compétence, la rigueur scientifique et l'extrême gentillesse qui vous caractérisent.

Que ce travail, si modeste qu'il soit, puisse être message de mes sentiments les plus respectueux et de toute ma reconnaissance.

A mon maître et Juge de thèse
Monsieur Le Professeur Moulay Driss Alaoui
Professeur d'Anesthésie Réanimation
ancien Chef de Service de Réanimation Anesthésie
à l'hôpital des enfants de Rabat

*'est pour moi un immense plaisir de vous avoir siégé parmi le jury
de ma thèse.*

*Vous m'avez porté honneur en acceptant de juger ce modeste
travail. 'ensemble des étudiants qui vous ont approché ou qui ont
eu le plaisir de travailler avec vous sont marqué par vos qualités
humaines, votre sympathie et l'étendue de vos connaissances.*

*Veillez trouver ici l'expression de mes vifs remerciements et de
mon profond respect.*

A mon maître et Juge de thèse
Madame le Professeur Naima El Hafidi
Professeur agrégé de Pédiatrie
A l'hôpital des enfants de Rabat

Vous n'avez épargné aucun effort pour me soutenir tout au long de mon parcours d'études et vous m'avez beaucoup aidé par vos précieux conseils.

Je vous exprime, Mme, mon admiration pour la sympathie et la modestie émanant de votre personne.

Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

*A mon maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur M. Abdelhak
Professeur de Chirurgie Pédiatrique
A l'hôpital des enfants de Rabat*

Je suis très honoré de vous compter parmi mon jury de thèse.

*Votre gentillesse et la simplicité avec laquelle vous avez accepté
de juger mon travail m'a énormément touché.*

*Veillez accepter l'expression de mes sentiments les plus
respectueux, de mon estime et ma profonde reconnaissance.*

Liste Des Abbreviations

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

Sommaire

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	4
HISTORIQUE.....	5
RAPPEL EMBRYOLOGIQUE ET PHYSIOLOGIE DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE.....	8
A-ORGANOGENESE GENITALE.....	9
1-Formation des gonades	9
2-Evolution des gonades	11
3-Evolution de l'appareil copulatoire	13
B-PHYSIOLOGIE DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE	16
1-Le sexe génétique ou chromosomique.....	16
2-Le sexe gonadique	20
Evolution des gonades.....	20
3-Le sexe phénotypique ou somatique.....	22
a- Tractus génital	22
b- Organes génitaux externes	23
Conclusion	24
DETERMINISME GENETIQUE DU SEXE.....	25
A-DIFFERENTS CANDIDATS POUR TDF	27
1-L'antigène H-Y	27
2-Le gène ZFY	27
3-Le gène SRY	28
4-Les autres gènes du déterminisme du sexe : tableau 1	33
a- Le gène WT1 (Wilms Tumor 1).....	33
b- Les gènes SOX9 et SF1 : 2 gènes qui induisent le développement mâle.....	37
c- Les gènes DAX 1et WNT4: 2 gènes nécessaires au développement femelle ...	38
5- Interaction entre ces différents gènes	39
Conclusion	40

APPORT DE LA GENETIQUE MOLECULAIRE DANS LE DEVELOPPEMENT SEXUEL	41
A-PSEUDOHERMAPHRODISME (PHM).....	43
1-Les dysgénésies gonadiques	43
2-Les syndromes d'insensibilité aux androgènes.....	43
2-1-Insensibilité complète avec absence de liaison	45
2-2-Insensibilité complète avec présence de liaison.....	46
2-3-Insensibilité aux androgènes avec un récepteur aux androgènes qualitativement anormal.....	46
3-Les déficits en 5alpha-réductase	47
4-Le syndrome de persistance des canaux de Muller	47
5-PHM dû à une anomalie du récepteur de l'hormone lutéinisante.....	49
B-PSEUDOHERMAPHRODISME FEMININ (PHF)	50
1-L'hyperplasie congénitale des surrénales	50
2-Le déficit en Aromatase placentaire	52
C-HERMAPHRODISMES VRAIS	53
CONDUITE A TENIR DEVANT UN DESORDRE DU DEVELOPPEMENT SEXUEL.....	54
A-DEMARCHE DIAGNOSTIQUE EN POST NATAL	56
1-Interrogatoire	56
a-Antécédents familiaux	56
b-Antécédents obstétricaux	56
2-Examen clinique à la naissance	56
a-Le bourgeon génital	57
b-Les bourrelets génitaux	57
c-Sinus uro-génital(UG)	59

3-Enquête multidisciplinaire spécialisée	60
a-Etude de l'anatomie génitale interne	60
*Moyens	61
*Résultats	63
b-Etude génétique	65
c-Explorations endocriniennes	67
c-1- Absence des gonades.....	67
c-1-1-Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS)	67
c-1-2-Déficit en Aromatase placentaire	70
c-1-3-Excès d'androgènes maternels pouvant être d'origine endogène ou exogène	70
c-1-4-Autres PHF malformatifs.....	71
c-2-Une ou deux gonades sont palpables	72
c-2-1-Défaut de synthèse de la testostérone	72
c-2-2-Défaut de la réceptivité de la testostérone	73
c-2-3-Anomalie du récepteur de la LH.....	75
c-2-4-Déficit en hormone antimüllérienne	75
c-2-5-Dysgénésies testiculaires bilatérales.....	76
c-2-6 PHM idiopathiques.....	76
c-3-Hermaphrodisme vrai (HV)	76
B-DIAGNOSTIC PRENATAL	77
1-Les moyens diagnostiques	78
a-L'échographie	78
b-Les prélèvements fœtaux.....	78
2-La prise en charge durant la période prénatale	79
C-LE CHOIX DU SEXE	80
D-LEGISLATION	81

E-TRAITEMENT	82
1-Traitement chirurgical.....	82
a-conduite à tenir vis-à-vis des gonads	82
b-conduite à tenir vis-à-vis des organes génitaux externes OGE	83
b-1-Génitoplastie masculinisante	83
b-2-Génitoplastie féminisante	85
2-Traitement hormonal.....	87
a-Traitement des blocs surrénaliens	87
b-Traitement androgénique.....	87
c-Induction de la puberté chez les filles 46XY	88
3-Prise en charge psychologique	89
DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE	90
INTRODUCTION	91
BUT DE L'ETUDE	91
MATERIEL ET METHODES	91
RESULTATS	92
1-Le groupe 1 : le sexe civil est opposé au sexe génétique (Tableau 1)	93
1-1-La répartition en fonction de l'âge: (graphique n 1)	94
1-2-La répartition en fonction du sexe: (graphique n 2)	98
1-3-La répartition en fonction du signe d'appel	99
2-Le groupe 2 : sujets d'AS avec une formule chromosomique en mosaïque (Tableau 2)	99
2-1-La répartition en fonction de l'âge: (graphique n 3)	101
2-2- La répartition en fonction du sexe: (graphique n 4)	102
2-3- La répartition en fonction du signe d'appel	103

3-Le groupe 3 : sujets atteints d'AS et dont le caryotype est conforme au sexe assigné (Tableau n 3 et n 4)	103
3-1- La répartition en fonction de l'âge: (graphique n 5)	108
3-2- La répartition en fonction du sexe	109
3-2-1-Répartition en fonction de l'âge du sexe féminin (Graphique n 6)	109
3-2-2- Répartition en fonction de l'âge du sexe masculin (Graphique n 7)	110
3-3- La répartition en fonction du signe d'appel	111
3-3-1- La répartition en fonction du signe d'appel dans le sexe féminin	111
3-3-2-La répartition en fonction du signe d'appel dans le sexe masculin	111
DISCUSSION	112
1-Etude comparative en fonction du sexe civil	114
2- Etude comparative en fonction de l'âge	114
3- Etude comparative en fonction du signe d'appel	115
4- Etude comparative en fonction du type pathologique	115
4-1-Groupe 1	115
4-2-Groupe 2	116
4-3-Groupe 3	117
CONCLUSION	119
CONCLUSION GENERALE	120
RESUME	122
BIBLIOGRAPHIE	126



Introduction

Oh mon beau bébé, quel prénom vais-je te donner, celui d'un garçon ou celui d'une fille?

A chaque nouvelle naissance, le choix du prénom de son nouveau-né tant attendu est une hantise qui tracasse les parents ainsi que la grande famille et qui entraîne des interrogations qui se présentent dans toutes les conversations familiales : C'est inimaginable de n'être ni garçon ni fille.

Les malformations des organes génitaux rapidement remarquées par la famille et les médecins, plongent ces derniers dans un profond désarroi qu'il faut surmonter afin de restaurer l'identité du patient.

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

L'examen clinique initial ainsi que l'échographie prénatale nous permettrons de poser le diagnostic de ce genre de malformation mais n'empêche que cette dernière ; peut être découverte plus tardivement voir à la puberté au cas d'un retard pubertaire, une aménorrhée ou l'apparition de caractères sexuels discordant avec le sexe civil assigné. Dès que l'ambiguïté est reconnue, il faut déterminer le plus rapidement possible le sexe définitif de l'enfant afin d'éliminer tout traumatisme psychologique et social sur une étude multidisciplinaire où il faut évaluer l'anatomie lésionnelle et entreprendre l'enquête médical, génétique et biologique.

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

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

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

Première partie : Etude bibliographique



Historique

Pontalis écrit :

« Lorsque l'enfant paraît, deux questions inéluctables : fille ou garçon ? comment s'appelle-t-il (ou -elle) ? Question double dans sa forme, mais unique dans sa visée car de la réponse donnée dépend notre identité. Qui verrait une grâce des dieux dans l'incapacité de réponse ? Aussi bien y répond-t-on généralement mais ce n'est pas trop pour nous d'une vie pour répondre en personne aux réponses déjà données. Ne nous plaignons pas que la figure d'hermaphrodite ne se perpétue que dans les contes et que son nom soit absent du calendrier. Il s'étirole dans l'imaginaire. La vie, elle, le tuerait sous le roc, l'abîme ».

Depuis l'Antiquité, l'homme s'est interrogé sur les mécanismes qui permettent à un embryon initialement di-morphique de devenir mâle 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, des filles. Pour les savants du début de la Renaissance, les organes sexuels sont symétriques dans les deux sexes mais ils sont intériorisés chez la femme(en raison de sa froideur naturelle) et extériorisés chez l'homme (dont le tempérament est chaud !).

C'est au début du vingtième siècle que l'on commence à mettre en évidence des différences chromosomiques entre l'homme et la femme. Ramon y Cajal décrit un corpuscule présent dans les cellules femelles, corpuscule qui sera caractérisé par MLK Barr pour finalement porter son nom. Puis, dans les années 1960, la cytogénétique permet la caractérisation des chromosomes humains grâce à la réalisation des caryotypes par marquage en bandes. 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. Le déterminisme du sexe a lieu dès la fécondation lors de la mise en commun du patrimoine génétique des gamètes mâle et femelle constituant le sexe génétique de l'embryon.

La détermination sexuelle permet l'engagement de l'ébauche de gonade ou crête génitale dans une voie de développement qui conduit à la formation d'un testicule ou d'un ovaire, constituant ainsi le sexe gonadique. La différenciation sexuelle est le processus qui garantit le développement du tractus génital et des organes génitaux externes appropriés en réponse à des signaux hormonaux constituant alors le sexe phénotypique.

Tout dérèglement de ces mécanismes peut entraîner, selon les causes, un pseudohermaphrodisme masculin ou féminin ou encore un hermaphrodisme vrai, la discordance totale entre le sexe génétique et le sexe phénotypique constituant une réversion sexuelle complète.

Actuellement, grâce à la transgénèse et aux modèles animaux, de nombreux gènes ont été impliqués dans une cascade moléculaire complexe qui n'est pas encore totalement élucidée. (1)

*Rappel embryologique
Et physiologie de la différenciation
sexuelle*

A. ORGANOGENESE GENITALE

L'organogenèse de l'appareil génital est indissociable de celle de l'appareil urinaire et de la septation du cloaque. Il convient d'y distinguer trois phases, se chevauchant dans le temps et dans l'espace, et qui concernent les gonades, les gonoductes, et l'ensemble copulatoire. Le sexe chromosomique ne détermine pas à lui seul le phénotype de l'individu : les facteurs embryologiques et endocriniens interviennent de façon prépondérante.

1. Formation des gonades

Très tôt dans la gestation, dès la troisième semaine de 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 (**Figure 1**) 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 (7 SA), elles colonisent les crêtes génitales autour du rein primitif, le mésonéphros. L'ensemble gonadique reste indifférencié, au regard de nos moyens actuels d'observation, pendant 2 semaines. Sous influence génétique et hormonale, les tubes séminifères sont visibles à la septième semaine (9 SA) et les ovocytes à la huitième (10 SA). Durant cette période, des lésions peuvent survenir, soit par accident de croissance, soit par dysfonctionnement du processus de développement. À ce stade, la séreuse péritonéale descend jusqu'au niveau des bourrelets génitaux. Elle formera le processus vaginalis au long duquel migrera la gonade du fait de la croissance différentielle du pôle caudal. (2)

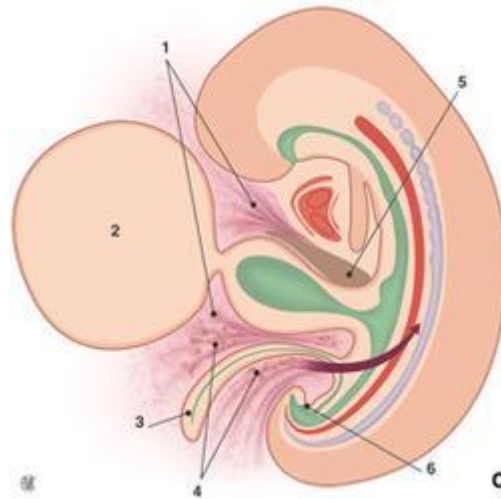


Figure 1.

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.

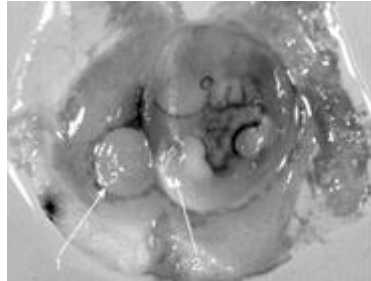


C. Le même embryon en coupe sagittale. Le schéma indique (flèche) la migration des gonocytes depuis la région allantoïdienne jusqu'aux crêtes génitales. 1. Mésenchyme Extra-embryonnaire ; 2. vésicule vitelline ; 3. allantoïde ; 4. gonocytes primordiaux ; 5. foie ; 6. cloaque.

2.Évolution des gonoductes :

Le mésonéphros (qui est le rein primitif métamérique) est présent dès la quatrième semaine (6 SA). Il est accompagné de canaux méso néphrotiques (Wolff) et para-méso néphrotiques (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 (10 SA), ce qui rapproche les gonoductes de la ligne médiane (**Figure 2**). L'apparition du métanéphros (rein définitif) et la disparition du mésonéphros (9-10 SA) laissent au canal mésonéphrotique (Wolff) un caractère purement gonoductal chez le mâle. Chez tous les embryons, les deux systèmes canaux coexistent tant que la différenciation gonadique n'est pas achevée. Entre la huitième et la douzième semaine (10-14 SA), sous influence hormonale, on observe la fusion des canaux paramésonéphrotiques (qui sont les plus médians) sur la ligne médiane et la régression des canaux mésonéphrotiques dans l'évolution féminine, et la disparition (ou transformation) des canaux de Müller dans l'évolution masculine. Les trompes, l'utérus et le vagin proviennent de la fusion mullérienne ; l'appareil vésiculo-déférentiel est d'origine wolffienne. Dans les deux cas, cette croissance génitale s'effectue dans le mésenchyme qui sépare l'allantoïde et l'intestin caudal, c'est-à-dire les voies urinaires et digestives. Cette particularité explique la présence d'anomalies génitales accompagnant certaines malformations anorectales : ces cas ne doivent pas être confondus avec les ambiguïtés sexuelles.(2)

Figure 2

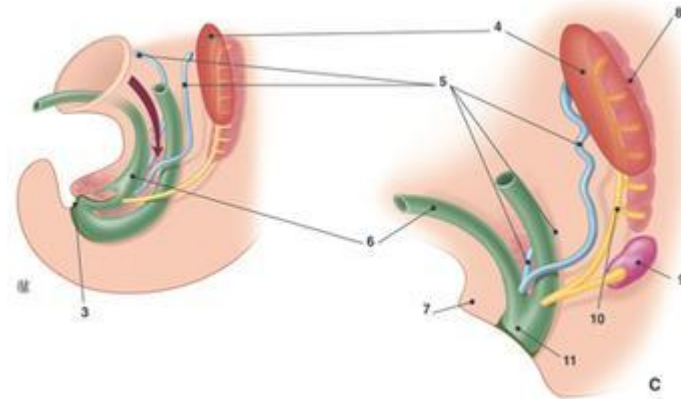


Développement des gonoductes et de la membrane cloacale au cours du développement très précoce du pôle caudal.

- A. Embryon de 6 semaines (8 semaines d'aménorrhée).



- B. Coupe sagittale avec un agrandissement sur le mésonéphros 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. mésonéphros ; 9. métanéphros ; 10. canal mésonephrotique (Wolff) ; 11. cloaque.

3. Évolution de l'appareil copulatoire :

Initialement, tous les embryons présentent, à la suite de la réintégration du mésenchyme extra embryonnaire, autour de la membrane cloacale, les mêmes formations mésenchymateuses et épithéliales dont la croissance indifférenciée s'effectue entre la quatrième et la huitième semaine (6-10 SA). Au cours du développement du pôle caudal (et non sa régression), le bourgeon génital (ou tubercule), les bourrelets génitaux et les replis génitaux encadrent et limitent un infundibulum génital qui se situe juste au-dessous du sinus urogénital. L'évolution de ces structures se fait en parallèle avec le cloisonnement du cloaque. C'est ce que l'on appelle « le stade indifférencié » (**Figure 3**). Dans tous les cas, le tissu spongieux est situé sous les replis génitaux, et non dedans.

C'est entre la huitième et la douzième semaine (10-14 SA) que l'appareil copulatoire effectue sa différenciation masculine ou féminine (**Figure 4**). Dans le sexe masculin, les cellules de Leydig du testicule sécrètent 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 « classique disparition »). Les bourrelets génitaux fusionnent et donneront le scrotum, les replis génitaux fourniront le fourreau préputial. Les corps spongieux fusionnent en suivant la migration de l'urètre qui se fait depuis la vessie, ce qui rend compte de leur aspect divergent dans les hypospadias et les états ambigus. Dans le sexe féminin, l'infundibulum reste ouvert et la croissance du pôle caudal de l'embryon le connecte au sinus urogénital en laissant une trace hyménéale. La croissance des replis se fait vers l'extérieur et donnera les

nymphes (ou « petites lèvres ») et le capuchon du clitoris. En l'absence de testostérone, la croissance du bourgeon est faible et il semble se couder en direction de l'infundibulum vulvaire. L'anatomie vulvaire est différente de l'anatomie indifférenciée et il est inexact de dire que chez la fille, « les choses restent en l'état de façon passive ».(2)

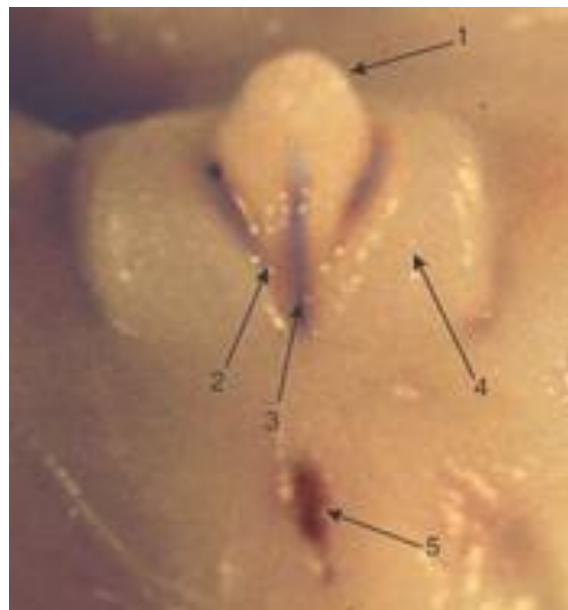


Figure 3. Aspect indifférencié des organes génitaux externes à 8 semaines (10 semaines d'aménorrhée). On note la disparition de la membrane cloacale, emportée dans la croissance du mésenchyme du pôle caudal et l'isolement de la fossette anale. Le pôle caudal n'a pas régressé, il a grandi. Le tissu spongieux est sous les replis génitaux. 1. Bourgeon génital ; 2. replis génitaux ; 3. infundibulum ; 4. bourrelets génitaux ; 5. fossette anale.

