

**UNIVERSITÉ MOHAMMED V-RABAT**  
**FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT**

**ANNEE : 2016**

**THÈSE N° : 97**

**LE SYNDROME D'INSENSIBILITÉ AUX  
ANDROGÈNES À PROPOS DE DEUX CAS**

**THÈSE**

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

PAR

**Mlle AMINOU SARA**

*Née le 24 Septembre 1990 à Goulmima Errachidia*

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

**MOTS CLES** : Testicule féminisant- syndrome d'insensibilité aux androgènes-  
diagnostic- prise en charge thérapeutique et psychologique

**JURY**

**Mr. M. DEHAYNI**

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

**Mr. J. KOUACH**

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

**Mme. M. BOUJOUAL**

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

**Mr. A. FILALI**

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

**Mr. A. MOUSSAOUI**

Professeur de Chirurgie Plastique  
et Réparatrice

**Mr. R. ABILKASSEM**

Professeur de Pédiatrie

**PRÉSIDENT**

**RAPPORTEUR**

**CO-RAPPORTEUR**

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما

علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

اللَّهُ  
صَدَقَ  
العظيم

سورة البقرة: الآية: 31





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

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

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

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS:**

**Mai et Octobre 1981**

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

**Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

**Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – *Clinique Royale*  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation  
Pr. SETTAF Abdellatif pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima  
Pr. BENS Aid Younes  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

**Janvier, Février et Décembre 1987**

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

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

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

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

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

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**  
Chimie thérapeutique

### **Décembre 1992**

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

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

### **Mars 1994**

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

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI LallaOuafae  
Pr. EL ABBADI Najia

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

Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

**Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

**Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

**Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

**Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan

Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur ERSM**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

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

Gastro-Entérologie  
Neurologie – **Doyen Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale

Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAC Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

**Novembre 2000**

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

Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

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

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### **Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURLARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique

Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. EL MANSARI Omar\*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RACHID Khalid \*  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 Pr. RHOU Hakima  
 Pr. SIAH Samir \*  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

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

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

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

Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

**Janvier 2005**

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

**Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

**Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham

Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

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

Anesthésie Réanimation

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

Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab

Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

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

Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ezzohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. AZENDOUR Hicham\*  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid

Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique

Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMIHachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. ZOUHAIR Said\*

Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Microbiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie  
Microbiologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZYANE Taoufik\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

### **Mai 2012**

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

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

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSNGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation

Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**

## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le  
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



# *Dédicaces*



*A Allah  
Tout puissant  
Qui m'a inspiré  
Qui m'a guidé dans le bon chemin  
Je vous dois ce que je suis devenu  
Louanges et remerciements  
Pour votre clémence et miséricorde*

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...  
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le  
respect et la reconnaissance...  
Aussi, c'est tout simplement que*

*Je dédie cette thèse à.....*

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

*A ma chère maman Mme Aicha Berri*

**Tu nous as toujours entouré de tout l'amour qu'une mère peut donner à ses enfants. Tu as su être pour nous un exemple d'humilité et de courage. Merci maman de ta présence, si précieuse, au cours de ces derniers mois, difficiles. Que ce travail soit l'expression de mon attachement et de ma reconnaissance éternels.**

*A mon cher père Mrs Ali Aminou*

**Que de sacrifices ! Tu as su t'oublier pour que tous tes enfants puissent avoir les moyens de se réaliser. Je n'oublierai jamais tes précieux conseils grâce auxquels je suis arrivé à ce niveau aujourd'hui. Papa, malgré tes déplacements, tu es toujours disponible pour moi. Merci pour ce que je suis devenu.**

*A mon grand et unique Frère Youssef Aminou*

**Plus qu'un grand frère, tu es pour moi un petit père. Tes conseils, ton soutien tant moral que matériel ne m'ont jamais fait défaut. Que ce travail soit l'expression de ma reconnaissance.**



*A mes très chères sœurs Oumaima Aminou et Hanane Aminou.*

**La plus grande richesse d'une famille est l'union de ses membres : restons vrais et solidaires. Que ce modeste travail soit pour vous le sceau de mon attachement fraternel.**