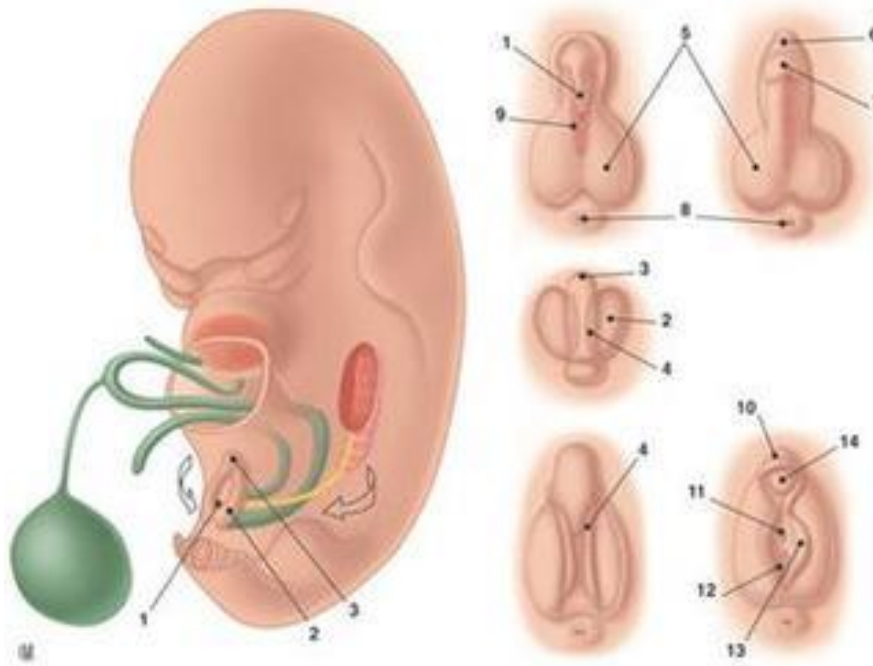


Figure 4. La différenciation masculine ou féminine s'effectue entre la huitième et la douzième semaine (10-14 semaines d'aménorrhée). Elle est hormonodépendante. L'évolution vers le sexe féminin, en bas à droite, n'est pas un phénomène passif. En haut et à droite, l'évolution masculine. 1. Infundibulum ; 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.

B. PHYSIOLOGIE DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE

La différenciation sexuelle résulte de facteurs multiples et complexes, la présence de gènes sur les chromosomes X et Y et sur des autosomes est indispensable au déroulement de ce processus

1. Le sexe génétique ou chromosomique:

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. En effet, quel que soit le nombre de chromosomes X présents, l'existence d'un seul chromosome Y entraîne toujours un phénotype mâle. En 1966, Jacobs et Ross analysent de nombreuses anomalies de structure du chromosome Y chez l'homme et concluent que l'information nécessaire pour initier le développement testiculaire est portée par le bras court de l'Y ^[3]. L'étude génétique de sujets ayant une dissociation entre leur caryotype et leur phénotype (homme XX femme XY) a ensuite permis de préciser le segment du chromosome Y impliqué dans la différenciation sexuelle. Il a néanmoins fallu 25 ans pour identifier le facteur de détermination testiculaire (TDF) responsable de l'effet masculinisant du chromosome Y. Les progrès de la biologie moléculaire ont ensuite permis à David Page (4) de localiser le TDF sur le bras court de l'Y en mettant en évidence, chez des hommes 46,XX, un petit segment de la partie terminale du bras court de chromosome Y sur un de leurs chromosomes X par translocation X-Y. L'analyse de l'ADN d'une femme XY dont les cellules contenaient un chromosome Y presque complet a permis d'affiner la localisation du TDF par comparaison avec les observations de mâles XX. Enfin, c'est en 1990 que le gène *SRY* (Sex determining Region of the Y chromosome) est cloné dans le laboratoire de 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 ^[5 et 6]. Les modèles animaux vont rapidement confirmer ces résultats : l'insertion du transgène *sry* chez une souris XX entraîne un phénotype mâle ^[7]. Les souris développent des testicules et des déférents mais ne présentent pas de tractus génital femelle. Elles sont néanmoins stériles puisqu'elles ne possèdent pas les gènes responsables de la spermatogenèse situés, eux, sur le bras long du chromosome Y. On peut donc être mâle avec deux chromosomes X : il suffit qu'un des chromosomes X porte *SRY*. À l'inverse, il est possible d'être femelle avec une formule XY : il suffit que l'Y ait perdu son *SRY*. Le mécanisme d'apparition de telles discordances caryotype–phénotype est bien connu et repose sur l'hypothèse, formulée en 1966 par Ferguson-Smith ^[8] et maintenant vérifiée, d'un échange inégal de matériel chromosomique entre les chromosomes X et Y. En effet, pendant la méiose, les chromosomes X et Y s'apparient de façon obligatoire au niveau de l'extrémité de leurs bras courts, dans une région de stricte homologie dénommée PAR1 (Pseudo-Autosomal Region 1) qui est un vestige de l'origine commune de ces deux chromosomes en tant que paire d'autosomes ayant divergé au cours de l'évolution. Cette origine commune des deux gonosomes se retrouve sous la forme de nombreux gènes ou régions homologues dispersés le long des deux chromosomes et d'une deuxième région de stricte homologie, ou PAR2, située à l'extrémité des bras longs. Le déroulement normal de la méiose implique une recombinaison obligatoire entre l'X et l'Y dans cette région mais, dans certains cas, celle-ci a lieu en aval de *SRY* entre deux gènes homologues, *PRKX* (Protein Kinase, X-linked) et *PRKY* (Protein Kinase, Y-linked) en raison de la très grande proximité de *SRY* et de PAR1 ^[9]. Le résultat d'une telle recombinaison est le passage de *SRY* sur l'X et la formation de spermatozoïdes anormaux, l'un X-*SRY* positif et l'autre Y-*SRY* négatif.

Le gène *SRY* code pour un facteur de transcription renfermant un motif de 79 acides aminés présentant une homologie avec les protéines de la famille HMG (High Mobility Group). Cette boîte HMG correspond à un domaine de liaison à l'ADN et contient deux signaux de localisation nucléaire. Son analyse chez des patients atteints du syndrome de Swyer (dysgénésie gonadique pure chez des individus 46,XY présentant un phénotype féminin normal) a montré que la plupart des mutations sont situées dans cette boîte HMG, altérant ainsi la capacité de liaison à l'ADN. *SRY* peut agir soit en tant que facteur de transcription classique, soit en modifiant la structure de l'ADN ou de la chromatine. In vitro, la protéine *SRY* peut interagir avec un certain nombre de protéines (calmoduline, importine bêta, PC4, SIP1) ^[10].

Une des fonctions supposées de *SRY* en tant que facteur de transcription serait d'antagoniser la fonction de gènes qui agiraient comme des répresseurs du développement mâle (**Figure 5**). L'hypothèse actuelle est celle d'une double répression dans la voie du déterminisme testiculaire, *SRY* antagonisant un facteur Z, non encore identifié, lui même responsable du blocage des gènes mâle-spécifique. Ainsi les hommes XX mais *SRY* négatif pourraient présenter une mutation récessive de ce gène Z qui l'empêcherait alors d'inhiber la voie de différenciation testiculaire. Les femmes XY mais *SRY* positif (non muté) pourraient, quant à elles, présenter une mutation de ce gène Z le rendant insensible à l'action de *SRY*, ce qui entraînerait le maintien de la répression des gènes testiculaires ^[11]. Mais, à ce jour, aucune véritable cible de *SRY* n'a encore été mise en évidence et ce modèle de double répression sera certainement appelé à évoluer.

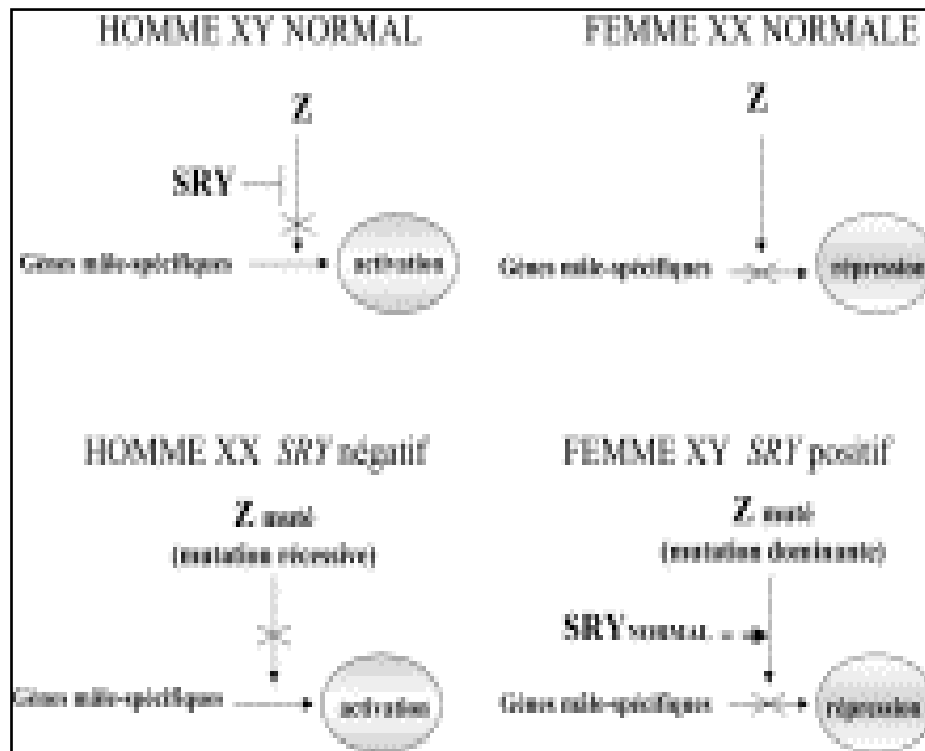


Fig. 5. Modèle de double répression du déterminisme testiculaire.

Chez l'homme normal (ou les hommes XX-SRY positif), le gène SRY antagonise normalement un répresseur Z agissant sur des gènes mâle-spécifiques et libère ainsi la voie du déterminisme testiculaire. Chez la femme normale (ou les femmes XY-SRY négatif), le facteur Z est actif. Chez certains hommes XX-SRY négatif, le facteur Z peut être inactivé par une mutation autosomique récessive ou liée à l'X selon la nature encore inconnue de ce facteur. Chez certaines femmes XY-SRY positif et non muté, une mutation dominante touchant Z pourrait le rendre insensible à l'action de SRY entraînant un gain de fonction et la persistance du blocage de la voie de déterminisme testiculaire (d'après Ken McElreavey) et al. ^[11])

2. Le sexe gonadique:

Évolution des gonades

Morphologiquement, la première ébauche gonadique apparaît chez l'embryon à partir de la cinquième semaine de développement sous forme d'une crête génitale issue de la prolifération du mésonéphros et recouverte d'un épithélium coelomique. Ces gonades sont colonisées dans un second temps par les cellules germinales primordiales d'origine épiblastique ^[12] qui prennent naissance à la base de l'allantoïde dès la troisième semaine puis migrent ensuite le long du mésentère dorsal et de l'intestin postérieur jusqu'au territoire gonadique vers la cinquième semaine. À ce stade, cette ébauche gonadique est indifférenciée. Les cellules germinales primordiales sont également bipotentielles et peuvent entrer soit en spermatogenèse soit en ovogenèse selon la nature de leur environnement ^[13 et 14].

L'expression de SRY dans la gonade mâle va entraîner toute une série d'événements : d'une part l'activation de gènes testicule-spécifiques mais également la migration et la prolifération cellulaire engageant la gonade dans la voie de différenciation testiculaire. En présence d'un chromosome Y porteur de *SRY*, la gonade bipotentielle se différencie en testicule, produisant de l'hormone anti-müllérienne (AMH) (régression des canaux de Müller) puis de la testostérone (développement des canaux de Wolff se différenciant en épididyme, déférents et vésicules séminales) et son dérivé la 5alpha-dihydrotestostérone (différenciation du tubercule urogénital en pénis et scrotum). D'un point de vue morphologique, cette différenciation se déroule en deux étapes. La première débute vers la 7^e semaine et est caractérisée par la prolifération des cellules épithéliales, dérivées de l'épithélium coelomique et leur différenciation en cellules de Sertoli. Celles-ci se multiplient en entourant les cellules germinales constituant ainsi l'ébauche des cordons séminifères. Ces derniers prolifèrent et s'ouvrent dans les tubules mésonéphrotiques pour former les tubules

séminifères. La deuxième étape débute à huit semaines de développement et est caractérisée par la différenciation des cellules de Leydig à partir des cellules mésenchymateuses situées entre les cordons séminifères. D'autres cellules mésenchymateuses se différencient en cellules myoïdes pérutubulaires. La formation des cordons séminifères résultant de l'interaction entre cellules de Sertoli et cellules myoïdes pérutubulaires coïncide avec l'activation de l'expression des gènes mâle spécifiques. Une fois ces événements accomplis, les cellules de Leydig vont commencer à exprimer les gènes impliqués dans la stéroïdogénèse mais les cellules germinales primordiales restent bloquées au stade de pro-spermatogonies. En l'absence du chromosome Y, la gonade bipotentielle se différencie en ovaire, les canaux de Müller persistent et se développent en constituant trompes de Fallope, utérus et partie supérieure du vagin. Les cellules germinales primordiales entament quant à elles leur méiose (**Figure 6**).

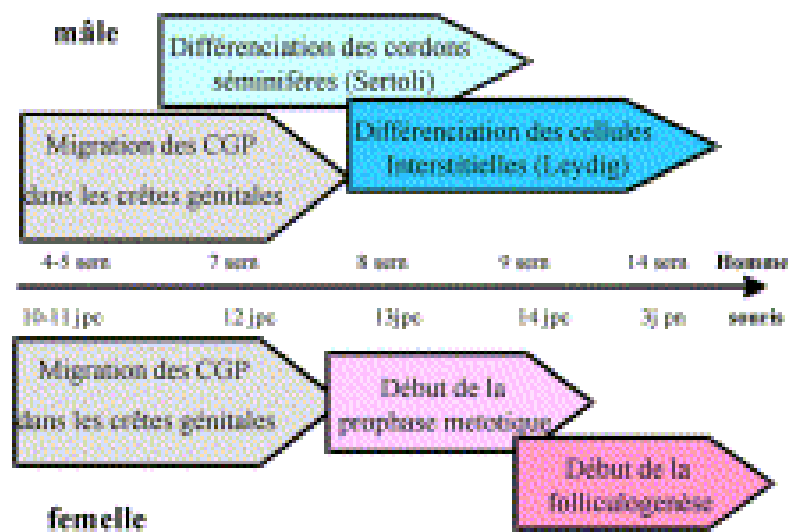


Fig. 6. Chronologie du développement des gonades mâles et femelles chez la souris et dans l'espèce humaine (CPG : cellules germinales primordiales ; sem : semaine ; jpc : jour post-coïtum ; jpn : jour postnatal).

3. Le sexe phénotypique ou somatique:

La transformation des canaux génitaux indifférenciés en canal génital male ou femelle est déterminé par les gonades.[15]

a-Tractus génital:

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

La différenciation masculine se caractérise par une régression quasi-totale des canaux de Müller. Seuls deux vestiges müllériens persistent, l'hydatide sessile du testicule et le veru montanum.les canaux de Wolff engendrent d'une part les voies excrétrices du testicule (épididyme , déférent ,et canal éjaculateur), les vésicules séminales d'autre part.[16]

Les expériences de JOST, ont démontré que la présence des testicules oriente la différenciation phénotypique dans le sens masculin .Le testicule va intervenir selon deux mécanismes : l'AMH secrétée par les cellules de Sertoli va provoquer la régression des canaux de Muller, la testostérone secrétée par les cellules de Leydig va être responsable de la différenciation masculine des canaux de Wolff et du sinus urogénital.[17]

Dans le sexe féminin, les canaux de Wolff s'atrophient pour ne laisser subsister que deux reliquats embryonnaires, les tubes de Gartner et l'organe de Rosenmüller. Les canaux de Müller persistent et sont à l'origine du système tubaire de l'utérus et du vagin supérieur.[16]

b. Organes génitaux externes:

➤ **Chez l'homme :**

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

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

A la douzième semaine de gestation le processus de masculinisation est complet.

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

➤ **Chez la femme :**

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

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

Conclusion :

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

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

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

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

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

*Déterminisme
génétique du sexe*

Le déterminisme a lieu dès la fécondation lors de la mise en commun du patrimoine génétique des gamètes mâles et femelles constituant le sexe génétique de l'embryon. La détermination sexuelle permet l'engagement de l'ébauche de gonade ou crête génitale dans les voies du développement qui conduit à la formation d'un testicule ou un ovaire. [18]

Ce phénomène a beaucoup bénéficié du développement des technologies de la biologie moléculaire. La première étape fut celle de la découverte du gène SRY localisé sur le chromosome Y qui a le rôle d'initiateur des stades précoces du déterminisme testiculaire. Cependant, de nombreux autres gènes autosomiques, interviennent dans la formation normale du testicule mais la cascade d'activation génique est encore loin d'être totalement élucidée. [18]

Le chromosome Y exprime un gène dominant nécessaire à la détermination testiculaire c'est le Facteur du Déterminisme Testiculaire ou TDF. En l'absence du TDF, le développement ovarien se met en place et le phénotype femelle est obtenu. [19]

L'une des implications de ce modèle est la présence des chromosomes Y, et ceci quelque soit le nombre de chromosome X, et sera toujours associée à un phénotype mâle. C'est ce qui est observé chez les individus de caryotype XXY ou XXXY, par contre les individus de constitution XX ou XXX seront eux femmes. [19]

Il existe des exceptions à ce modèle, exception rares que constituent les hommes XX(1/20.000) et encore plus des femmes XY(1/150.000).[19]

Le mécanisme d'apparition de telles discordances caryotype-phénotype est bien connu, est du à un échange inégal de matériel chromosomique entre chromosomes X et Y.[19]

A.DIFFERENTS CANDIDATS POUR TDF

La première approche pour l'identification de TDF a été la recherche d'une protéine dont l'origine serait aux sujets mâles.[17]

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

1. L'antigène H-Y:

Les mâles expriment un antigène de surface spécifique ou H-Y qui fut reconnu à l'origine par le rejet de greffes de peau lorsque ces dernières étaient réalisées à partir d'un donneur mâle pour une receveuse femelle.[19]

D'autres données génétiques attribuèrent un rôle à H-Y dans l'expression du phénotype mâle.[20]

Ces hypothèses furent remises en question pour les raisons suivantes :

- ✧ La séparation physique du locus H-Y (bras long du chromosome Y humain) et du locus TDF (bras court du même Y). [21]
- ✧ L'antigène H-Y est détecté chez les femmes normales fertiles.
- ✧ Mc Laren et collaborateurs ont pu sélectionner une lignée de souris dont les mâles n'expriment pas cet antigène. [22]

2. Le gène ZFY:

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

- ✧ Il existe un gène homologue, ZFX, porté par le chromosome X qui ne subit pas l'inactivation et qui est exprimé dans tous les tissus.
- ✧ ZFY est exprimé dans de nombreux tissus en dehors des gonades.
- ✧ Chez les marsupiaux, ZFY n'est pas porté par le chromosome Y mais par un autosome.

Ce dernier argument en particulier le mettait définitivement hors jeu. [17]

3. Le gène SRY :

La détermination testiculaire est initiée par *SRY*, un des gènes « pilotes » de la détermination testiculaire, situé sur le bras court de l'Y, tout près de la région pseudoautosomale PAR1. PAR1 (en Yp) et PAR2 (en Yq) sont les seules régions de l'Y qui vont recombiner à la méiose avec des séquences homologues de l'X pendant la spermatogenèse. La proximité de *SRY* avec PAR1 le rend capable de se transloquer sur X dans une recombinaison aberrante. Cette translocation explique 80 % des mâles 46,XX (*SRY* transloqué sur l'un des X) et 15-20 % des femmes 46,XY (mutation de *SRY*). Les mécanismes d'action de *SRY* sont encore mal connus. On ne sait s'il est un facteur de transcription, un répresseur, un facteur architectural permettant la liaison de l'acide désoxyribonucléique (ADN) à d'autres facteurs de régulation de la transcription. Une régulation fine de l'expression de *SRY* est nécessaire à la gonadogénèse fœtale, à la fois en termes de timing et de niveau d'expression. *WT1* et *SF1* activent la transcription de *SRY*, dont l'expression reste présente même après la différenciation testiculaire.

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

➤ **Les preuves que SRY est bien TDF :**

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

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

2-L'étude de 25 femmes XY présentant une dysgénésie gonadique a permis la découverte de 4 mutations ponctuelles de novo dans la phrase ouverte de lecture du gène SRY. En plus, l'histologie des gonades de ces patientes révélait chez les individus mutés dans SRY la présence d'un stroma ovarien, alors que chez la plupart des femmes 46XY sans mutation apparente de ce gène, il était possible d'observer les tubules plus ou moins murs, premiers signes de la différenciation testiculaire. [23]

3-L'argument le plus fort a été apporté par des expériences transgénèse, introduisant un fragment de 14 kb d'ADN contenant le gène SRY murin dans des embryons de souris de caryotype XX.L'expression du transgène SRY a induit une réversion du sexe et un développement dans le sens mâle de ces souris.[23]

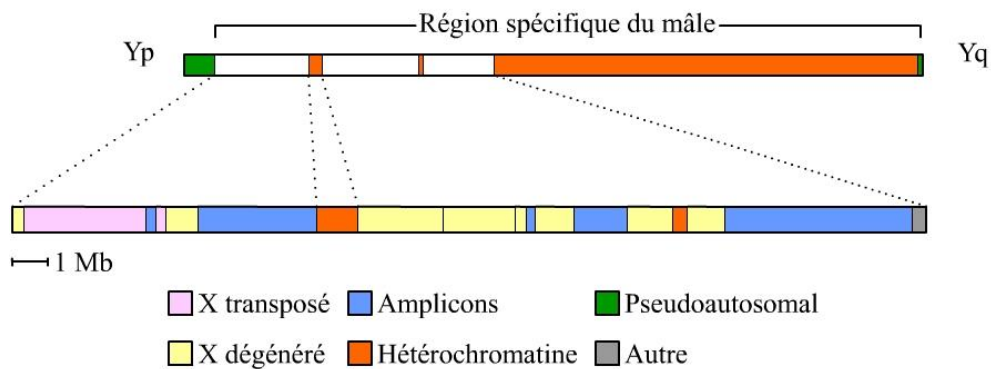
Grâce à ses arguments, le rôle de SRY est bien mis en évidence. Il est actuellement établi que SRY est bien le signal primaire du déterminisme du sexe.

➤ **Organisation génétique du SRY:**

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

➤ **Structure et fonction de la protéine SRY:**

Le gène SRY code pour une protéine longue de 204 acides aminés qui possède un domaine de liaison à l'ADN sous forme de boîte HMG (High-Mobility-Groupe) et qui, croit-en, régule la transcription des gènes impliqués dans la détermination du sexe.[24,25]



Carte du chromosome Y

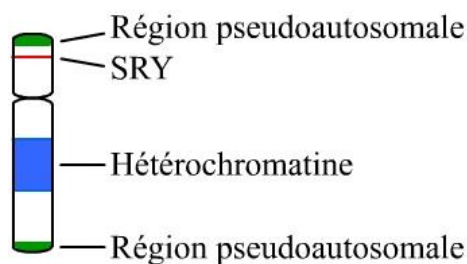


Schéma du Chromosome Y Humain

La région de la boîte HMG de SRY est hautement conservée entre les différentes espèces de mammifères qui ont été jusqu'à lors séquencées. [24]

La protéine SRY présente trois régions principales:

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

La portion centrale contient aussi des signaux de localisation nucléaire.

Les portions N-terminal et CC-terminale de SRY n'ont pas de structure évidente.[24,26,27]

Des sites de liaison pour SRY ont été décrits, parmi eux certains interviennent dans la différenciation sexuelle, tels l'aromatase P540 ou l'AMH.

La localisation nucléaire de SRY ainsi que ses propriétés de liaison et de repliement de l'ADN suggèrent fortement un rôle de facteur de transcription. [15]

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

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

En s'inspirant du modèle de mammifères, du fait que le déterminisme de sexe chez eux est beaucoup plus connu, on a suggéré l'existence d'un mécanisme en cascade faisant intervenir plusieurs gènes dans le déterminisme du sexe(le gène SRY en fait partie).Plusieurs hypothèses furent émises pour expliquer le type de relations entre ces gènes, notamment les hypothèses d'activation et d'inhibition.[28]

Une des fonctions supposées de SRY en tant que facteur de transcription serait d'antagoniser la fonction des gènes qui agiraient comme des répresseurs du développement mâle. [18]

L'hypothèse actuelle est celle d'une double répression dans la voie du déterminisme testiculaire, SRY antagonisant un facteur Z, non encore identifié, lui-même responsable du blocage des gènes mâles spécifiques.(fig.7)

Ainsi les hommes XX mais SRY négatif, pourraient présenter une mutation récessive de ce gène Z qui l'empêcherait alors d'inhiber la voie de différenciation testiculaire. Les femmes XY mais SRY positif (non muté), pourraient, quant à elles, présenter une mutation de ce gène Z le rendant insensible à l'action de SRY, ce qui entrainera le maintien de la répression des gènes testiculaires.[18,29]

Mais aucune véritable cible SRY n'as encore été mise en évidence et ce modèle de double répression serait certainement appelé à évoluer.[18]

Deux questions restent posées :

- ✧ Si SRY est un activateur de la transcription, quels sont les gènes cibles?
 - ✧ Quels sont les autres gènes impliqués dans la détermination testiculaire?
- [30]

4. Les autres gènes du déterminisme du sexe: tableau 1

SRY n'est pas un acteur isolé du déterminisme du sexe mais est impliqué dans une cascade complexe d'activation d'autres gènes dont le rôle se précise peu à peu. [18]

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

a. Le gène WT1 (Wilms Tumor 1)

Ce gène, impliqué dans le développement de la gonade bi potentielle, et situé sur le bras court du chromosome 11, code pour un facteur de transcription à doigt de zinc.

En pathologie humaine, des mutations hétérozygotes de ce gène sont associées à des phénotypes variables présentant, à des degrés divers, défauts de différenciation gonadique et néphropathies.

Le syndrome de Denys-Drash comporte une atteinte rénale avec néphroblastome (Tumeur de Wilms), insuffisance rénale aiguë et une atteinte gonadique avec dysgénésie gonadique et ambiguïtés sexuelles de degré variable.

Le syndrome de Frasier se caractérise par une néphropathie à évolution lente et une dysgénésie gonadique pure (gonades réduites à des bandelettes fibreuses) qui entraîne chez les individus XY un phénotype complètement féminin.

Il existe plus d'une vingtaine d'iso formes protéiques liées à des épissages alternatifs de ce gène. Deux iso formes particulières entraînent la présence ou l'absence de trois acides aminés (lysine thréonine sérine = KTS) entre les 3^e et 4^e doigts de zinc.

Ces deux iso formes ont des propriétés biochimiques distinctes et très différentes :

- L'iso forme (KTS+) a une affinité supérieure pour l'ADN. Au cours du développement, les deux iso formes de WT1 s'expriment dans la gonade bi potentielle puis dans les cellules de Sertoli du testicule et dans les cellules de la granulosa de l'ovaire.

**Tableau 1 : Gènes identifiés pour être impliqués dans le développement sexuel
chez la souris et chez l'homme.**

Gène	Locus	Fonction de la protéine	Phénotype mutant murin	Phénotype humain	Pathologies associées
SRY	Yp11.3	Facteur de transcription	Femelle XY (délétion) Mâle XX (transgénèse)	Femme XY (mutation) (Syndrome de Swyer)	
SOX9	17q24	Facteur de transcription	Mâle XX (dérépression)	Homme XX (translocation)	Dysplasie campomélrique
WT1	11p13	Facteur de transcription	Agénésie des reins et des gonades	Femme XY (mutation) HommeXX(duplication)	Syndrome de Deyns Drasch Syndrome de Frasier
DAX1	Xp21.3	Facteur nucléaire	Femelle XY Blocage de la spermatogenèse	Femme XY(duplication) Hypogonadisme (délétion)	Dosage Sensitive Sex reversal- Adrenal Hypoplasia congenital (DSS-AHC) Hypoplasie des surrénales
SF1	9q33	Facteur nucléaire	Agénésie des reins,dés gonades et de l'hypothalamus. Nécessite l'atteinte de 2allèles.	Femme XY La mutation d'un seul allèle suffit chez l'homme	Hypoplaie des surrénales
WNT4	1p35	Molécule de signalisation	Synthèse de testostérone et développement des voies génitales mâles chez les souris XX.	Femme XY (duplication)	
AMH	19p13.3	Molécule de signalisation	XX: agénésie de l'utérus et oviductes. XY :persistance de dérivés mullériens	Persistance de dérivés mullériens mais sans réversion sexuelle (mutation)	
DMRT1	9p24.3	Facteur de transcription	Perte de cellules de Sertoli et des cellules germinales.	Femme XY	Monosomie 9p
Insi3	19p	Molécule de signalisation	Absence de descente testiculaire (perte de fonction) Descente ovarienne abdominale avec formations de gubernaculaires chez les femelles (gain de fonction)	Cryptorchidie	
XH2	Xq13.3	hélicase	-	Femme XY	Alpha thalassémie Retard mental
DHH	12q13.1	Molécule de signalisation	infertilité	Femme XY	Neuropathie

- Les souris délétées de l'isoforme (KTS-) présentent des gonades diminuées de taille dans les deux sexes. L'isoforme KTS- serait donc nécessaire au développement des gonades mâle et femelle mais ne serait pas nécessaire à la détermination sexuelle mâle.

En revanche, les souris homozygotes pour une mutation entraînant une production nulle de l'isoforme KTS+ présentent, en association avec une atteinte hépatique, un développement gonadique normal chez les femelles mais une inversion sexuelle totale chez les mâles. Ces mâles présentent notamment une diminution très importante du taux de transcription de *SRY*. [31]

De la même manière chez l'homme, les individus 46,XY atteints du syndrome de Frasier sont le plus souvent porteurs d'une anomalie génétique touchant un site d'épissage du gène *WT1* aboutissant à une diminution du rapport KTS+/KTS-. Ces individus développent une dysgénésie gonadique pure ce qui confirme le rôle spécifique de l'isoforme (KTS+) dans la détermination testiculaire [32]. À l'inverse, les femmes 46,XX porteuses du même type d'anomalie génétique peuvent ne développer qu'une atteinte rénale à type de glomérulopathie, sans atteinte gonadique, laissant supposer que certaines d'entre elles puissent ne pas être diagnostiquées^[33].

Comme *WT1* est exprimé dans les mêmes lignées cellulaires que *SRY*, avant pendant et après le début de l'expression de *SRY* et qu'il existe sur le promoteur du gène *SRY* un site capable de se lier avec une protéine WT1, cela suggère un rôle de *WT1* en amont de *SRY* (régulation de l'expression ou interaction directe).

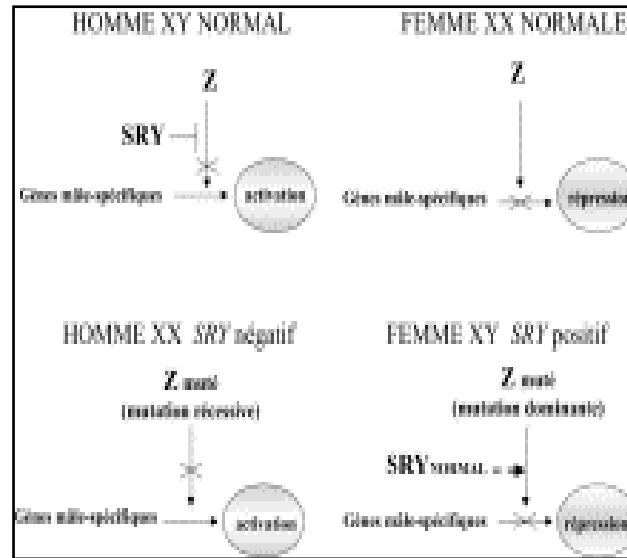


Fig7 : Modèle de double répression du déterminisme testiculaire.

b. SOX9 et SF1 : deux gènes qui induisent le développement mâle

Le gène *SOX9* (SRY-related transcription factor 9) est localisé en 17q24 et appartient à la famille *SRY*-related HMG box (*SOX*) ayant un rôle de facteur de transcription durant l'embryogenèse. Ce gène code pour une protéine de 509 acides aminés contenant une boîte HMG et présentant 71 % d'homologie avec *SRY* et un domaine de transactivation en C-terminal.

SOX9 s'exprime tout au long du développement des cellules de Sertoli. Il serait impliqué dans l'initiation et le maintien de l'expression des gènes spécifiques de ces cellules. Les patients porteurs de mutations hétérozygotes de *SOX9* présentent une pathologie de la chondrogenèse (dysplasie campomélique). Environ trois quarts des patients XY présentent à des degrés variables une dysgénésie gonadique impliquant *SOX9* dans le développement testiculaire, alors que le développement ovarien de patientes XX présentant une dysplasie campomélique est normal. L'expression de *sox9* chez la souris suffit pour induire une différenciation des cellules de Sertoli et un développement testiculaire en l'absence de *sry*.

Un homme XX qui présentait une large duplication du chromosome 17 incluant *SOX9* a été le premier exemple d'une réversion sexuelle non causée par *SRY* chez l'homme. Cela confirme que *SOX9*, comme *SRY*, est capable d'induire le développement mâle chez un individu XX.

Localisé en 9q33, le gène *SF1* (Steroidogenic Factor 1) code pour un récepteur nucléaire orphelin. Il est exprimé dans les cellules somatiques de la gonade indifférenciée où il intervient dans la croissance et la différenciation des cellules somatiques. Il régule la transcription du gène de l'AMH, en association avec *WT1*, *SOX9*, *DAX1* et *GATA4*.

Les souris délétées du gène présentent une absence de développement des surrénales et des gonades (arrêt du développement des crêtes génitales à 12 jours post-coïtum du développement embryonnaire suivi d'une dégénérescence apoptotique) et meurent quelques jours après la naissance. Les mâles présentent un phénotype interne femelle suite à la persistance des canaux de Müller. Chez l'homme, une mutation hétérozygote dans ce gène est décrite chez un individu 46,XY et entraîne une réversion sexuelle complète.

c. Le gène DAX-1 et WNT4 : deux gènes nécessaires au développement femelle:

Le gène *DAX1* (DSS-AHC critical region on human X chromosome gene 1) code pour un récepteur nucléaire orphelin.

Il a été initialement proposé comme étant un gène de détermination ovarienne dosage-dépendant car sa duplication au niveau de son locus en Xp21 (région DSS : Dosage Sensitive Sex reversal) est associée à une réversion sexuelle dans le sens mâle–femelle alors que son inactivation par mutation entraîne une hypoplasie congénitale des surrénales (AHC : Adrenal Hypoplasia Congenital) associé à un hypogonadisme hypogonadotrope chez l'homme.

Exprimé précocement dans la gonade bipotentielle, son expression est ensuite rapidement limitée à l'ovaire. DAX1 se lie à SF1. Les souris *dax*^{-/-} ont toutefois un développement ovarien normal (Meeks et al) ont montré qu'en fait *dax1* était nécessaire à la différenciation testiculaire dans un modèle murin où le chromosome Y est faiblement exprimé.

Localisé en 1p35, le gène *WNT4* (Wingless-Type MMTV integration site family, member 4) code pour une molécule de signalisation extracellulaire. Jordan et al. ont montré que dans les cellules de Sertoli et les cellules de Leydig, *WNT4* régulait positivement DAX1. Ils ont ainsi proposé une explication possible à une réversion sexuelle XY associée à une duplication de la région 1p35-p31 incluant *WNT4*. La surexpression de *WNT4*, conduisant à une sur-régulation de DAX1, entraînerait ainsi un phénotype féminin XY.

Les deux gènes *DAX1* et *WNT4* seraient donc partenaires dans le contrôle du développement féminin et dans la prévention de la formation testiculaire. Ils pourraient donc être des constituants du répresseur Z précédemment décrit ou agir en synergie avec lui.

5. Interaction entre ces différents gènes:

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

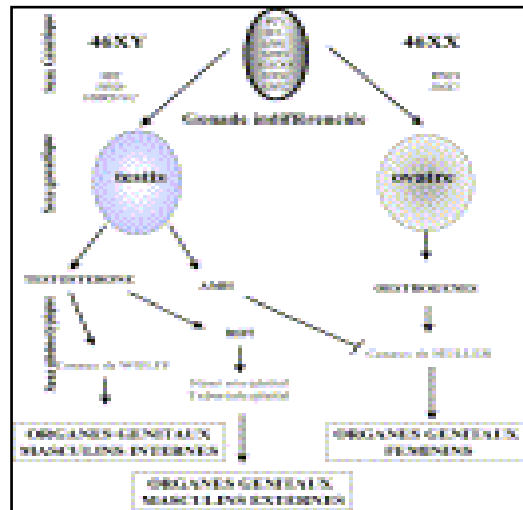


Fig.8 : Cascade du déterminisme du sexe.

Conclusion:

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

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

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

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

*Apport de la génétique
moléculaire dans
le développement sexuel*

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

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

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

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

- L'hermaphrodisme est défini par la coexistence, chez le même individu, du tissu ovarien et testiculaire.
- Le pseudohermaphrodisme est défini par un phénotype en opposition avec le sexe génotypique.