*A mes grands-parents*

**Merci de votre présence, merci d'avoir fait le déplacement. Vous me faites un immense plaisir. J'ai beaucoup d'amour et de respect pour vous. Vous me manquez.**

*A toute ma famille Aminou et Berri de loin ou de près.* **Merci pour vos conseils et vos encouragements. Soyez rassurés de mon profond respect et de mon affection.**

*A mon amie Hind Echela*

**Tu m'as toujours soutenu, j'ai beaucoup d'affection pour toi. Je te remercie de tout coeur, pour ton soutien et ta patience. Saches toute l'admiration et l'amour que je te porte.**

*A mon amie Salma Amor*

**J'ai beaucoup d'amour pour toi, Je te remercie pour ta solide présence, ton chaleureux soutien moral, pour tes conseils, ta confiance et la bienveillance dont tu a fait preuve à mon égard.**

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



# *Remerciements*



*A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE*

*Monsieur le professeur Colonel Major DEHAYNI Mohamed*

*Professeur de Gynécologie-Obstétrique*

**Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Votre culture, votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.**

**Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.**



*A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE*  
*Monsieur le professeur Lt-Colonel El KOUACH Jaouad*  
*Professeur de Gynécologie-Obstétrique*

**Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger notre travail.**

**Vous nous avez consacré votre temps précieux et votre aimable sollicitude sans réserve. Vos conseils et vos orientations nous ont été très précieux, nous espérons être digne de votre confiance.**

**Que votre compétence, votre sérieux, votre rigueur au travail, votre sens critique et vos nobles qualités humaines soient pour nous le meilleur exemple à suivre.**

**Veillez trouver, cher Maître, dans ce travail l'expression de nos vifs remerciements et de notre estime.**



*A MON MAITRE ET CO-RAPPORTEUR DE THESE*

*Madame le professeur BOUJOUAL Majdouline*

*Professeur de Gynécologie-Obstétrique*

**Vous nous avez fait le grand honneur et le plaisir d'être le co-rapporteur de notre travail.**

**Vous nous 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 NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*

*Monsieur le professeur FILALI Abida*

*Professeur de Gynécologie-Obstétrique*

**Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.**

**Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre sens professionnel et de votre simplicité exemplaire.**

**Nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude pour la bienveillance et la simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis.**

**Veillez accepter, chère Maître, dans de travail l'assurance de notre grande estime et notre profond respect.**



*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*

*Monsieur le professeur Lt-Colonel ABILKASSEM Rachid*

*Professeur de Pédiatrie*

**Nous sommes très touchés et reconnaissants de la gentillesse avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Nous avons bénéficié au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis.**

**Votre disponibilité, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence. Vous nous faite l'honneur de juger ce modeste travail.**

**Veillez trouver, chère maître, dans ce travail l'expression de notre reconnaissance et notre très haute considération.**



*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*  
*Monsieur le professeur Lt-Colonel MOUSSAOUI Abdeslam*  
*Professeur de Chirurgie Plastique et Réparatrice*

**C'est pour nous un grand plaisir et un honneur de vous voir siéger  
dans notre jury de thèse.**

**Votre gentillesse, vos larges compétences, votre dynamisme et votre  
rigueur scientifique nous ont marqués et font de vous un des juges  
que nous avons souhaités pour ce travail.**

**Veillez accepter cher maître, l'expression de notre admiration  
et de nos sincères remerciements.**



# SOMMAIRE

<b>I) INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>II) MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>4</b>
II-1) OBSERVATION N°1 .....	5
II-2) OBSERVATION N°2 .....	10
II-3) RESULTATS .....	15
<b>III) DISCUSSION :</b> .....	<b>17</b>
III-1) DEFINITION .....	18
<b>III-2) EPIDEMIOLOGIE</b> .....	<b>18</b>
2-1) Prévalence .....	18
2-2) Facteurs de risque .....	18
2-2-1) Causes héréditaires .....	18
2-2-2) Causes environnementales .....	19
2-3) Mortalité-Morbidité .....	19
<b>III-3) HISTORIQUE</b> .....	<b>20</b>
3-1) De l'antiquité au moyen âge : .....	20
3-1-1) Depuis le panthéon gréco-latin .....	20
3-1-2) Dans la civilisation arabo-musulmane .....	21
3-2) A partir du XVI ème siècle et de la renaissance .....	21
<b>III-4) PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSENSIBILITE AUX</b> <b>ANDROGENES</b> .....	<b>23</b>
4-1) Physiopathologie de la différenciation sexuelle .....	23
4-1-1) Définition de la différenciation sexuelle. ....	23