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

✧ Il est dit masculin, lorsque la gonade comporte du tissu testiculaire : c'est le cas d'un fœtus 46,XY dont le testicule fœtal n'a pas permis la différenciation masculine. Il peut s'agir soit d'un défaut de sécrétion (dysgénésie gonadique, défaut de synthèse de testostérone, agénésie de cellules de Leydig) soit une insensibilité périphérique aux androgènes autrement appelée <<testicule féminisant>> (anomalie du récepteur des androgènes, déficit en 5 α -réductase). [18]

A.PSEUDOHERMAPHRODISMES MASCULINS (PHM) :

1. Les dysgénésies gonadiques pures:

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

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

Dans les DGP XY avec mutation se SRY (20%), la quasi-totalité des mutations décrites sont localisées dans le domaine de liaison de l'ADN (HMG-box).[34]

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

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

- ✧ Les insensibilités complètes avec absence de liaison des androgènes à leur récepteur.
- ✧ Les insensibilités complètes avec présence de liaison.
- ✧ Les insensibilités complètes ou partielles avec un récepteur aux androgènes qualitativement anormal.[35]

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

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

Le mécanisme d'action des androgènes se fait par l'interaction avec un récepteur qui leur est spécifique : le récepteur aux androgènes. [36]

Le locus des récepteurs aux androgènes est dans la région centromérique du chromosome X: Xq11-Xq12(les SIA sont des maladies récessives liées au chromosome X).[37]

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

- ✧ Une région NH₂-terminale, qui joue un rôle dans l'activation des gènes hormono-dépendants.
- ✧ Un domaine central de liaison de l'ADN, responsable de la reconnaissance des éléments de réponse hormonale.
- ✧ Une région COOH-terminale qui porte le domaine de liaison du stéroïde.[37]

La liaison de l'androgène au récepteur provoque l'activation du récepteur par une modification conformationnelle, entraînant sa dimérisation. Une fois phosphorylé, le récepteur des androgènes activé se lie alors à une séquence d'ADN spécifique appelée : l'élément de réponse aux hormones. L'interaction du récepteur des androgènes activé avec cette séquence déterminera l'action des androgènes dans les cellules cibles par la transcription des gènes spécifiques.[36]

2-1-Insensibilité complète avec absence de liaison:

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

- ✧ Délétions: seulement cinq délétions du gène des récepteurs aux androgènes ont été décrites dans la littérature. Dans une étude portant sur 52 patients dont 27 sont porteurs d'insensibilité complète aux androgènes et 25 d'insensibilité partielle aux androgènes, aucune altération majeure du gène du récepteur aux androgènes n'a été mise en évidence par Southern-blot. Ceci confirme le caractère rarissime des délétions de ce gène. [35]
- ✧ Apparition du codon stop: l'anomalie la plus fréquente retrouvée dans les insensibilités aux androgènes avec l'absence de liaison est l'apparition d'un codon stop dans la protéine. Cette substitution entraîne une protéine tronquée au niveau de liaison de l'ADN.[35]
- ✧ Substitution d'acides aminés : la substitution d'acides aminés peut entraîner une insensibilité complète aux androgènes avec absence de liaison. La plupart des substitutions d'acides aminés décrites ont été créées par mutagenèse dirigée et les études fonctionnelles ont montré que les récepteurs aux androgènes ne liaient pas les androgènes artificiels.[35]

2-2-Insensibilité complète avec présence de liaison:

Chez un patient porteur d'une insensibilité complète aux androgènes, MARCELLI et AL sont les premiers à avoir décrit une substitution G2006-C dans le troisième exon. D'autres mutations dans ce type ont été également rapportées. Le point commun de ces récepteurs est la présence de la mutation dans le domaine de liaison de l'ADN.

Les études en gel retard ont montré l'incapacité de ces récepteurs aux androgènes de former un complexe avec l'ADN.[35]

2-3-Insensibilité aux androgènes avec un récepteur aux androgènes qualitativement anormal :

-LUBAHN et AL ont été les premiers à mettre en évidence la mutation, val866_Met, chez un patient porteur d'une insensibilité complète aux androgènes associés à une concentration normale en sites récepteurs, mais avec une diminution de l'affinité du récepteur aux androgènes pour l'homme.

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

-MC PHAUL et AL rapportent deux altérations du gène du récepteur aux androgènes dans une famille où plusieurs enfants sont porteurs d'un hypospade profond à la naissance avec virilisation importante à la puberté. [35]

-Après PCR et séquençage, ils ont découvert une délétion au niveau du site répétitif CAG de l'exon 1 entraînant 12 Glu au lieu de 20-22 habituels et une mutation A2444-G qui entraîne un changement Tyr761-Cys. Cette étude tend à montrer qu'une interaction entre le domaine amino-terminal et le domaine carboxy-terminal joue un rôle dans la conformation tridimensionnelle du récepteur aux androgènes. L'absence de cette interaction, causée par la présence de deux mutations, rendait compte de l'anomalie qualitative de ce récepteur aux androgènes et ainsi de l'insensibilité partielle aux androgènes chez ces patients.

3. Les déficits en 5 alpha-réductase:

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

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

4. Le syndrome de persistance des canaux de Müller:

Le syndrome de persistance de canaux de Müller (PMDS) représente une forme rare de pseudohermaphrodisme masculin interne, où un développement des structures müllériennes survient chez un sujet de phénotype masculin et de génotype normal 46 XY. Il est la conséquence d'un déficit en hormone anti-müllerienne (AMH) ou d'une anomalie de ses récepteurs. Rappelons qu'il n'y a pas d'ambigüité sexuelle dans ce syndrome. Sa découverte se fait au cours d'une cure herniaire ou d'une cryptorchidie et exceptionnellement devant une tumeur gonadique.[38,39]

➤ L'hormone antimüllérienne(AMH):

L'hormone antimüllérienne (AMH) a été découverte au début des années 1950 par le français Alfred Jost. Il s'agit d'une glycoprotéine appartenant à la famille du TGF-béta. Elle possède des fonctions différentes selon les périodes de la vie et le sexe de l'individu. Chez l'homme, elle est synthétisée par les cellules de Sertoli et permet via la régression des canaux de Müller, le développement du tractus génital masculin. Son rôle chez l'adulte masculin est quant à lui mal connu.

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

Le gène de l'AMH comporte 2,75 kbp et se divise en 5 exons .Il se situe sur le bras court du chromosome 19. Il code pour un précurseur la pré-pro-AMH. Un clivage protéolytique entraine la formation d'une protéine homodimérique de 110 kDA en N-terminale et d'une autre de 25 kDA en C-terminal. La section N-terminal a pour rôle de potentialiser l'activité du fragment en C-terminal qui, lui, sera biologiquement actif. [40]

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

L'équipe de S.IMBEAUD a étudié 20 cas de patients présentant le syndrome de persistance des canaux de Müller, et a mis en évidence une hétérogénéité de la situation. Certains patients dits <<AMH positifs>> ont une AMH apparemment quantitativement normale, bioactive, conduisant à évoquer chez eux une insensibilité périphérique à l'hormone par absence de récepteur. D'autres sont dits<<AMH négatifs>>, soit parce que l'hormone n'est pas présente dans leur sérum ou indétectable par immun histochimie, soit parce qu'elle est présente mais inactive dans le test biologique. [41]

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

- ✧ Mutation ponctuelle à l'état homozygote, donnant un codon stop qui provoque un arrêt de la traduction avec production d'une protéine tronquée probablement instable in vivo.
- ✧ Deux mutations ponctuelles, à l'état homozygote, aboutissant à une modification du codon.

- ✧ Deux mutations différentes présentes chacune sur le chromosome 19 venant de l'un des deux parents : la mutation maternelle est une délétion de 14 de bases qui provoque la synthèse d'une protéine anormale et prématurément interrompue, la mutation paternelle est une transition donnant un codon stop qui provoque un arrêt de la traduction. [41]

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

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

Les mutations de ce gène sont très diverses. Chez des patients présentant un syndrome de persistance des canaux de Muller, on a pu identifier sur ce gène un grand nombre de mutations, dont trois mutations stop, une micro-délétion et sept mutations faux-sens. [42,43]

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

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

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

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

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

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

B.PSEUDOHERMAPHRODISME FEMININ (PHF) :

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

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

1-l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS):

L'hyperplasie congénitale des surrénales est une maladie héréditaire transmise selon le mode autosomique récessif lié au complexe majeur d'histocompatibilité de classe III.[35]

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

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

- ✧ un déficit en aldostérone, lui aussi constant, mais plus ou moins masqué par des mécanismes compensateurs tels que l'augmentation de l'activité rénine plasmatique, et/ou aggravé par l'action salidiurétique du principal métabolite produit en amont du bloc enzymatique, la 17hydroxyprogestérone (17OHPro) qui s'accumule en quantités très excessives.
- ✧ une production excessive d'androgènes surrénaux, responsable en période embryonnaire d'une masculinisation plus ou moins importante des organes génitaux externes des embryons féminins, puis en période post-natale d'une accélération de la maturation osseuse qui précède les manifestations cliniques d'hyper androgénie.

L'HSC par déficit en 21hydroxylase est due à une anomalie du gène CYP21B codant pour le cytochrome P450c21.[35]

Le cytochrome P450c21 ; nécessaire à l'hydroxylation en 21 des gluco et minéralocorticoïdes ; est l'hémoprotéine terminale d'une chaîne de transport d'électrons. Son gène est situé dans la région du système majeur d'histocompatibilité de classe III, sur le bras court du chromosome 6.[35]

Il existe en fait deux gènes : le gène CYP21B codant pour l'enzyme, et le gène CYP21A codant pour un pseudo-gène. Tous les deux sont situés en tandem en 3' des gènes C4B et C4A, codant pour la fraction 4 du complément. Les séquences des deux gènes ont 98% d'homologie, il en est de même pour les introns des deux gènes (96%). Cette grande homologie entre les deux fragments [C4A-CYP21A] et [C4B-CYP21] explique la fréquence importante des réarrangements (duplications, délétions, conversions génétiques).[35]

Toutes les anomalies décrites associées aux déficits en 21-hydroxylase sont apparemment le résultat de deux types de recombinaison entre les gènes CYP21A et B : \crossing over\ inégaux durant la méiose entraînant la délétion complète des gènes C4B et CYP21B, et les conversions génétiques résultant, entraînant le transfert sur CYP21B des mutations délétères de CYP21A.[35]

2. Le déficit en Aromatase placentaire:

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

Le déficit en Aromatase placentaire peut entraîner un PHF. Il est de transmission autosomique récessive et responsable de l'accumulation des androgènes d'où la virilisation du fœtus féminin et de la mère. [44,45]

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

- ✧ Un cytochrome P450 spécifique, l'Aromatase P450, produit du gène CYP19.Ce gène est localisé en15q21.
- ✧ Une flavoquin ubiquitaire : NADH-cytochrome P450 réductase. Elle assure l'équilibre d'oxydoréduction du système.

On connaît très peu de cas de déficit en Aromatase.

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

T-G au niveau de la jonction de l'exon 6 avec son intron. Dans le second cas, deux mutations pathologiques du gène furent trouvées, toutes deux à l'état hétérozygote.[46]

C.LES HERMAPHRODISMES VRAIS :

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

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

*Conduite à tenir devant
un désordre du développement
sexuel*

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

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

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

A.DEMARCHE DIAGNOSTIQUE EN POST NATAL :

1. Interrogatoire :

a-Antécédent familiaux:

- ✧ Des antécédents de décès inexplicables surtout les premières semaines de vie dans la fratrie, avec ou sans ambigüité des organes génitaux externes, suggèrent un syndrome de perte de sel.
- ✧ Des antécédents familiaux d'ambigüité sexuelle peuvent orienter vers des blocs de l'hormonogénèse sur le mode autosomique récessif.
- ✧ Le caractère familial de certains pseudohermaphrodismes féminins sans causes évidentes est également connu. [47,48]

b-Antécédents obstétricaux:

- ✧ L'administration à la mère de certains médicaments pendant la grossesse doit être attentivement recherchée. Les médicaments en cause peuvent être : les androgènes, les œstrogènes ou les progestatifs.
- ✧ L'existence de signes de virilisation chez la mère pendant la grossesse peut suggérer une virilisation trans-placentaire, comme par exemple les tumeurs virilisantes maternelles. [47]

2. Examen clinique à la naissance:

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

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

a-Bourgeon génital

Dans toute ambigüité sexuelle, le bourgeon génital présente une coudure qui siège sur les corps caverneux et un capuchon ou tablier préputial dorsal qui le recouvre, plus ou moins hypertrophique par rapport à la taille du bourgeon lui-même (**Fig.9**). La taille du bourgeon génital et plus particulièrement des corps caverneux est un paramètre important qu'il faut noter en mesurant la longueur (dorsale et ventrale) et la largeur. L'orifice urétral est implanté, soit à la base du bourgeon, soit en position franchement périnéale.

b-Bourrelets génitaux :

Les bourrelets génitaux peuvent prendre divers aspects .Ils peuvent être striés transversalement, d'aspect scrotal, ou au contraire, lisses évoquant plutôt des grandes lèvres. L'une et l'autre apparence peuvent être combinées sur le même sujet de façon totalement asymétrique .Les bourrelets génitaux peuvent contenir une gonade. La présence d'une gonade de type testiculaire palpable dans l'un des bourrelets génitaux ne permet cependant pas de préjuger du sexe définitif de l'enfant.(**Fig.10**)



Figure 9 :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 clinique initial.



Figure 10 : 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).

c- Le sinus urogénital:

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

Cet examen clinique initial permet de reconnaître l'ambigüité des OGE, qui ont été classées selon la classification de PRADER en 5 stades: (**Fig. 11**).

Stade1 : hypertrophie clitoridienne, fente vulvaire normale.

Stade2 : hypertrophie clitoridienne, fusion postérieure des grandes lèvres, les orifices urétral et vaginal demeurent distincts.

Stade3: hypertrophie importante du clitoris, fusion quasi complète des grandes lèvres entourant un orifice unique qui débouche sur un sinus urogénital.

Stade4: verge plus ou moins développée, recouverte d'un prépuce incomplet, fusion complète des bourrelets génitaux, orifice urogénital unique et de petite taille à la base la verge donc aspect d'hypospade périnéal avec sinus urogénital bas

Stade5: la verge est bien développée; le prépuce circonférentiel est complet; l'orifice urogénital est à l'extrémité du gland. Le scrotum est plat et vide.

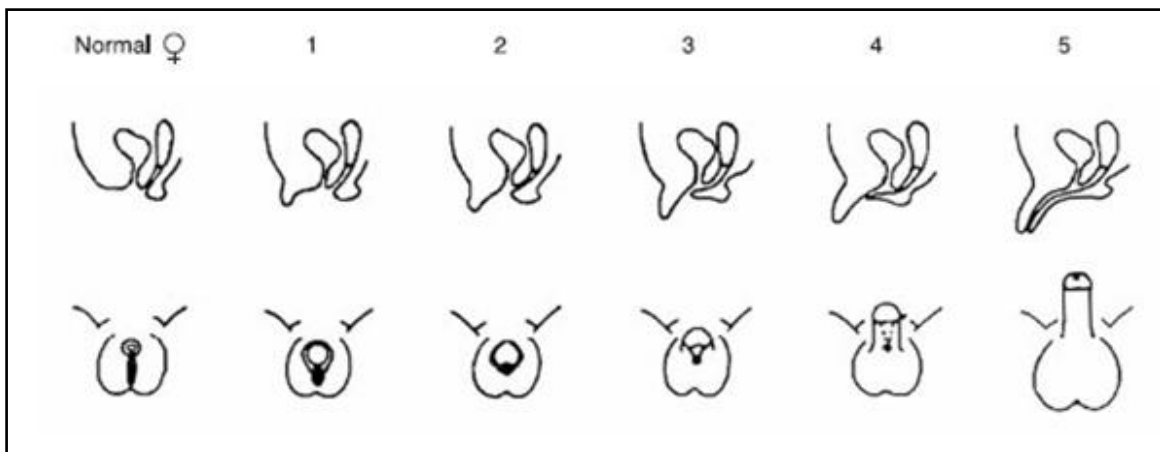


Figure 11 : Les 5 stades de la classification de PRADER

Cet examen clinique initial permet aussi de définir le pseudohermaphrodisme féminin (PHF) où il n'y a pas de gonade palpable, le pseudohermaphrodisme masculin (PHM) où au moins une gonade est palpable. Les hermaphrodismes vrais ou les dysgénésies gonadiques asymétriques ne seront séparés du cadre des PHM qu'après l'enquête multidisciplinaire spécialisée.

3. Enquête multidisciplinaire spécialisée

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

a. Etude de l'anatomie génitale interne :

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

❖ **Moyens:**

➤ **Échographie**

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

➤ **Génitographie (Fig.12).**

La génitographie est un examen fondamental dans l'étude des ambigüités sexuelles. Elle réclame aussi un opérateur habitué pour sa réalisation. L'injection rétrograde de produit de contraste, à l'aide de deux sondes, ou d'une canule, permet d'opacifier lorsqu'elle existe la cavité müllérienne postérieure. Le niveau de son implantation sur la face postérieure de l'urètre, en fonction de la longueur totale de celui-ci, peut être précisé, autrement dit, il permet de préciser le siège de la fistule urétéro-vaginale au niveau de l'urètre postérieur.

On classe le type de fistules en trois groupes :

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



Figure12 : La génitographie permet d'opacifier les structures müllériennes et de guider la chirurgie réparatrice.

1. Vessie ; 2. urètre ; 3. utérus ; 4. col ; 5. vagin ;
6. sinus (fistuleux) ; 7. infundibulum.[49]

➤ Endoscopie

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

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

➤ Coelioscopie

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

❖ **Résultats:**

L'étude de l'anatomie interne peut se résumer sur une coupe sagittale du petit bassin. Au plan pratique, la recherche de structures müllériennes (de type féminin) est fondamentale pour la conduite ultérieure de la génitoplastie réparatrice, mais des structures dérivées des canaux mésonéphrotiques et paramésonéphrotiques peuvent coexister à des degrés divers. L'agencement des anomalies est le support de la réflexion et de la recherche sur l'organogenèse de ces malformations. Une meilleure compréhension des mécanismes de survenue apporte une indéniable qualité au traitement et à l'information des patients et de leur famille.

➤ **L'axe génital est de type féminin:(Fig.13)**

Dans l'immense majorité des cas, l'examen clinique initial aura reconnu un PHF, et une génitoplastie féminisante peut être envisagée. On peut alors évaluer le degré de masculinisation de l'enfant en utilisant la classification de Prader, élaborée pour décrire les diverses formes anatomiques d'hyperplasie congénitale des surrénales. Le stade I comporte un infundibulum ouvert avec un ostium vaginal rétréci et une hypertrophie du clitoris. Dans le stade II, le vestibule vulvaire est fermé en arrière avec un clitoris franchement hypertrophique. Le stade III associe deux bourrelets striés d'aspect scrotal avec un infundibulum fermé et un aspect d'hypospade périnéal. On retrouve les mêmes données dans le stade IV, avec un orifice unique à la base du bourgeon. Le stade V correspond à une masculinisation presque complète sans gonade palpable.