4-1-2) Différenciation sexuelle masculine .....	24
a) Testicules .....	24
b) Organes génitaux internes .....	25
c) Organes génitaux externes.....	25
4-1-3) Différenciation sexuelle féminine .....	26
a) Ovaires.....	26
b) Organes génitaux internes .....	27
c) Organes génitaux externes.....	28
4-1-4) Facteurs de la différenciation sexuelle .....	29
a) Facteurs génétiques .....	29
b) Facteurs hormonaux .....	32
4-2) Physiopathologie de l'insensibilité aux androgènes.....	36
4-2-1) Androgènes.....	36
4-2-2) Récepteur aux androgènes.....	37
a) Définition.....	37
b) Gène codant pour le récepteur aux androgènes.....	37
c) Structure du récepteur aux androgènes.....	38
4-2-3) Mécanisme d'action des androgènes .....	41
4-2-4) Physiopathologie de l'insensibilité aux androgènes .....	42
III-5) DIAGNOSTIC POSITIF :.....	43
5-1) Diagnostic clinique .....	43
5-1-1) Syndrome d'insensibilité complète aux androgènes. ....	43
5-1-2) Syndrome d'insensibilité partielle aux androgènes.....	46
5-1-3) Syndrome d'insensibilité légère ou douce aux androgènes .....	48

5-2) Diagnostic biologique.....	48
5-3) Diagnostic radiologique .....	50
5-3-1) Echographie.....	50
5-3-2) Tomodensitométrie (TDM) .....	53
5-3-3) Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	54
5-3-4) Cœlioscopie diagnostique.....	56
5-4) Diagnostic génétique et conseil génétique .....	57
5-5) Diagnostic histologique .....	60
5-5-1) Testicules du AIS .....	60
5-5-2) Transformation bénigne des testicules du AIS.....	62
5-5-3) Transformation maligne des testicules du AIS.....	62
<b>III-6) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .....</b>	<b>64</b>
<b>III-7) EVOLUTION-COMPLICATIONS.....</b>	<b>67</b>
7-1) Risque tumoral .....	67
7-1-1) Risque de dégénérescence maligne .....	67
7-1-2) Risque de tumeurs bénignes .....	68
7-1-3) Risque de cancer du sein .....	68
7-2) Retentissement psychosocial.....	68
<b>III-8) PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....</b>	<b>70</b>
8-1) Buts.....	70
8-2) Moyens .....	71
8-2-1) Traitement médical .....	71
a) Traitement hormonal substitutif à base d'œstroprogestatifs .....	71
b) Traitement hormonal substitutif à base d'androgènes .....	71

8-2-2) Traitement chirurgical .....	73
a) Conduite à tenir vis-à-vis des gonades .....	73
b) Conduite à tenir vis-à-vis des organes génitaux externes .....	74
8-3) Indications .....	76
8-3-1) Syndrome d'insensibilité complète aux androgènes .....	76
8-3-2) Syndrome d'insensibilité partielle aux androgènes .....	79
<b>III-9) PRISE EN CHARGE PSYCHOLOGIQUE .....</b>	<b>80</b>
<b>III-10) CHOIX DU SEXE .....</b>	<b>84</b>
<b>III-11) PRISE EN CHARGE JURIDIQUE .....</b>	<b>86</b>
<b>III-12) SURVEILLANCE .....</b>	<b>88</b>
<b>IV) CONCLUSION .....</b>	<b>90</b>
<b>V) RESUMES .....</b>	<b>93</b>
<b>VI) BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>97</b>

# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Morphotype féminin. ....	5
<b>Figure 2</b> : Développement des seins au stade III alors que la pilosité axillaire est absente A0. ....	6
<b>Figure 3</b> : Organes génitaux externes de type féminin. ....	6
<b>Figure 4</b> : IRM pelvienne en coupe coronale (A) et axiale (B) : montrant deux formations oblongues (flèches noires) bilatérales de 44mm de grand axe, tissulaires en discret hypersignal T2 de siège rétro-péritonéal et iliaque externe renfermant des formations kystiques polaires inférieures de 17 mm de grand axe (flèche blanche). ....	7
<b>Figure 5</b> : Gonadectomie par laparotomie. ....	8
<b>Figure 6</b> : Aspect macroscopique de la pièce opératoire montrant deux masses oblongues, renfermant sur leurs pôles inférieurs des formations kystiques. ....	9
<b>Figure 7</b> : A) Aspect histologique (H&Ex100) de la pièce opératoire montrant un parenchyme testiculaire d'architecture lobulée, fait de tubes séminifères d'aspect atrophique. B) Aspect histologique (H&Ex400) de la pièce opératoire montrant des tubes séminifères bordés de cellules de Sertoli, sans signes évident de spermatogenèse, l'interstitium est fibreux comportant de rares amas de cellules de Leydig . ....	9
<b>Figure 8</b> : A. Absence de la pilosité axillaire. B. Développement des seins au stade 4 alors que la pilosité pubienne est absente A0. ....	10
<b>Figure 9</b> : Développement des seins au stade 4 alors que la pilosité pubienne est absente A0. ....	11
<b>Figure 10</b> : Organes génitaux externes de type féminin. ....	12
<b>Figure 11</b> : Aspect macroscopique de la pièce opératoire. A la coupe : la masse présente un nodule polaire supérieur avec ébauche de la trompe de Fallope à la périphérie ont été retrouvés (flèche).....	13
<b>Figure 12</b> : A) Aspect microscopique (H&Ex400) de la gonade atrophiée composée principalement de tubules ; de cellules de Sertoli, avec absence de cellules germinales, et présence de cellules interstitielles de Leydig. B) Aspect immuno histochimique à l'Inhibine Bx400 montrant des cellules de Sertoli et des cellules de Leydig immunoréactives . C) Aspect immuno histochimique au Melan Ax100 montrant des cellules de Sertoli et des cellules de Leydig intensivement immunoréactives.....	14

<b>Figure 13</b> : Hermaphrodites. ....	20
<b>Figure 14</b> : A. Coupe transversale de testicule à la 8ème semaine du développement embryonnaire. B. Représentation schématique du testicule et des canaux génitaux au cours du 4e mois. ....	24
<b>figure 15</b> : A. Schéma des voies génitales masculines au 4ème mois du développement embryonnaire., B. Voies génitales après la migration du testicule, le schéma à droite montre l'appareil génital masculin évolué.....	25
<b>Figure 16</b> : Développement des OGE chez l'homme.....	26
<b>Figure 17</b> : A. Coupe transversale d'ovaire à la 7ème semaine du développement., B. Schéma de l'ovaire et des canaux génitaux au 5ème mois du développement embryonnaire montrant l'ovogonie entourée de cellules folliculaires.....	27
<b>Figure 18</b> : A. Schéma des voies génitales féminines à la fin du deuxième mois du développement embryonnaire avec présence du canal de Wolff . B. Voies génitales après la descente de l'ovaire, le schéma à droite représente les organes génitaux féminins évolués.... .....	28
<b>Figure 19</b> : Schéma montrant le développement des OGE chez la femme. ....	29
<b>Figure 20</b> : Schéma montrant la localisation du gène SRY sur le chromosome Y. ....	30
<b>Figure 21</b> : Schéma montrant les différents gènes impliqués dans le processus de différenciation sexuelle. ....	31
<b>Figure 22</b> : Arbre décisionnel montrant les différentes étapes de la différenciation sexuelle.	35
<b>Figure 23</b> : Régulation physiologique de l'axe gonadotrope mâle.....	36
<b>Figure 24</b> : Organisation génomique du gène du récepteur des androgènes humain localisé sur le bras long du chromosome X (locus: Xq11-q12 et la structure des domaines fonctionnels de la protéine de récepteur aux androgènes. ....	37
<b>Figure 25</b> : Alignement de la séquence du domaine de liaison d'ADN du récepteur aux androgènes (AR), du récepteur de la progestérone (PR), du récepteur des minéralocorticoïdes (MR), et du récepteur des glucocorticoïdes (GR). ....	38
<b>Figure 26</b> : Haut : Structure cristalline de l'AR DBD complexé avec son élément de réponse hormonale, Bas : Représentation de bande dessinée de l'AR DBD. ....	39
<b>Figure 27</b> : Structure cristalline du domaine de liaison de ligand AR (LBD).....	40
<b>Figure 28</b> : Mécanisme d'action des androgènes. ....	41

<b>Figure 29</b> : Aspect clinique du phénotype féminin. ....	44
<b>Figure 30</b> : Organes génitaux externes de type féminin avec absence de pilosité pubienne. ...	45
<b>Figure 31</b> : Organes génitaux externes avec hypertrophie du clitoris. ....	45
<b>Figure 32: Organes génitaux externes ambigus.....</b>	<b>46</b>
<b>Figure 33</b> : Morphotype masculin. ....	47
<b>Figure 34</b> : Organes génitaux externes de type masculin avec un micro pénis. ....	47
<b>Figure 35</b> : A. Gynécomastie en vue antérieure. , B. Gynécomastie en vue de profil .....	48
<b>Figure 36</b> : Echographie pelvienne : coupes transversales passant par la loge utérine montrant l'absence d'utérus (a) et objectivant des formations inguinales droite (b) et gauche (c).....	52
<b>Figure 37</b> : Séminome. a ). Echographique scrotale en coupe longitudinale du testicule droit montrant une masse homogène diffuse avec multiples microlithiases associée à un hydrocèle. , b). Doppler couleur montrant une hypervascularisation testiculaire .....	53
<b>Figure 38</b> : TDM pelvienne en coupe axiale passant par la région utérine objectivant deux formations inguinales confirmant l'absence d'utérus et d'ovaires et la présence de formations testiculaires inguinales. ....	54
<b>Figure39</b> : IRM pelvienne en coupe coronale en T1., A. Testicules inguinaux bilatéraux (flèche). , B. Absence de l'utérus, trompes utérines, des ovaires (1-vessie, 2-rectum).....	55
<b>Figure 40</b> : IRM pelvienne en coupe axiale en T1. , A. Testicules inguinaux bilatéraux (flèche). B. Absence de l'utérus, du col utérin (1-muscle droit de l'abdomen, 2- la vessie, 3- rectum, 4- sacrum).....	55
<b>Figure 41</b> : IRM pelvienne en coupe axiale en T2., A. Testicules inguinaux bilatéraux (flèche)., B. Absence de l'utérus, du col utérin (1-muscle droit de l'abdomen, 2- la vessie, 3- rectum, 4- sacrum).....	56
<b>Figure 42</b> : Image coelioscopique de testicules ectopiques en intra-abdominal. ....	57
<b>Figure 43</b> : Image coelioscopique objectivant un vagin borgne, sans utérus ni annexes. ....	43
<b>Figure 44</b> : Caryotype montrant un génotype 46,XY.....	58
<b>Figure 45</b> : Différents aspects histopathologiques du testicule dans le syndrome d'insensibilité aux androgènes, coloration à l'hématoxyline et l'éosine (H & E). (a) Stroma œdémateux (ES); (b) Stroma fibreux (FS); (c) Stroma similaire à celui de l'ovaire; (d) Dilatation des vaisseaux lymphatiques; (e) Nodule hamartomateux (HN); (f) Atrophie fibrotique des tubes séminifères (flèche); (g) Hyperplasie des cellules de Leydig (LCH); (h) Changements en éosinophiles granulaires	

dans le cytoplasme de la cellule de Sertoli (flèche); (i) Aspect nodulaire de cellules de Sertoli avec dépôt hyalin central; (j) Aspect nodulaire de cellules de Sertoli sans dépôt hyalin; (k) Lumière sporadiques; (l) Cellules germinales multinucléée (flèche). .....61