➤ **L'axe génital médian n'est pas de type féminin complet**

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

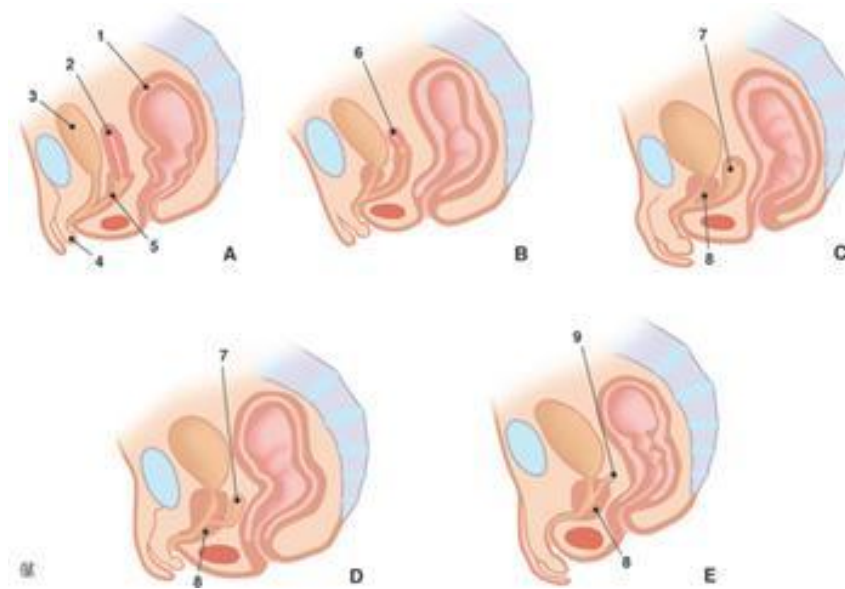


Figure 13 : Anatomie génitale interne Dans les pseudohermaphrodismes masculins, l'ensemble génital interne peut prendre tous les aspects entre un appareil de type féminin presque complet (A) et une différenciation masculine comportant des structures prostato-séminales achevées. L'allure des structures mullériennes permet de juger des possibilités de réparation chirurgicale dans le sens masculin ou féminin, mais ces données anatomiques doivent être confrontées aux autres données du bilan étiologique avant de prendre une décision définitive.

1. Rectum ; 2. utérus ; 3. vessie ; 4. bourgeon génital ; 5. vagin ; 6. utérus atrésique ; 7. cavité mullérienne ; 8. appareil prostatoséminal ; 9. vésicule séminale.

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

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

b. Etude génétique:

❖ Le test de Barr:

C'est un test de dépistage facile, rapide, qui consiste simplement à prélever dans la bouche quelques cellules de surface et à les observer au microscope afin de mettre en évidence le corpuscule de Barr.[50]

La présence du corpuscule de Barr dépend de la présence du deuxième 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% cellules caractérise les filles (46,XX) et 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.[28,51]

❖ **Le caryotype:**

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

Le caryotype standard est établi à partir de chromosomes métaphasiques.

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

Les techniques de bande 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.

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

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

La recherche du gène SRY peut se faire par :

- ✧ Méthode d'hybridation in-situ avec des sondes fluorescentes FISH (fluorescent in situ hybridation): des séquences d'ADN complémentaires de la séquence du gène sont préparées in vitro et couplées de 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 alors 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.[52]

- ✧ PCR (polymerases chain reaction) : à partir d'un échantillon complexe et peu abondant d'ADN (par exemple une goutte de sang), cette technique permet d'obtenir rapidement une quantité importante et exploitable d'un segment précis d'ADN. [53]

Cette analyse par PCR se fait par certains centres spécialisés. [45]

c. 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.

c-1-Absence de gonade palpable :

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

c-1-1- Hyperplasies congénitales des surrénales (HCS):

Maladies génétiques de l'hormonosynthèse de la corticosurrénale, elles sont la cause la plus fréquente des PHF (75 % des cas). La virilisation des organes génitaux est provoquée par la surproduction d'androgènes convertis en testostérone, en amont du bloc enzymatique.

Ce dernier, quelque soit son niveau dans la voie de la biosynthèse du cortisol, il entraîne un déficit et une hypersécrétion d'ACTH responsable de l'hyperplasie surrénalienne.[30] (fig. 14)

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

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

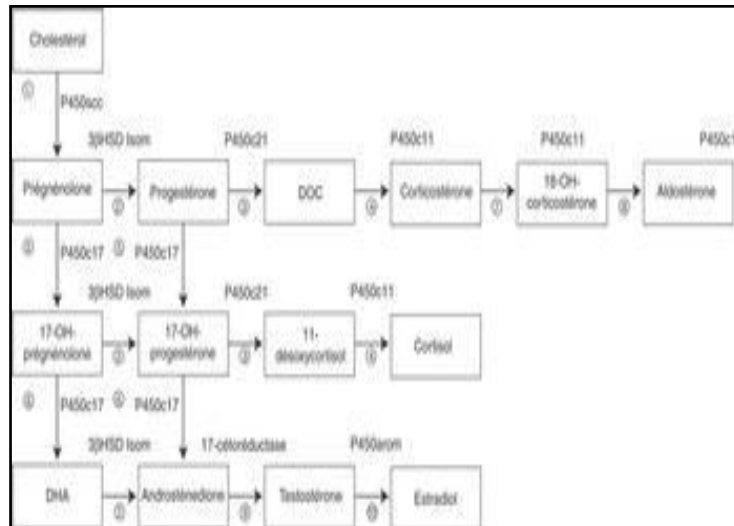


Figure 14:Stéroïdogénèse surrénalienne (S) et testiculaire (T). 1 : 20, 22-desmolase (S, T) ; 2 : 3-bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase (S, T) ; 3 : 21-hydroxylase (S) ; 4 : 11-bêta-hydroxylase (S) ; 5 : 17-alpha-hydroxylase (S, T) ; 6 : 17, 20-desmolase (S, T) ; 7 : 18-hydroxylase (S) ; 8 : 18-oxydase (S) ; 9 : 17-bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase (T) ; 10 : aromatase (T). DHA : dihydroandrostènedione.[49]

❖ *Bloc en 21-hydroxylase :*

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

❖ *Bloc en 11-bêta-hydroxylase:*

Il représente 5 % des hyperplasies congénitales des surrénales. Sa présentation clinique est la même que celle du bloc en 21-hydroxylase. Il n'y a pas de perte de sel. Le diagnostic biologique porte sur l'élévation du composé S et de la désoxycorticostérone (DOC), responsable d'une hypertension artérielle (HTA) à la puberté, de base et sous Synacthène®. La delta-4 et le sulfate de déhydroandrostènedione (SDHA) sont élevés. Le cortisol est normal ou bas et l'ACTH élevée. Des mutations ponctuelles et délétions du gène codant pour l'enzyme, situé sur le chromosome 8, ont été caractérisées. [54]

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

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

Les gènes codant pour l'enzyme sont situés sur le chromosome 1 et des mutations ponctuelles ont été décrites. [55,56]

c-1-2-déficit en aromatase placentaire:

L'aromatase est l'enzyme qui catalyse la conversion des androgènes en œstrogènes.[49]

Le déficit en aromatase placentaire peut entraîner un PHF.

Le diagnostic de déficit en aromatase peut être suspecté devant une ambigüité sexuelle XX, quand une hyperplasie surrénalienne congénitale due à un bloc enzymatique a été exclue.[30]

c-1-3-Excès d'androgènes maternels pouvant être d'origine endogène ou exogène:

❖ *Tumeurs virilisantes:*

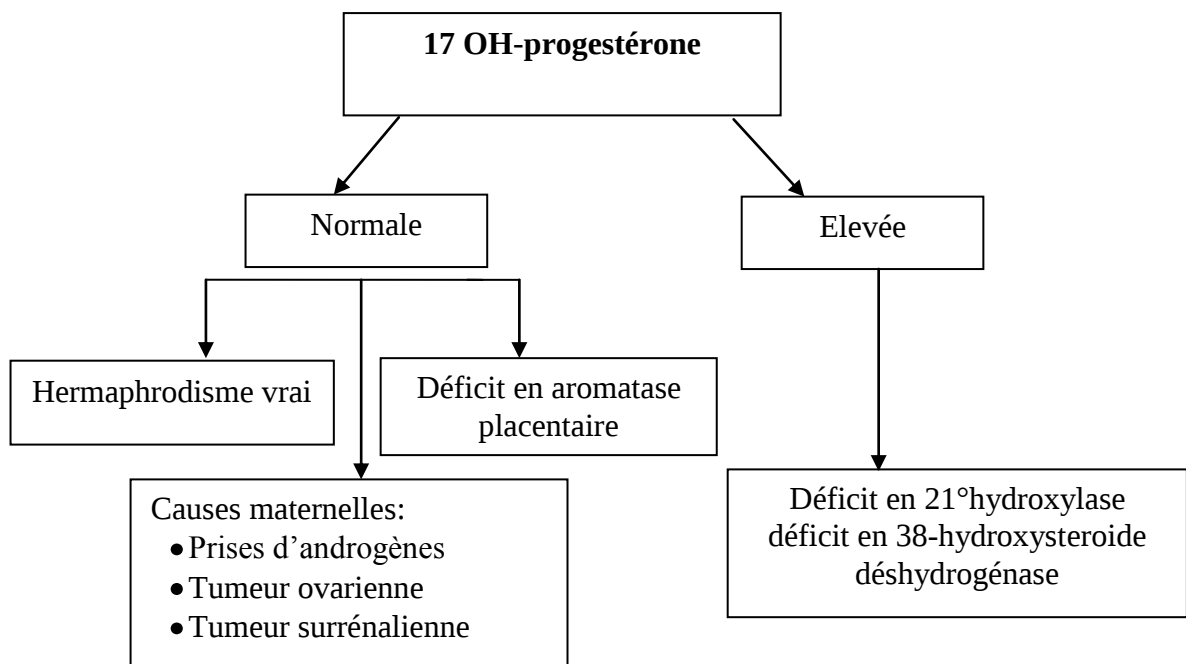
Rare sont les PHF secondaire à une tumeur maternelle virilisante. Ces tumeurs peuvent être soit ovariennes (souvent c'est le lutéome) soit surrénaliennes.

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

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

c-1-4-Autre PHF malformatifs:

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



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

c-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 müllériens à l'échographie pelvienne (utérus et vagin) distingue les anomalies de la production ou de la réceptivité à la testostérone, des dysgénésies testiculaires où les gonades sécrètent insuffisamment la testostérone et l'hormone antimüllérienne. La moitié environ des PHM restent d'étiologie inconnue.

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

c-2-1 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. Les testicules ont sécrété normalement l'hormone antimüllérienne et il n'existe donc pas de dérivé müllérien. En fonction de l'anatomie du bourgeon génital et de l'étiologie du PHM, le clinicien et le chirurgien aborderont la question du sexe d'élevage de l'enfant. Dans ces cas, le traitement substitutif par la testostérone retard permet une croissance satisfaisante du bourgeon génital et le sexe masculin peut être choisi. Le pronostic de fertilité est incertain. Ce défaut de synthèse peut avoir été limité dans le temps, lors de l'organogenèse, et expliquer les cas où les données de l'hormonologie sont normales à la naissance.

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

Il associe une ambiguïté des organes génitaux externes qui va de la virilisation incomplète, avec hypospade et micropénis, à un phénotype féminin, et une perte de sel. Le diagnostic biologique est le même que chez la fille [55,56]

❖ *Bloc en 17-alpha-hydroxylase:*

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

❖ *Bloc en 17-hydroxystéroïde réductase:*

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

c-2-2 Défaut de réceptivité de la testostérone :

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

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

❖ *Anomalies du récepteur des androgènes:*

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

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

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

❖ *Déficit en 5-alpha-réductase:*

La dihydrotestostérone (DHT) est responsable de la masculinisation in utero des organes génitaux internes et de la maturation sexuelle à la puberté, alors que la testostérone semble plus importante pour la stimulation des canaux de Wolff pendant le développement sexuel, la formation des organes génitaux internes, la régulation de la sécrétion des gonadotrophines et la spermatogenèse.

Le PHM par déficit en 5-alpha-réductase, décrit dans 50 familles environ, est dû à des mutations du gène de la 5-alpha-réductase. Il touche le sexe masculin et entraîne des anomalies phénotypiques à la naissance, allant d'un aspect féminisé complet à une ambiguïté avec hypospade et micro pénis. Il existe une virilisation à la puberté, où la concentration de testostérone augmente alors que la DHT reste basse. Le diagnostic biologique repose sur l'augmentation du rapport testostérone/DHT avant et après hCG. De nombreuses mutations sont documentées, et la transmission est autosomique récessive [62].

c-2-3 -Anomalies 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 : micropénis 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.

c-2-4 Déficit en hormone antimüllérienne (AMH):

Ce déficit entraîne la persistance des canaux de Muller, qui est une forme rare des PHM. Il est caractérisé par la présence d'utérus et de trompes chez les sujets masculins normalement virilisés.[42]

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

Le diagnostic est généralement fait au cours des cures chirurgicales de cryptorchidie inguinale.[30]

c-2-5 Dysgénésies testiculaires bilatérales :

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

c-2-6 PHM idiopathiques :

Ils peuvent être isolés ou faire d'un syndrome poly malformatif.[64]

c-3 Hermaphrodisme vrai :

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

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

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

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

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

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

En période néonatale, l'orientation vers le sexe féminin est décidée dans la majorité des cas, d'autant que l'anatomie génitale interne comporte des structures féminines.[65,66]

B. DIAGNOSTIC PRENATAL :

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

Les circonstances habituelles de découverte d'un désordre du développement sexuel (ambigüité sexuelle) sont la discordance entre le caryotype fœtal et le phénotype sexuel échographique, la découverte fortuite d'une ambigüité sexuelle au cours d'une échographie systématique, la notion d'un antécédent d'intersexualité, et enfin la présence d'une anomalie génitale au sein d'un syndrome poly malformatif.[67]

1. Les moyens diagnostiques :

On dispose actuellement de deux types pour l'approche prénatal des anomalies génitales : l'échographie et la biologie (cytogénétique, biochimie et génétique moléculaire), dont l'analyse repose sur la compréhension de déterminisme et de la différenciation sexuelle de l'être humain.[68]

a. L'échographie :

L'échographie a ouvert la voie au diagnostic prénatal du phénotype et au dépistage de ses anomalies, amenant parfois à des situations d'une grande complexité sur le plan médical et humain.^[68]

Son objectif est double : d'une part décrire de façon aussi précise que possible les anomalies observées, d'autre part rechercher des anomalies associées.[67]

b. Les prélèvements fœtaux:

Les prélèvements fœtaux (biopsie de trophoblaste, amniocentèse ou ponction de sang fœtal) permettent avant tout la détermination du caryotype, base de la réflexion diagnostique. L'analyse cytogénétique peut apporter, à elle seule, la clef du diagnostic en mettant en évidence une mosaïque ou un remaniement chromosomique.[69]

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

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

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

La 17-hydroxyprogestérone, les précurseurs du cholestérol et les androgènes peuvent être analysés après amniocentèse.[67]

Enfin le travail de COSTA concernant la détermination prénatale du sexe fœtal par PCR sur sang maternel, au cours du premier trimestre de la grossesse, a permis de déceler les maladies génétiques liées au sexe de façon pratique.[70]

2. La prise en charge durant la période prénatale:

Elle doit être multidisciplinaire associant gynécologues, généticiens, cytogénéticiens, endocrinologues, pédiatres et biologistes spécialisés. Une prise en charge psychologique du couple est nécessaire, du même qu'une large concertation entre les différents acteurs afin d'avoir un langage unique vis-à-vis du couple.[71]

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

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

Le but des investigations est le plus souvent de prévoir une prise en charge rapide du nouveau-né à la naissance, sur le plan thérapeutique et aussi étiologique, et de permettre une déclaration du sexe le plus rapidement possible.[71]

C. LE CHOIX DU SEXE:

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

Il doit correspondre à la situation dans lequel le développement pubertaire et la vie sexuelle adulte seront le plus proche possibles de la normale.[64]

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.[49]

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

Lorsque le choix du sexe est difficile, la confirmation opératoire des données anatomiques et de l'examen biologique extemporané des gonades pouvant être nécessaires pour la décision.[64]

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.[64]

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.[64]

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. [49]

D. LEGISLATION :

Dans –le Dahir du 4 septembre 1915- constituant l'état civil au Maroc, il est important de noter au chapitre 2 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 exterminée lors du jugement au tribunal de première instance. La lettre doit être appuyée par un certificat médical justifiant la nécessité du changement.

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[72]

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

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

Dans les hermaphrodismes vrais et certaines dysgénésies gonadiques asymétriques, il est possible de différencier la zone testiculaire et la zone ovarienne pour réaliser une gonadectomie partielle, quitte à la compléter à la puberté si la gonade s'avère non fonctionnelle.

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

b-1-Génitoplastie masculinisante:

❖ *Technique*

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

Trois impératifs doivent guider cette chirurgie :

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

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

L'analgésie postopératoire est assurée par un cathéter d'anesthésie péridurale, qui améliore très largement le confort du patient. L'âge idéal pour la reconstruction des organes génitaux se situe entre 4 et 6 mois. La génitoplastie précoce en un temps permet d'obtenir un résultat satisfaisant, dans l'immédiat, dans plus de 80 % des cas. Le pronostic à plus long terme dépend des conditions du déroulement pubertaire et des possibilités de croissance pénienne. (Figure 15)



Figure15 : Les résultats immédiats de la génitoplastie masculinisante sont volontiers satisfaisants. Le pronostic reste cependant lié au déroulement de la puberté. En haut (A, B, C) le résultat et la croissance sont de bonne qualité. En bas (D, E, F), ils sont insuffisants, en particulier après la puberté.

❖ *Complications*

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

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

b-2Génitoplastie féminisante :

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

- ✧ Une chirurgie précoce ;
- ✧ Le moins de temps opératoire possible ;
- ✧ Un bon résultat avant l'âge scolaire.

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

❖ *Chirurgie du bourgeon génital*

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

❖ *Vaginoplastie*

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

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

❖ *Résultats*

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

2. Traitement hormonal

a-Traitement des blocs surrénaliens :

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

b-Traitement androgénique : (Fig.16)

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, par des injections mensuelles de doses progressivement croissantes de testostérone retard. Le traitement androgénique est également utilisé en période néonatale pour augmenter la taille du bourgeon génital et vérifier la réceptivité aux androgènes avant la chirurgie correctrice. Il est cependant nécessaire de bien contrôler les effets secondaires qui vont s'estomper après l'arrêt du traitement, en quelques semaines.[49]

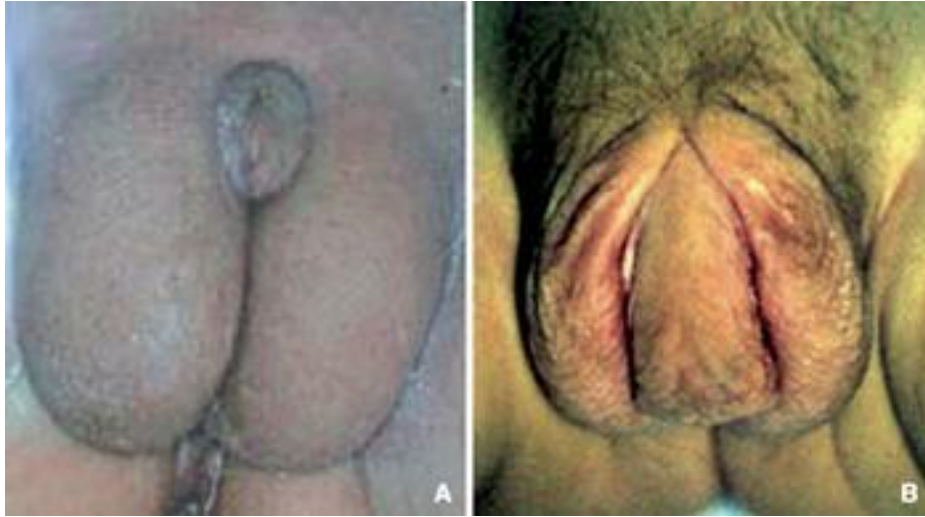


Figure 16 : Le traitement androgénique en période néonatale permet de contrôler l'existence des récepteurs aux androgènes.