**Figure 46 :** Aspect histologique du séminome. (A) (H&E x 400). Les cellules tumorales sont regroupées dans des nids bien définis et séparées par des lymphocytes brins fibreux. Les cellules tumorales arrondies ont un cytoplasme éosinophile clair, et un grand noyau central, arrondi ou aplati qui contient une ou quelques nucléoles. Présence de calcifications. (B-D) × 400. Aspect immunohistochimique du séminome, les cellules tumorales sont positives pour la phosphatase alcaline placentaire (B) et CD117 (C), mais négatives pour la cytokeratine (D). ..... 63

**Figure 47 :** Arbre décisionnel de la prise en charge médicale des patients atteints de CAIS...78

**Figure 48 :** Arbre décisionnel montrant les principes de prise en charge psychologique de l'enfant atteint du AIS. ....82

**Figure 49:** Arbre décisionnel montrant les principes de prise en charge psychologique des parents. ....83

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1 :</b> Résumé des données cliniques, paracliniques, et thérapeutiques de nos patientes. ....	<b>15</b>
<b>Tableau 2 :</b> Différentes hormones impliquées dans le processus de différenciation sexuelle. ....	<b>34</b>
<b>Tableau 3 :</b> Tableau récapitulatif des dosages biologiques pour CAIS et PAIS.....	<b>49</b>
<b>Tableau 4 :</b> Mutations les plus fréquentes au niveau du gène du récepteur aux androgènes associées à des phénotypes variables. ....	<b>59</b>
<b>Tableau 5 :</b> Tableau récapitulatif des diagnostics différentiels du AIS. ....	<b>66</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AIS</b>	: Syndrome d'insensibilité aux androgènes.
<b>AFP</b>	: Alpha-fœtoprotéine.
<b>AR</b>	: Récepteur aux androgènes.
<b>ARE</b>	: Élément de réponse aux androgènes.
<b>AMH</b>	: Hormone anti-müllérienne.
<b>CAIS</b>	: Syndrome d'Insensibilité Complète aux Androgènes.
<b>CSS</b>	: Caractères Sexuels Secondaires.
<b>DMO</b>	: Densité Minérale Osseuse.
<b>DSD</b>	: Disorders of Sexual Development.
<b>DEXA</b>	: Absorptiométrie biphotonique à rayons X.
<b>DBD</b>	: Domaine de liaison à l'ADN.
<b>DHT</b>	: Dihydrotestostérone.
<b>FSH</b>	: Hormone folliculo-stimulante .
<b>HSP</b>	: Protéines du choc thermique.
<b>HCG</b>	: Hormone Chorionique Gonadotrope.
<b>LH</b>	: Hormone Lutéinisante.
<b>LBD</b>	: Domaine de liaison du ligand.
<b>LDH</b>	: Lactates déshydrogénases.
<b>MBC</b>	: Male breast cancer.
<b>NTD</b>	: Domaine N-Terminal.
<b>OGE</b>	: Organes Génitaux Externes.
<b>PAIS</b>	: Syndrome d'Insensibilité Partielle aux Androgènes.
<b>SRY</b>	: Sex-determining Region of Y chromosome.
<b>SHGB</b>	: Sex Hormone Binding Globulin.
<b>SOPK</b>	: Syndrome des Ovaires Polykystiques.
<b>TDF</b>	: Testis Determining Factor.
<b>TeBG</b>	: Testostérone Binding Globulin.
<b>T</b>	: Testostérone.

# **I-INTRODUCTION**

Le Syndrome d'insensibilité aux androgènes, est un trouble du développement sexuel, anciennement connu sous le nom du Syndrome de féminisation testiculaire. En effet, il s'agit d'une maladie rare, dont la prévalence est estimée entre 1 /90.000 à 1/100.000 naissances.

Le Syndrome d'insensibilité aux androgènes (AIS) est une maladie génétique à transmission récessive liée à l'X, provoquée par une anomalie du gène du récepteur aux androgènes (Xq11-q12) [1], ayant un polymorphisme génique, biochimique et anatomo-clinique très varié.

Il atteint un homme génétiquement XY, porteur de diverses anomalies du chromosome X, lui procurant des caractéristiques physiques féminines ou même un phénotype féminin complet avec des testicules en position ectopiques [2].