- A. Avant le traitement, le pénis est de petite taille.
- B. Après trois injections de testostérone, on obtient une bonne croissance pénienne : les récepteurs aux androgènes sont présents. Les effets secondaires (ici, la pilosité) s'estompent après l'arrêt du traitement.

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

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

3. Prise en charge psychologique :

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

Lorsque l'appartenance sexuelle du nouveau-né se fait énigme, visuelle mais aussi médicale et ce durant parfois plusieurs mois après la naissance, les parents déploient le plus souvent une dynamique défensive fragile, mais œuvrant en parallèle pour l'enfant comme matrice organisationnelle de son moi et de son orientation psychosexuelle ((la conviction)).[73]

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

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

Les informations médicales qui seront données devront prendre en compte de développement cognitif et affectif de l'enfant.[74]

Deuxième partie:

Etude pratique

INTRODUCTION

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

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

BUT DE L'ETUDE

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

MATERIEL ET METHODES

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

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

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

RESULTATS

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

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

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

Ces 127 patients ont été 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'ambigüité 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'hybridation...), et d'une bonne chronologie des examens complémentaires.

1. Le groupe 1 le sexe civil est opposé au sexe génétique:

(Tableau n 1)

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

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

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

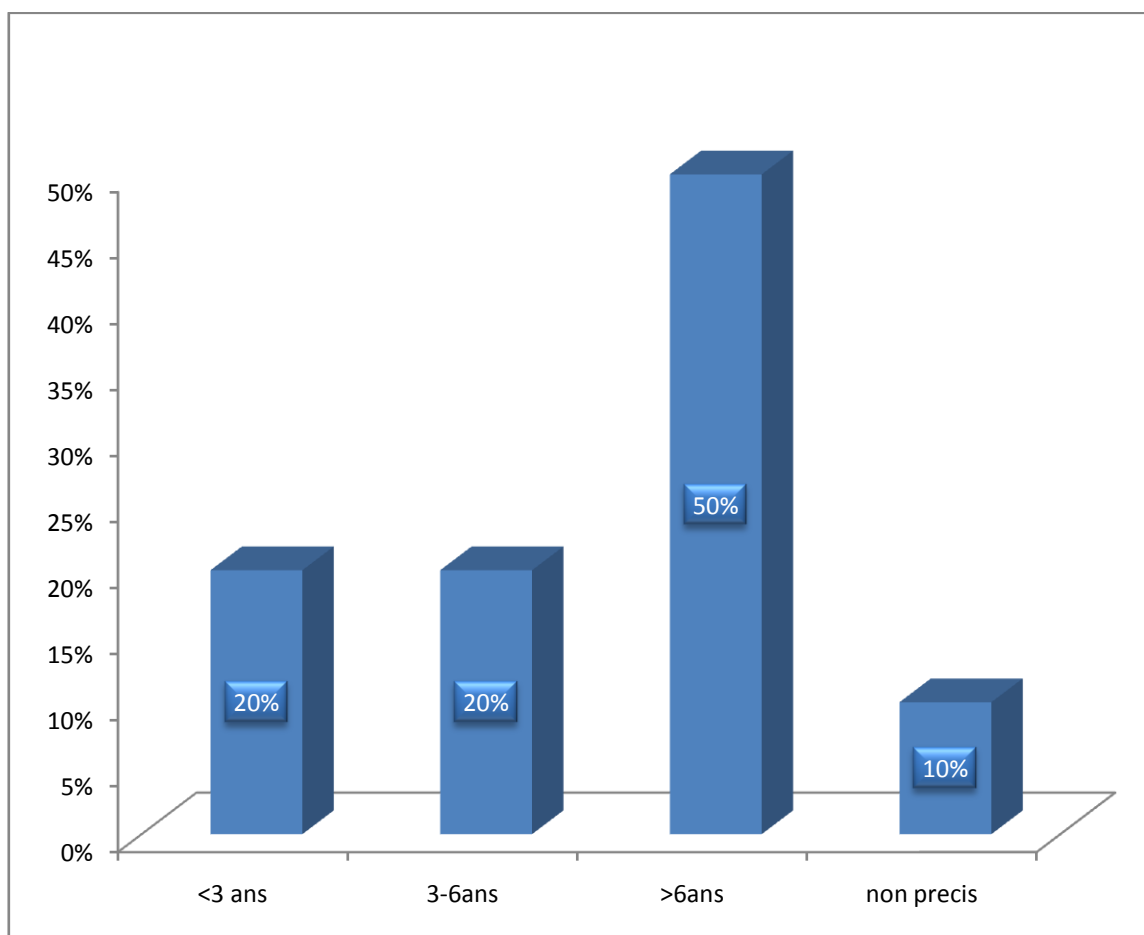
Le caryotype ainsi établi montre chez ces sujets un sexe génétique opposé au sexe qui leur a été assigné à la naissance. Il est ainsi un pilier dans la détermination du sexe réel, et un élément du faisceau d'arguments pour le choix du sexe d'élevage ou du sexe définitif.

1.1 La répartition en fonction de l'âge: (graphique n1)

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

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

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



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

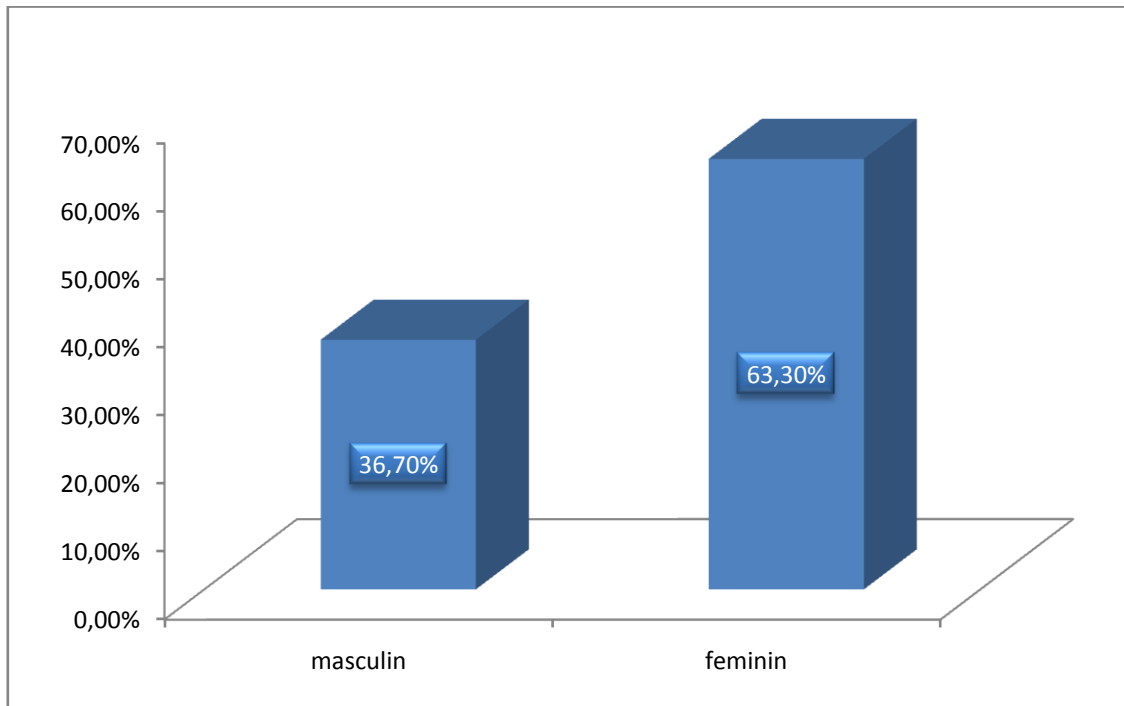
L'analyse du graphique n 1 apporte les éléments suivants:

- ✧ Dans 50% des cas, la découverte d'un sexe génétique opposé au sexe civil s'est fait à un âge supérieur à 6ans. Le sujet s'est identifié comme appartenant à un sexe, alors qu'en réalité il appartient au sexe opposé. Ce qui aggrave la situation, c'est qu'il est reçu et accepté par la famille et la société comme appartenant à un sexe 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 précédant.
- ✧ Et dans 20% des cas également, la détermination du sexe génétique est faite avant l'âge de 3ans, répondant aux normes d'une bonne prise en charge.

Tableau 1 : Groupe 1 : 30 Patients dont le sexe génétique est opposé au sexe gonadique

	N du dossier	Sexe civil	Age	renseignements cliniques et paracliniques	caryotype
1	G907	F	27ans	Sd de testicule féminisant	46,XY
2	G985	M	5 mois	AS, hypotrophie+déshydratation aigu(suspicion de HCS)	46,XY
3	G1001	F	19ans	Impubérisme+absence des petites lèvres. Echo: absence d'utérus Coelio: Ovaires dysgénésiques	46,XY
4	G1008	M	4ans	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 coté droit	46,XX
5	G1060	F	20ans	Hermaphrodisme	46,XY
6	G865	M		AS	46,XX
7	G870	M		hypospadias +bourse vide +pénis coudé. Echo:Testicule ghe visible, testicule dt non visible chromatine sexuelle négative	46,XX
8	G798	F	2ans	Hypospadias	46,XY
9	G723	F	11ans	Découverte chirurgicale d'un testicule, confirmé par ana-path	46,XY
10	G744	F	15ans	AS stade 2 de Prader. Echo:Utérus hypoplasique, ovaires non localisés oestrogènes diminuées, testostérone à la limite inférieure de la normale	46,XY
11	G676	F	4mois	AS , chromatine sexuelle négative.	46,XY
12	G591	M	6ans	Verge+gdes lèvres.	46,XX
13	G482	M	5ans	Hypospadias,OGI de type féminin.	46,XX
14	G422	M	5ans	AS	46,XX
15	G397	F	4ans	Découverte chirurgicale d'un testicule.	46,XY
16	G330	F	20ans	Aménorrhée primaire Coelio:Utérus et vagin absent	46,XY
17	G327	F	5ans	AS type 3 de Prader	46,XY
18	G326	F	2ans	AS type 2 de Prader avec gonades dans les gdes lèvres	
19	G203	F	28ans	Aménorrhée primaire(suspicion d'insensibilité complète aux androgènes)	46,XY
20	A109	F	9mois	AS	46,XY
21	A117	F	22ans	Aménorrhée primaire Echo: ne retrouve pas d'utérus	46,XY
22	A119	M	3ans	AS	46,XY
23	A146	F	16ans	Impubérisme	46,XY
24	A120	F	20ans	Aménorrhée primaire + Aplasie utérine	46,XY
25	A17	M	8ans	AS Génitographie: Existence des dérivés mullériens	46,XX
26	A20	M		AS	46,XX
27	A78	F	33ans	Aménorrhée primaire	46,XY
28	A40	F	27ans	Aménorrhée primaire	46,XY
29	A354	F	50ans	AS	46,XY
30	A573	M	15ans	Pseudo hermaphrodisme	46,XX

1-2-La répartition en fonction du sexe : (Graphique n2)



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

Ce graphique montre une nette prédominance féminine avec un pourcentage de sexe civil féminin égale à 63,3% contre 36,7% de sexe civil masculin. Ce qui revient à dire qu'il y a une prédominance des patients de sexe génétique masculin avec 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 d'autres symptômes.

Quant aux sujets de sexe civil féminin, le signe d'appel le 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 (ex.: l'hypospadias) et l'apparition tardive d'autres (ex. : l'aménorrhée) pourraient expliquer le diagnostic relativement tardif de ces anomalies.

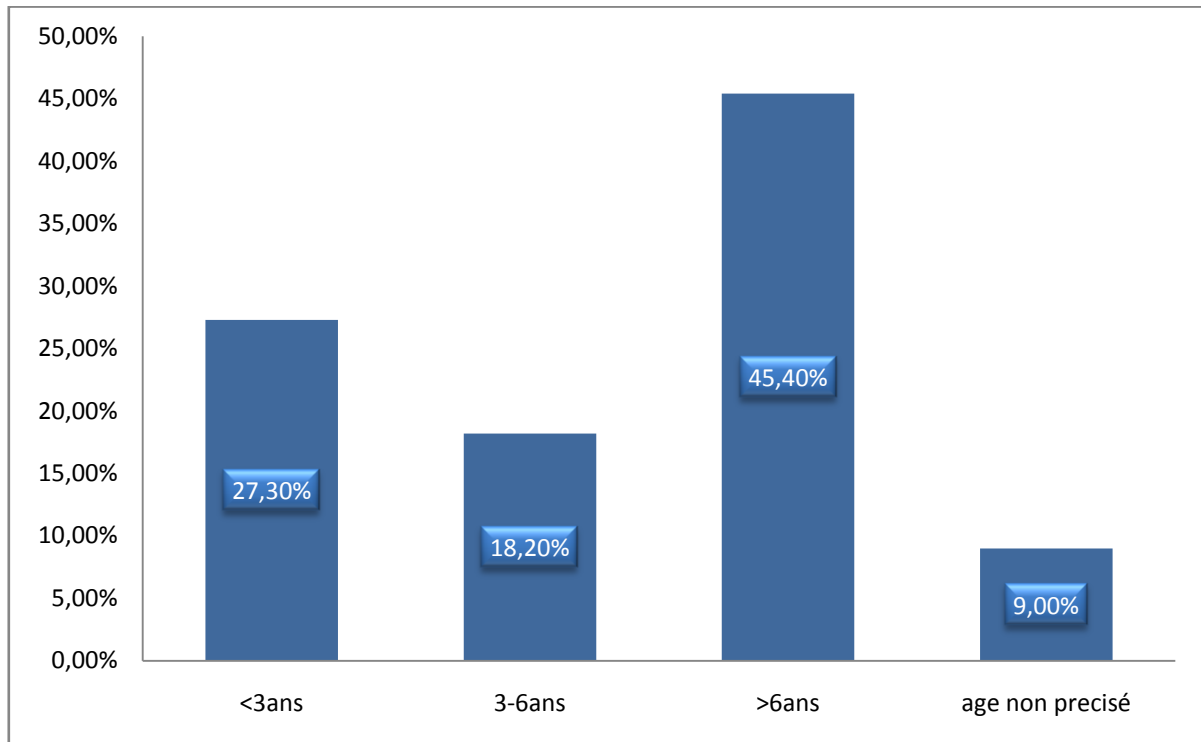
2. Le groupe 2: Sujets atteints d'AS avec une formule chromosomique en mosaïque : (Tableau n 2)

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

Tableau 2 : Groupe 2 : 11 patients atteints d'AS avec caryotype anormal (mosaïque).

Cas	N du dossier	Sexe civil	Age	Renseignement clinique et paraclinique	Caryotype
1	G962	?	2mois	AS	46,Xr(y)/45,X
2	G822	F	54ans	Aménorrhée primaire +dyspareunie. Le morphotype est féminin avec un petit vagin mais présence de petites formations rappellent celles des testicules	46,Xr(y)/46,XY
3	G671	?		Hypospadias + Ectopie testiculaire bilatérale Génitographie montre une cloison vaginale	46,XX/46,XY
4	G648	?	6ans	Hypospadias vulviforme Absence de testicule Chromatine sexuelle négative	46,XY/45,X
5	G617	F	26ans	AS dès la naissance avec morphotype féminin et des menstruations normales, avec des OGE ambigus au stade II ou III de Prader	46,XX/45,X
6	G216	M	3ans	Hypospadias + Scrotum ayant l'aspect de gdes lèvres Cornée brillante +retard staturo-pondérale et psychomoteur	46,XY/45,XY-D/45.XY-F
7	G204	M	24ans	Suspicion de dysgénésie gonadique (impubérisme)	46,XY/46,XX
8	G161	?	1mois	AS	46,XY/45,X
9	A507	F	28ans	Aménorrhée primaire+impubérisme	46,XY/46,XX
10	A377	M	7ans	Hypospadias vulviforme avec ectopie testiculaire bilatérale	46,XY/45,X
11	A346	M	6ans	AS	46,XY/46,XX/47,XXY

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

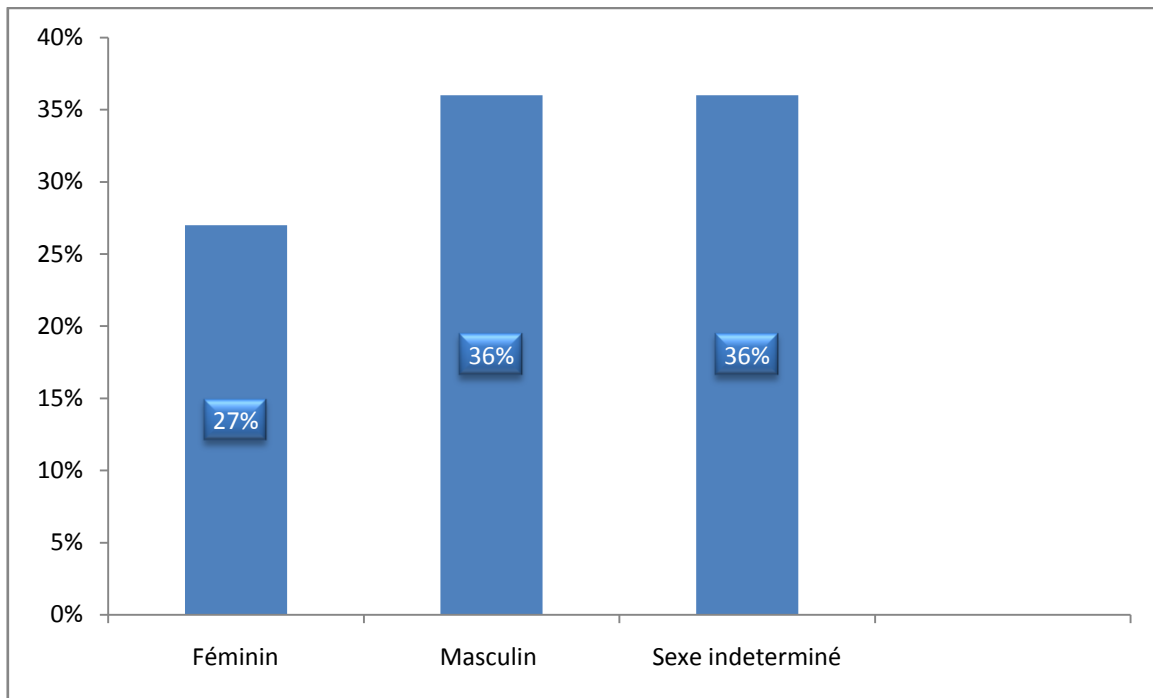


Graphique n 3 : Répartition des patients du groupe 2 en fonction de l'âge.

Nous avons pris l'âge de trois 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 détermination du sexe d'élevage est dépassé.
- ✧ 45,5% ont un âge supérieur à 6ans, relativement élevé surtout vu les complications qui vont en découler.

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



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

L'analyse de ce graphique montre les résultats suivants :

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

Ce qui frappe dans cette répartition est le pourcentage élevé de sujets de sexe indéterminé. Ceci suggère un lien entre la formule chromosomique mosaïque et le degré d'ambigüité sexuelle. L'élucidation 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, surtout que dans ce groupe l'AS est des plus complexes.

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

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

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

Tableau 3 : 18 patients de sexe civil féminin avec sexe génétique conforme
au sexe assigné à la naissance.

Cas	N du dossier	Sexe civil	Age	Renseignement clinique et paraclinique	Caryotype
1	G1113	F	20ans	Aménorrhée primale (suspicion d'une dysgénésie gonadique)	46,XX
2	G929	F	17mois	AS	46,XX
3	G936	F	25ans	Dysgénésie gonadique	46,XX
4	G1003	F	5mois	Fistule vulviforme qui draine les urines et les selles, la fistulographie a mis en évidence un cul de sac rectal mais pas les OGE	46,XX
5	G1004	F	2ans	AS	46,XX
6	G1034	F		AS	46,XX
7	G885	F	12ans	Phénotype masculine+ hypertrophie du clitoris, le bilan hormonal est normal.	46,XX
8	G826	F	3ans	AS	46,XX
9	G365	F	19ans	Hypertrophie clitoridienne	46,XX
10	G152	F	21ans	Aménorrhée primaire, les caractères sexuels II sont bien développés, génitographie montre un vagin de 4cm de profondeur, se terminant en cul de sac. Le bassin est vide d'OG.	46,XX
11	A45	F	24ans	Impubérisme	46,XX
12	A174	F	23ans	Aménorrhée primaire + Absence des seins Echo : pas d'utérus ni d'ovaire droit, l'ovaire ghe est sous forme de bandelettes	46,XX
13	A151	F	18ans	Dysgénésie ovarienne	46,XX
14	A127	F	34ans	Aménorrhée primaire+absence de caractères sexuels II, absence d'utérus, suspicion du Sd de testicule féminisant.	46,XX
15	A452	F	2mois	AS, pas de gonade palpable.	46,XX
16	A464	F	2ans	AS (hypertrophie du clitoris)	46,XX
17	A528	F	2mois1/2	Aménorrhée primaire	46,XX
18	A576	F	1mois	AS, Prader II	46,XX

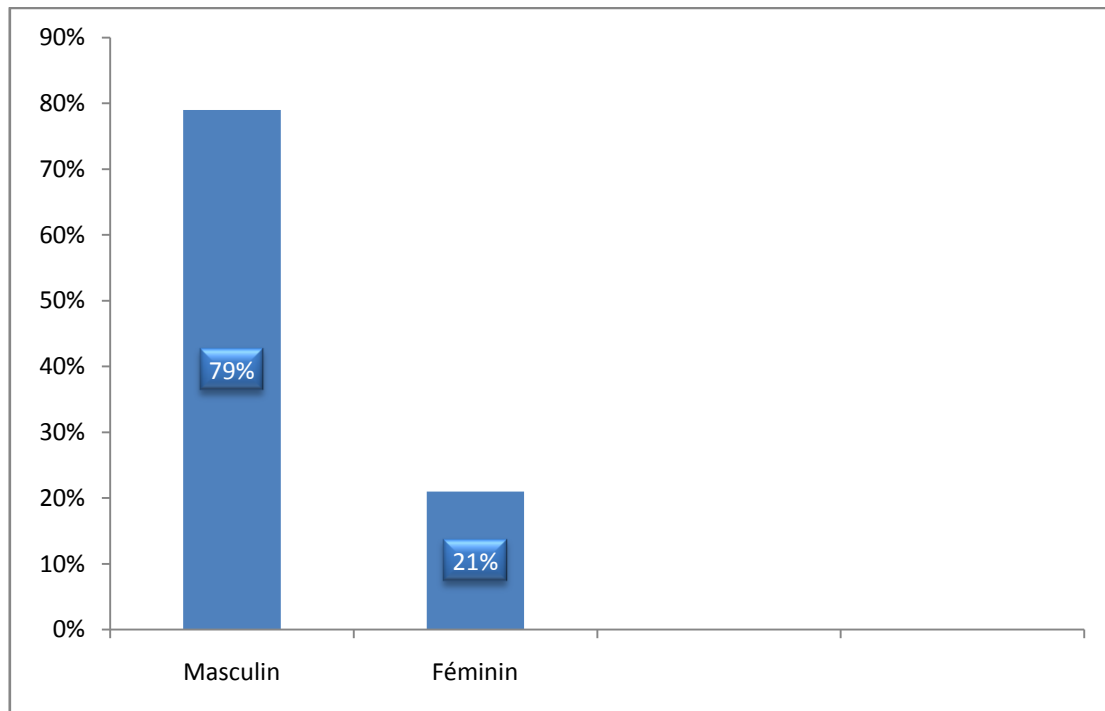
Tableau 4 : 68 patients de sexe civil masculin au sexe génétique conforme
au sexe assigné à la naissance

Cas	N du dossier	Sexe civil	Age	Renseignements cliniques et paracliniques	Caryotype 4
1	G904	M	18mois	AS	46,XY
2	G908	M	3ans	Hypoplasie de tubercule génital avec ectopie testiculaire bilatérale	46,XY
3	G912	M	37ans	Hypospadias vulviforme avec coudure de la verge. Génitographie ne montre pas de dérivés mullériens.	46,XY
4	G919	M	37ans	Hypospadias+micropénis	46,XY
5	G929	M	6ans	AS	46,XY
6	G933	M		AS	46,XY
7	G941	M	9mois	Tubercule génital coudé, testicule droit hypoplasique en position inguinale, testicule ghe absent (évoquant un PHM)	46,XY
8	G946	M	4ans	Hypospadias	46,XY
9	G993	M	1mois	AS	46,XY
10	G979	M	4mois	AS	46,XY
11	G965	M	3ans	AS	46,XY
12	G1002	M	4ans	Hypospadias vulviforme avec ectopie testiculaire bilatérale : Testicule palpable en position inguinale, testicule ghe absent.	46,XY
13	G1020	M	2ans	AS	46,XY
14	G1031	M	10mois	AS	46,XY
15	G1043	M	3mois	AS	46,XY
16	G904	M	18mois	AS	46,XY
17	G841	M	5mois	Hypospadias +malformation du visage	46,XY
18	G837	M	37ans	Caractères sexuels II normaux, ectopie testiculaire bilatérale: Testicule dt palpable en position inguinale, testicule ghe absent	46,XY
19	G832	M	5ans	AS III de Prader, Sd malformatif, méningite récidivante	46,XY
20	G829	M	8ans	AS+cryptorchidie bilatérale et micropénis	46,XY
21	G754	M	21ans	Micropénis+ Anorchydie; retard statural, Sd malformatif	46,XY
22	G761	M	8ans	HV	46,XY
23	G654	M	9ans	Hypospadias postérieur + obésité	46,XY
24	G666	M	3mois	AS	46,XY
25	G632	M	1mois	AS+2 bourses séparées contenant 2 petits testicules. Aspect d'une petite vulve, ou	46,XY

				d'un clitoris avec hypospadias.	
26	G567	M	8ans	Verge coudée+ hypospadias+ ectopie testiculaire bilatérale, Echo :pas d'utérus	46,XY
27	G580	M	4ans	Hypospadias vulviforme	46,XY
28	G548	M	5ans	AS	46,XY
29	G549	M	2mois	Hypospadias vulviforme +verge de 5cm, absence de gonade palpable.	46,XY
30	G492	M	2ans	AS	46,XY
31	G493	M	2ans	AS	46,XY
32	G497	M	11ans	Ectopie testiculaire bilatérale+OGE masculins; lors d'une intervention chirurgicale :découverte d'un ovaire+ trompe	46,XY
33	G405	M	19ans	AS +testicule palpable	46,XY
34	G364	M	2ans	AS+gynécomastie+hypogonadisme	46,XY
35	G345	M	1an	Micropénis+testicules non palpable +nanisme harmonieux.	46,XY
36	G323	M	4ans	Micropénis, hypertrophie des grandes lèvres, absence de gonade palpable.	46,XY
37	G305	M	20ans	AS Chromatine sexuelle positive	46,XY
38	G299	M	20ans	AS	46,XY
39	A48	M	5ans	OGE stade VI Prader (suspicion d'insensibilité aux androgènes).	46,XY
40	A179	M	11ans	Micropénis +hypospadias postérieur vulviforme + ectopie testiculaire bilatérale	46,XY
41	A178	M	10ans	Micropénis	46,XY
42	A172	M	18ans	AS	46,XY
43	A155	M	6ans	AS+ micropénis	46,XY
44	A1	M	17ans	Hypospadias péno-scrotal, coudure du tubercule génital qui mesure 2cm Génitographie : ne détecte pas de structures mullériennes Echo: ne visualise pas d'utérus	46,XY
45	A6	M	16mois	Absence d'OGI découvert lors d'une intervention chirurgicale	46,XY
46	A14	M	5ans	Hypospadias vulviforme, gonades palpables Génitographie :présence d'une cavité vaginale.	46,XY
47	A107	M	5ans	AS	46,XY

48	G487	M	27mois	AS Petite verge + petit testicule	46,XY
49	A5	M	11jours	Ectopie testiculaire bilatérale A l'intervention : Anorchidie bilatérale	46,XY
50	A321	M	4ans	AS	46,XY
51	A329	M	7ans	Suspicon d'HCS	46,XY
52	A330	M	4ans	Hypospadias postérieur	46,XY
53	A344	M	1an	Hypospadias postérieur	46,XY
54	A352	M	7ans	Hypospadias	46,XY
55	A353	M	2mois	Hypospadias postérieur	46,XY
56	A356	M	12ans	Hypospadias postérieur +ectopie testiculaire	46,XY
57	A361	M	32jours	Micropénis+bourse anormalement implantée	46,XY
58	A363	M	18ans	Micropénis +Ectopie testiculaire bilatérale	46,XY
59	A377	M	2ans	AS	46,XY
60	A395	M	2mois	Impubérisme+micropénis+cryptorchidie bilatérale	46,XY
61	A444	M	2jours	AS+stade IV de Prader	46,XY
62	A511	M	11mois	AS	46,XY
63	A518	M	10ans	AS	46,XY
64	A566	M	12ans	Hypospadias postérieur Eversion des bourses Testicules en place	46,XY
65	A587	M	26ans	AS	46,XY
66	A590	M	11ans	Hypospadias postérieur	46,XY
67	A591	M	27mois	Micropénis	46,XY
68	A612	M	11jours	Ectopie testiculaire bilatérale+ micropénis+ défaut de développement des OGE	46,XY

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



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

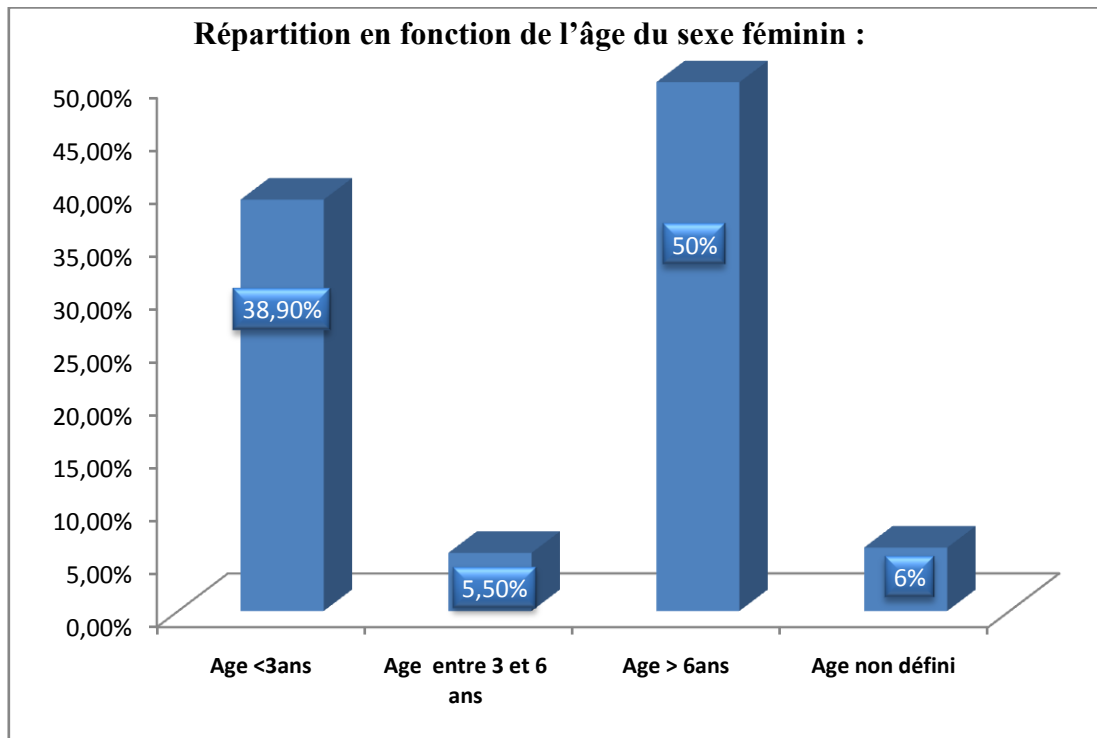
Ce graphique montre un pourcentage de sexe civil féminin de 21%, contre 79% pour le sexe civil masculin. Il démontre ainsi la nette prédominance masculine.

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

3-2 Répartition en fonction de l'âge :

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

3-2-1 Répartition en fonction de l'âge du sexe féminin :



Graphique n° 7 : Répartition en fonction de l'âge du sexe féminin :

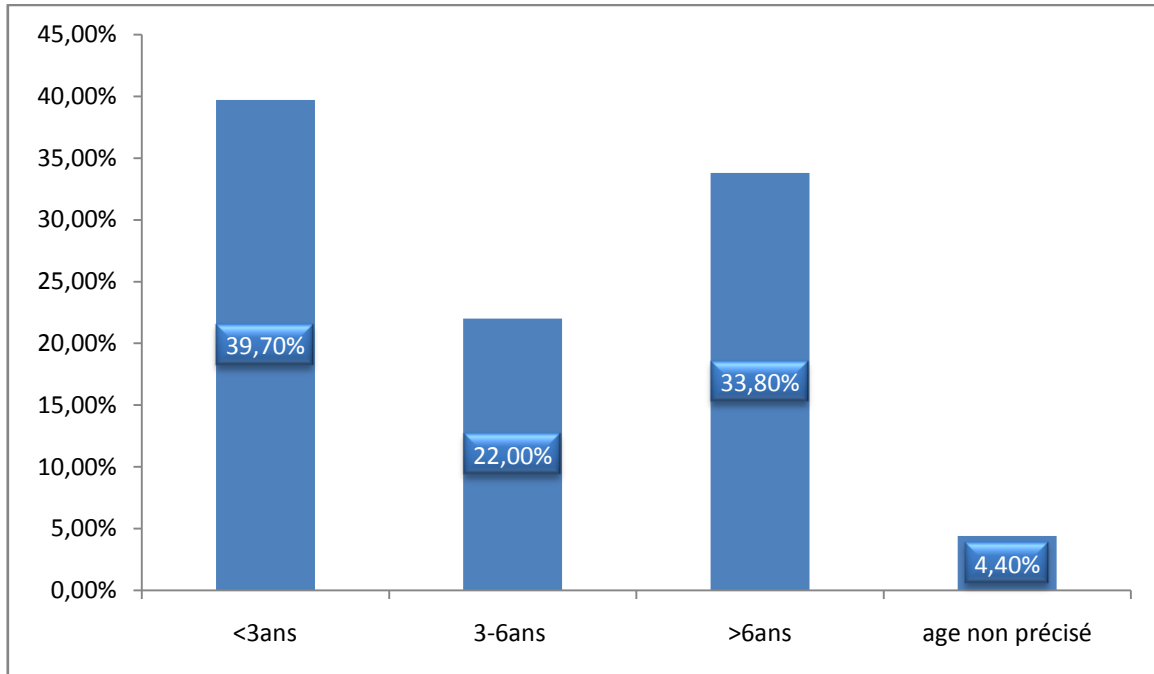
Ce graphique donne les résultats suivants :

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

Dans 5,5% le diagnostic est fait entre 3 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°8 : Répartition en fonction de l'âge des patients de sexe masculin du groupe 3

Les pourcentages d'âge 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 Répartitions en fonction du signe d'appel:

3-3-1 Répartition en fonction du signe d'appel :

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.

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

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

DISCUSSION

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

✧ **Groupe 1** = 23,6%

✧ **Groupe 2** = 8,7%

✧ **Groupe 3** = 67,7%

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

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

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

✧ Si le caryotype est 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 du **groupe 1**.

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

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

Tableau 5 : Etude comparative

	%	sexe	Age (en années)			Signe d'appel le plus fréquent
			<3ans	3-6ans	>6ans	
G 1	23,6%	M= 36,7% F=63,3%	20%	20%	50%	➤ M :Hypospadias 40% ➤ F :Aménorrhée 33%
G 2	8,7%	M=36,4% F=27,3% ?=36,4%	27,3%	18,2%	45,5%	➤ Hypospadias :36,4% ➤ Aménorrhée laire: 18.18% ➤ Ectopie testiculaire
G 3	67,6%	M=79% F=21%	M=39,7% F=38,8%	M=22% F=5,5%	M=33,8% F=50%	M : ➤ Hypospadias =32,6% ➤ Ectopie testiculaire=23,4% ➤ Micropénis=17,2% F : ➤ Aménorrhée laire= 30% ➤ Hypertrophie clitoridienne

G1= Sexe génétique opposé au sexe civil.

G2=Groupe avec formule chromosomique mosaïque.

G3=Caryotype conforme au sexe civil.

1. Etude comparative en fonction du sexe civil :

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

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

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

2. Etude comparative en fonction de l'âge:

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

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

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

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

- ✧ L'hypospadias.
- ✧ L'aménorrhée

Et vient en second lieu :

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

Dans la littérature, l'hypospadias et l'aménorrhée primaire représentent plus de 80% des cas.

4. Etude comparative en fonction du type pathologique :

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

4-1-Groupe 1:

Dans le groupe 1, il y a une légère concentration des étiologies qui entraînent une AS tellement intense qu'elle donne un aspect pratiquement normal des OGE. Ce qui explique l'âge relativement tardif du diagnostic. On cite parmi ces étiologies :

-Insensibilité complète aux androgènes :

On expose le cas (G203) d'une patiente considérée comme étant fille à la naissance puisqu'elle a des OGE de type féminin et sans ambigüité. Elle a été élevée et éduquée comme telle. Ayant atteint l'adolescence, la patiente a un

phénotype féminin mais souffre cependant d'une aménorrhée, et ce n'est qu'à l'âge de 28 ans qu'elle consulte. Un caryotype est effectué et montre un génotype masculin 46,XY. Ainsi un Sd de testicule féminisant a été évoqué et il sera confirmé par des examens complémentaires notamment l'étude des récepteurs cutanés aux androgènes.

-L'hyperplasie congénitales des surrénales (HCS):

C'est le cas (G985) d'un nourrisson de sexe masculin âgé de 5 mois. Il présente une hypertrophie, une déshydratation aigue et une AS. Ce tableau fait suspecter un déficit enzymatique qui est d'ailleurs très fréquent en cas de PHF. Un caryotype a été fait dans ce sens et a révélé effectivement le sexe féminin (46,XX).

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

NB : Nous avons évoqué que devant une AS, il ne faut pas se contenter de l'étude de la chromatine de BARR et qu'il faut toujours compléter l'étude cytogénétique par le caryotype au moins. Le cas (G870) où la chromatine a été négative (M) alors que le caryotype est 46,XX (F), démontre bien cette nécessité.

4-2-Groupe 2 :

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

4-3-Groupe 3:

➤ *Chez le sexe féminin :*

*On cite le cas (A127) : Il s'agit d'un sujet de sexe féminin, âgée de 34 ans, qui présente une aménorrhée. L'examen clinique montre une absence des caractères sexuels secondaires. Les examens complémentaires montrent l'absence de l'utérus. Devant ce tableau, on a suspecté le Sd de testicule féminisant. Seulement le caryotype est féminin 46,XX , ce qui a permis d'écarter ce diagnostic pour évoquer d'autres (notamment les dysgénésies gonadiques).