Il est dû à une résistance complète ou partielle des tissus cibles aux androgènes en rapport avec un dysfonctionnement du récepteur aux androgènes [3], empêchant le développement physique et sexuel masculin normal des individus XY et un défaut de masculinisation des organes génitaux survenant durant la période de différenciation sexuelle embryonnaire.

Le diagnostic est souvent posé après la puberté, à l'occasion d'une aménorrhée primaire, une stérilité, un syndrome tumoral ou encore une discordance des caractères sexuels avec le sexe assigné. Rarement, le diagnostic est établi à la naissance devant une ambiguïté sexuelle, ou en pré-pubertaire lors de l'exploration d'une tuméfaction ou hernie inguinale. Exceptionnellement suspecté ou décrits en anténatal [4].

Sur le plan clinique on distingue la forme complète la plus fréquente et la forme incomplète, cette dernière présente une hétérogénéité phénotypique allant d'un phénotype féminin vers une virilisation intense avec des organes génitaux externes ambigus.

L'imagerie joue un rôle important dans le diagnostic, elle confirme l'absence de toute structure utérine ou ovarienne et met en évidence les testicules en situation variable.

Les individus atteints du Syndrome d'insensibilité aux androgènes ont des taux de testostérone dans la zone masculine normale ou élevée. De même, l'activité des estrogènes est augmentée.

L'étude génétique met en évidence une formule chromosomique compatible avec un caryotype masculin 46XY, et recherche la mutation causale par séquençage du gène du récepteur aux androgènes.

Le Syndrome d'insensibilité aux androgènes pose plusieurs difficultés de prise en charge :

- Un problème de difficulté diagnostique en raison de sa variabilité anatomo-clinique. En effet, les données cliniques, biologiques et radiologiques permettent de suspecter le diagnostic. Alors que seule la génétique médicale permet de faire le diagnostic définitif.

- Un problème de difficulté d'assigner le sexe; surtout dans sa forme incomplète et qui doit être prise en compte dans la prise en charge médico-chirurgicale.

- Un problème lié au risque évolutif de transformation maligne des gonades nécessitant une gonadectomie prophylactique.

- Et aux difficultés de prise en charge psychosociales et juridiques, d'où l'intérêt du diagnostic précoce afin de choisir le sexe d'élevage, planifier une gonadectomie, et démarrer une hormonothérapie substitutive permettant le développement des caractères sexuelles et évitant les complications à l'âge adulte.

Nous rapportons deux nouveaux cas du Syndrome d'insensibilité aux androgènes colligés au service de gynécologie obstétrique à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIV) de Rabat. Nous étudierons à travers l'analyse des observations et les données de littérature actualisée ses caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques, et évolutives en insistant sur les différentes difficultés que pose cette pathologie.

# **II-MATERIELS ET METHODES**

## II-1) OBSERVATION N°1 :

O.K. est une jeune fille de 17 ans, issue d'un mariage non consanguin, troisième d'une fratrie de quatre. Sans ATCD familial d'aménorrhée primaire; ayant bénéficié à l'âge de 5 ans d'une biopsie de tuméfaction inguinale droite dont l'examen histologique a objectivé un testicule immature. Le diagnostic de testicule féminisant a été posé et le médecin traitant a expliqué à la famille la nécessité d'un suivi dans un centre spécialisé mais la famille a démenti les propos énoncés par l'équipe médicale. Vers l'âge de 12 ans, un développement normal des seins est apparu avec un morphotype féminin harmonieux. Toutefois, une aménorrhée primaire a été le motif de sa consultation à l'unité de gynécologie-obstétrique. L'examen clinique a retrouvé une patiente en bon état général, de phénotype féminin (**Figure 1**) qui pesait 50 kg pour 1,74 mètre, soit un indice de masse corporelle à 17,30 kg/ m<sup>2</sup>. Le développement mammaire était au stade III de Tanner (**Figure 2**), alors que la pilosité pubienne était au stade I faite d'un fin duvet et une pilosité axillaire absente A0.