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

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

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

➤ *Chez le sexe masculin :*

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

On en rapporte :

- ✧ Cas G 567 : Il s'agit d'un patient de sexe masculin, âgé de 8 ans. Il présente un tableau clinique fait d'une verge coudée, d'un hypospadias et d'une ectopie testiculaire bilatérale. L'échographie ne met en évidence aucune anomalie et ne montre pas de structures rappelant un testicule ectopique ou des structures mullériennes. Là aussi, aucun élément orientateur n'est présent; et c'est le caryotype 46,XY qui permet de retenir le sexe masculin.
- ✧ Cas G 323 : Il s'agit d'un nourrisson de sexe civil masculin âgé d'un an. Il présente un micro pénis, une hypertrophie des grandes lèvres et absence des gonades à la palpation. Le caryotype a mis en évidence un génotype masculin 46,XY.

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

CONCLUSION :

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

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

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

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

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

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

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



Conclusion Générale

L'ambigüité sexuelle est un ensemble d'états pathologiques et de gravités variables, qui nécessite une prise en charge multi disciplinaire.

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

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

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

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

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

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

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



Résumés

RESUME

Titre: Ambigüités sexuelles, profil cytogénétique à propos de 127 cas

Mots clés: désordres du développement sexuel, ambigüité sexuelle, pseudohermaphrodisme, hermaphrodisme, déterminisme sexuel.

Auteur : Hani ABOU-SALEH

Rapporteur : Pr. Omar CHOKAIRI

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

Nous avons fait d'abord une revue de la littérature concernant les mécanismes du déterminisme du sexe, et plus particulièrement la place du gène SRY dont le rôle dans la différenciation masculine des gonades est déterminant, nous avons également précisé de 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'ambigüité. En dernier lieu nous avons étudié la conduite à tenir devant ce type de pathologies.

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

- ✧ Dans 23,6% des cas, le caryotype montre un sexe génétique opposé au sexe civil: le caryotype a permis de redresser le diagnostic du sexe.
- ✧ Dans 8,7% des cas nous avons découvert une formule chromosomique mosaïque, 36,4% de nos patients ont un sexe impossible à déterminer.
- ✧ Dans 67,7% des cas le sexe génétique est conforme au sexe civil. L'intérêt du caryotype dans ce groupe est d'être le premier élément orientateur vers la nature réelle du sexe.

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

SUMMARY

Title : Sexual ambiguity, cytogenetic profile concerning 127 cases.

Key words : sexual development disorder – sexual ambiguity- hermaphroditism – pseudohermaphroditisme- sexual determinism

Author: Hani ABOU-SALEH

Reporter: Pr. Omar CHOKAIRI

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

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

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

- ✧ In 23,6% of cases, the karyotype shows a genetic sex opposite to sex civil: The karyotype allowed rectifying the diagnosis of sex.
- ✧ In 8,7% of the cases we have discovered a mosaic chromosomal formula, 36,4% of our patients have a sex impossible to determine.
- ✧ In 67,7% of the genetic sex is consistent with the sex civil. The advantage of the karyotype in this group is to be the first member orientation to the real nature of sex.

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

ملخص

العنوان : الغموض الجنسي , الجانبية المولدة للخلايا , دراسة حول 127 حالة.
الكلمات الأساسية : اضطراب النمو الجنسي, الغموض الجنسي, التخنث الكاذب, التخنث الحقيقي ,
التحديد الجنسي.

الكاتب: هاني أبو صالح

المقرر: الأستاذ عمر شقيري

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

لقد نصبنا اهتمامنا أولا على الدراسة المرجعية للتحديد الحتمي للجنس أساسا من خلال تسليط الضوء على عنصر الوراثة SRY الذي تأكد دوره في عملية التميز الذكوري التي تخضع لها الغدد التناسلية, كذلك دراسة مختلف عناصر الوراثة التي تخضع في تسلسلية التحديد الحتمي للجنس. و تطرقنا كذلك إلى دراسة مختلف العيوب الوراثة المصادفة في الإلتباسات الجنسية, بفضل إسهام البيولوجية الجزئية. في آخر المطاف درسنا المنهج المتبع أمام الإلتباس الجنسي. في الجزء الثاني من هذا العمل, نحلل الخريطة الصبغية ل 127 حالة غموض جنسي مع مناقشة تفاصيل هذه الحالات.

هذه الدراسة مكنتنا من استنباط النتائج التالية:

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

✧ في 8,3% من الحالات تم تشخيص صيغة 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] **Ravel. C, Chantot-bastaraud, J-P.** Siffroi :Aspects moléculaires du déterminisme sexuel régulation génique et pathologie.
- [2] **Bargy F, C. Morel-Bouvattier, S.Beaudoin:** Ambigüités sexuelles ;EMC :Gynécologie ;802-A-30.
- [3] **Jacobs P.A., Ross A.** Structural abnormalities of the Y chromosome in man *Nature* 1966 ; 210 (34) : 352-354
- [4] **Page D.C.** Sex reversal: deletion mapping the male-determining function of the human Y chromosome *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1986 ; 51 (Pt 1) : 229-235
- [5] **Berta P., Hawkins J.R., Sinclair A.H., Taylor A., Griffiths B.L., Goodfellow P.N., Fellous M.** Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor *Nature* 1990 ; 348 : 448-450
- [6] **Sinclair A.H., Berta P., Palmer M.S., Hawkins J.R., Griffiths B.L., Smith M.J. , et al.** A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif *Nature* 1990 ; 346 : 240-244
- [7] **Koopman P., Gubbay J., Vivian N., Goodfellow, Lovell-Badge R.** Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry *Nature* 1991 ; 351 : 117-121
- [8] **Ferguson-Smith M.A.** X-Y chromosomal interchange in the etiology of true hermaphroditism and of XX Klinefelter's syndrome *Lancet* 1966 ; 2 : 475-476

- [9] **McElreavey K., Salas-Cortes L.** X-Y translocations and sex differentiation *Seminars in reproductive Medicine* 2001 ; 19 : 133-139
- [10] **Clarkson M.J., Harley V.R.** Sex with two SOX on: SRY and SOX9 in testis development *Trends Endocrinol Metab* 2002 ; 13 : 106-111
- [11] **McElreavey K., Vilain E., Abbas N., Herskowitz I., Fellous M.** A regulatory cascade hypothesis for mammalian sex determination: SRY represses a negative regulator of male development *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 3368-3372
- [12] **Lawson K.A., Hage W.J.** Clonal analysis of the origin of primordial germ cells in the mouse *Ciba Found Symp* 1994 ; 182 : 68-84
- [13] **McLaren A.** Germ cells and germ cell sex *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1995 ; 350 : 229-233
- [14] **Adams I.R.,Mc Laren A** Sexually dimorphic development of mouse primordial germ cells: switching from oogeno spermatogenesis *Development* 2002;129; 1155-1164
- [15] **Philippe Jay,Goze.C, Soulier.S Et Coll :** Le sexe et le sox. *Médecine/Sciences* 1997,12, 1097-1104
- [16] **Gompel.A, Mowszowicz.I et Poitout.PH:** Pseudohermaphrodisme masculine-EMC, endocrinologie-nutrition 10-033-B-10,1993.8p
- [17] **Battin.J, Colle.M :**Eléments d'embryologie humaine.P:119-126.
- [18] **C.ravel, s.chantaot-bastaraud, J-P. SIFFROI :** Aspects du déterminisme sexuel: régulation génique et pathologie. *Gynécologie obstétrique et fertilité* 32; 584-594, 2004.

- [19] **Poulat.F, Berta.P:** Déterminisme du sexe et chromosome Y. *Anales d'endocrinologie* 1991,52,410-414.
- [20] **Wachtel S.S, Ohno.S, Koo G.C, Boyse E.A :** Possible role for H-Y antigen in the primary determination. *Nature*,1975,235-236.
- [21] **Simpson.E, Chandler.P, Coulmy E et al :** Separation of genetic loci for the H-Y antigen and for testis determination on human Y chromosome. *Nature*,1987;326;876-878.
- [22] **Seboune.E, Leroy.P, Casanova.M, Andre.G, Fellous.M:** Le syndrome des hormones XX : Un modèle d'étude de la détermination génétique du sexe masculine. *Presse médicale*, 13 sep 1986, 15, n 29, pp 1355-1359.
- [23] **Eric.V, Ken Mcelreavey, Ira Herkoswitz, Fellous.M :** La détermination du sexe : faits et nouveaux concepts. *Médecine et science* n9, vol 8 ; nov 92, I-VII
- [24] **Frederic Hamel :** régulation transcriptionnelle du gène SRY humain et porcin par le facteur GATA 4. Mémoire présenté à la faculté de médecine de l'université LAVAL(QUEBEC) dans le cadre du programme de maîtrise biologie cellulaire et moléculaire. Octobre 2004.
- [25] **Sinclar.Ah, Sberta.P, Palmer.Ms, Hawkin.Jr, Griffithd.Bl, Smith.Mj, Foster.Jw, Frishauf.Am, Lovell-Badge.R, Goodfellow.Pn :** A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990;346;240-244.
- [26] **S.G :**du nouveau sur SRY, *médecine/Sciences* 1998;14;977-8

- [27] **Harley.Vr, Lovell-Badge.R, Goodfellow.Pn** : Definition of a consensus DNA binding site for SRY, *Nucleic Acids Res* 1994 ; 22 ; 1500-1501.
- [28] **AFQIR.S**: Le profil cytogénétique de l'ambiguïté sexuelle (étude à propos de 127 cas) Thèse de Médecine n232/2004.
- [29] **Mc El Reavy.K, Vilain.E, Abbas.N, Herskowitz.I, And Fellous.M** : A regulatory cascade hypothesis for mammalian sex determination : SRY represses a negative regulator of male development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90;3368-72.
- [30] **Kutten.f, Dacremont. Mf et Mowszowicz.I**:Anomalies de la différenciation sexuelle. EMC, Endocrinology-Nutrition, 10-033-A-10,2003,26p.
- [31] **Hammes A., Guo J.K., Lutsch G., Leheste J.R., Landrock D., Ziegler U. , et al.** Two splice variants of the Wilms' tumor 1 gene have distinct functions during sex determination and nephron formation *Cell* 2001 ; 106 : 319-329
- [32] **Barbaux S., Niaudet P., Gubler M.C., Grunfeld J.P., Jaubert F., Kutten F. , et al.** Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome *Nat Genet* 1997 ; 17 : 467-470
- [33] **Demmer L., Primack W., Loik V., Brown R., Therville N., McElreavey K.** Frasier syndrome: a cause of focal segmental glomerulosclerosis in a 46,XX female *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 2215-2218

- [34] **Marrakchi.A, Belhaj.L, Boussof.H, Chraïbi.A, Kadiri.A:** Dysgénésies gonadiques pures XX et XY à propos de 15 cas. Ann Endocrinol, 2005 ;66 ;6 : 553-556.
- [35] **Ch.Sultan, J.M Llobaccaro, S.Lumbroso, Ch.Belon, C.Chevalier, A.Terraza, D.Sampaio, H.Mbazogo, R.B.Galifier, R.Dumas :** Ambiguïté sexuelle : Apport de la génétique moléculaire. Arch. Fr. pédiatrie 1993; 50,69-80.
- [36] **Yannick. Blanchard, Bernard. Robaire.** Le mode d'action des androgènes et la 5 α -réductase. Médecine/sciences 1997;13:467-73.
- [37] **Ch.Sultan, J.M Llobaccaro :** Génétique moléculaire des syndromes d'insensibilité aux androgènes. Médecine/sciences 1991; 7;697-704.
- [38] **Barki A, et al.** Syndrome de persistance de canaux de Muller. Prog uro (2010),doi :10.1016/j. purol 2010.01.006
- [39] **Van Kate.G :** Les anomalies d'origine mullerienne chez l'homme et anomalies de la prostate. Prog Urol 2001 ;11/712-28.
- [40] **J.Hugo, S.Ouzouniane, S.Christin-Maitre :** Hormone anti-mullerienne : du gène à la protéine , sa place en clinique. Annales d'Endocrinologie 71 (2010) 83-88.
- [41] **S. Imbeaud, d. Carre-Eussebe, I.boussin, B. Knebelmann, D.guerrier, N.Joss, J-Y Picard :** Biologie moléculaire de l'hormone anti-mullérienne normale et pathologique. Annales d'endocrinologie 1991 ; 52 ; 415-419.

- [42] **N.Josso, J-Y.Picard, S.Imbeaud, N.Diclemente And R.Rey** : Clinical aspects and molecular genetics of the persistent mullerien duct syndrome. *Clinical Endocrinology* 1997; 47 ;137-144.
- [43] **C.Belville, N.Josso And J-Y.Picaed** :Persistence of Mullerian Derivatives in Males, *American Journal of medical genetics (Semin. Med. Genet)* 1999;89; 218-233.
- [44] **Simpson er, mahendroo. Ms means. Gd, kilgore.mw, Hinshell wood. Mm, graham-lorence.s et al** : Aromatase cytochrome P450 , the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocr Rev* 1994;15;342-355.
- [45] **Shozu.M, Akasofu.K, Harada.T, Kuboty.Y** :A new cause of female pseudohermaphroditisme : placental aromatase deficiency. *J. clin Endocrinolo metab* 1991; 72;560-566.
- [46] **J.C.D** : Déficit en aromatase placentaire et pseudohermaphrodisme feminine. *M/S* 1994 ;10 ;342-3.
- [47] **M Kassis, Z Assaf, F Kiffer, J.Ff Magny, M Voyer** :Les pathologies de la détermination et de la différenciation sexuelle : période néonatale. *J. Pédiatr puériculture* 2002; 15;121-6.
- [48] **M.David Boumalaski**: A pratical approach to intersex. *Urol Nurus* 25(1) :11-18,23-24.2005.
- [49] **Bargy.F, Mrel-Bouvattier.C, Beaudoin. S** : Ambigüité sexuelle. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Gynécologie, 802-A-30, 2008.

- [50] **Sultan. Ch, Montaya.F, Paris.F,Lumbroso.S,Belon.C, Galifer.r.B,Dumas.r** : Management of antigous genital in the new born. Oxford text book of Endocrinology,2000.
- [51] **Sersiron D.**Gynécologie Pédiatrique. Edition Masson P.135-154.
- [52] **Bouyed Abdelmoumen** : Apport de la cytogénétique moléculaire au diagnostic des anomalies chromosomiques Ann Biol Clin 2004,62: 629-37.
- [53] <http://www.inrp.fr//Acces/biotic/biomo1/techgen/html/schempcr.htm>.
- [54] **Paperna.T, Gershoni-Baruch.R,Badarneh.K, Kasinetz.L, Hocheberg.Z** : Mutation in hypoplasia in Morrocan Jews. J Clin Endocrinol Metab 2005;90;5463-5.
- [55] **Bhango 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 Endocrinal Metab 2005;90;6303-9.
- [56] **Codner.E, Okuma.C, Inigurz.G, Boril.Ma,Avila.A, Johnson.Mc, et al**: Molecular study of the 3 bêta-hydroxysteroid dehydrogenasw gene type II in patients with hypospadias. J Clin Endocrinol Metab 2004;89; 957-64.
- [57] **Bargy. F, bouvatier.c, et Lefevre.H** : Ambigüité sexuelle.EMC, Pédiatrie, 4-107-B-50,2000
- [58] **Costa-Santos.M, Kater.Ce,Auchus.Rj** : Two prevalent CYP17 mutations and genotype-phenotype correlation in 24 patients with 17-hydroxylase deficency. J Clin Endocrinol Metab 2004;89 49-60.

- [59] **Forest. Mg, de Peretti.e, Campo-Pysaa.a** :Familial case of male pseudohermaphroditisme due to 17-Ketoreductase defect. Ann Endocrinol (Paris) 1979;40;545-6.
- [60] **Ahmed. Sf, Cheng. A, Douvey.l, Hawkins.jr, Martin.h,Rowland.J et al**: Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases as reported androgen insentivity syndrome.
- [61] **Bouvattier.C, Carel.Jc,Lecointre.C, David.A,Sultan.C, Bertrand.Am**: Postnatal changes of T.LH, antFSH in 46,XY infants with mutations in the AR gene. J Clin Endocrinol Metab 2002;87;29-32.
- [62] **Sinnecker.Gh,Hiort.O, Dibbelt.L,Albert.N, Dorr,Hg, Hauss.H et al** : Phenotypic classification of male pseudohermaphrodism due to dteroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. Am J Med Genet 1996;63;233-30.
- [63] **Fishbach Bv, Trout Kl, Lewis J, Luis Ca, Siks M**: WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. Pediatrics 2005;116;984-8.
- [64] **R. Brauner**: Conduite pratique devant une intersexualité. J. pédiqtr Puériculture 2002;15;117-20.
- [65] **Marie-France D'acremont, Kuttent.F, Mowszowicz.I**: Pseudohermaphrodismes masculins et hermaphrodismes vrais : EMC, gynécologie,802-A-25,1996.
- [66] **Nivot.S, Braumer.R, Rappaport.R** : Hermaphrodisme vrai ;approche clinique,biologique,génétique ; et thérapeutique.Méd. infant 1990,n1,pp.23-27.

- [67] **R.Levy,V.Mirlesse,L.Gourand** : Prise en charge des ambigüités sexuelles en médecine fœtale. J. pédiatr. Périculture 2002; 15; 105-9.
- [68] **V.Mirlesse, C.Nihoul-Fekete, J.Mac.Aleese**: Pathologie génitale fœtale. EMC, Pédiatrie, 4-003-B-30,2004.
- [69] **Mc El Reavy.K, Veita.R**: Génétique de la formation des gonades et intersexualité chez l'homme. Ann. Pédiatr 1999; 46;3-14.
- [70] **Costa.Jm, Benachi.A, Gautier.A, Jouannic.Jm, Ernault.O, Dumez.Y**: First-trimester fetal sex determination in maternal serum using real-time PCR. Prenat Diagn 2001;21:1070-4.
- [71] **Y.Morel, V.Tardy, L.Calemard-Michel, L.Guibaud, M.Till, M.G.Forest**: Conduite à tenir devant la découverte d'un état intersexué lors d'une grossesse. J.pédiatr : périculture 2002;15;90-6.
- [72] **BEAUDION.S, DELAAGE.PH, BARGY.F**: Anatomical basis of surgical repair of hypospadias by spongioplastiy Surg Radiol Anat 2000;22;139,41.
- [73] **Bouvathier.C, David .M, Gay.C-L, Bougneres.P, Chatelain.P** : Conduite à tenir devant une anomalie des OGE découverte à la naissance. 2009 Elsevier.
- [74] **F.Sirol** :Aspects psychologiques des ambigüités sexuelles. J. pédiatr puériculture 2002;15;111-6.

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

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان 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 بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفى 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 بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس

كلية الطب والصيدلة بالرباط

سنة : 2011

أطروحة رقم:

الغموض الجنسي

الجانبية المولدة للخلايا، دراسة حول 127 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : هاني غسان أبو صالح

المزداد في: 14 تشرين أول 1981 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الغموض الجنسي – التخنت الكاذب – التخنت الحقيقي –

التحديد الجنسي – اضطراب النمو الجنسي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: العياشي شبراوي

أستاذ في الكيمياء والكيمياء الإحيائية

مشرف

السيد: عمر شقيري

أستاذ في علم الأنسجة والأجنة

السيد: مبارك عبد الحق

أستاذ في جراحة الأطفال

السيدة: نعيمة الحافظي

أستاذة مبرزة في طب الأطفال

أعضاء

{