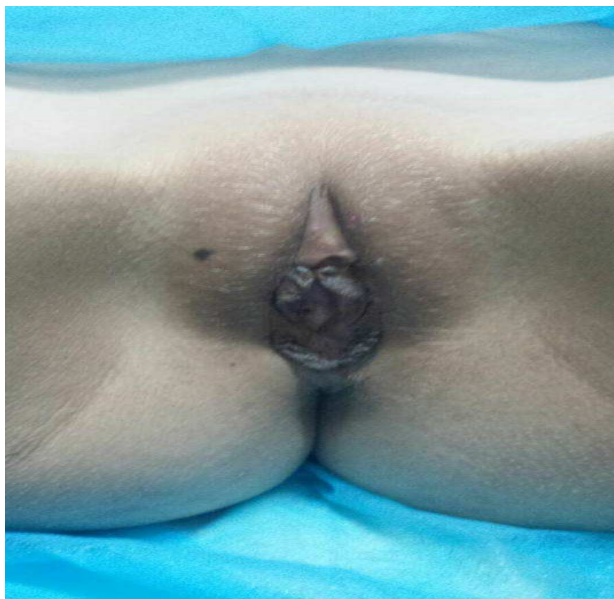


**Figure 1:** Morphotype féminin.



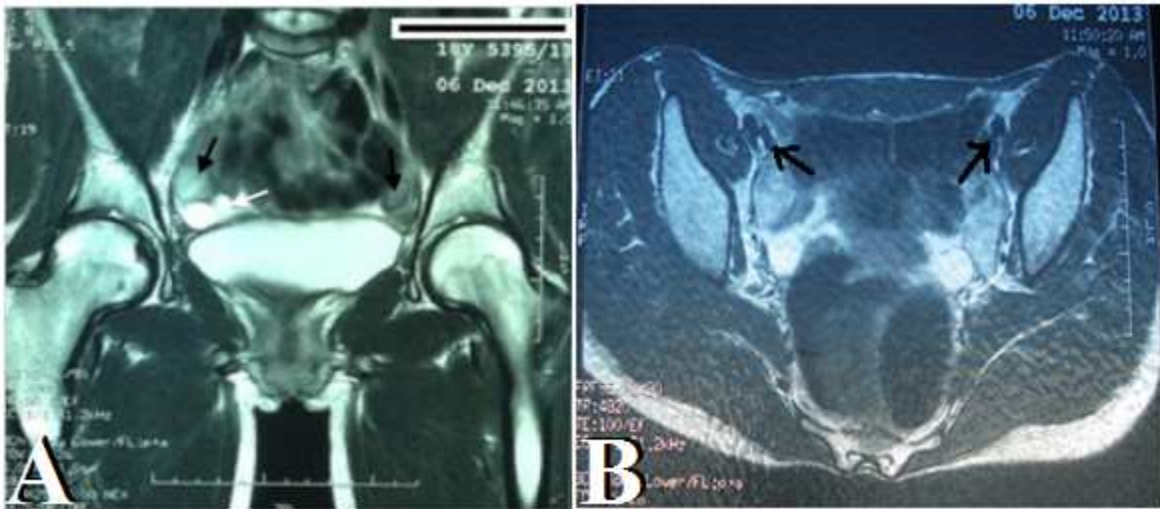
**Figure 2 :** Développement des seins au stade III alors que la pilosité axillaire est absente A0.

Il n'y avait pas de masses palpables au niveau inguinal. Par ailleurs, les organes génitaux externes étaient typiquement féminins avec présence des grandes et petites lèvres, sans clitoromégalie, ni fusion postérieure des grandes lèvres ni de gonades palpables au niveau des lèvres (**Figure 3**). Les orifices urétral et vaginal ont été bien identifiés. Alors que le vagin faisait 8 cm de profondeur, et était d'aspect borgne à la vaginoscopie. Au toucher rectal, l'utérus n'était pas palpable.



**Figure 3 :** Organes génitaux externes de type féminin.

L'échographie pelvienne a montré l'absence de l'utérus et des ovaires. Alors que l'IRM pelvienne a objectivé la présence de deux formations oblongues bilatérales de 44 mm de grand axe, tissulaires en discret hypersignal T2 de siège rétro-péritonéal en regard des vaisseaux iliaques externes, bilatérales et associées à des formations kystiques pôlares inférieures de 17 mm de grand axe (**Figure 4**).



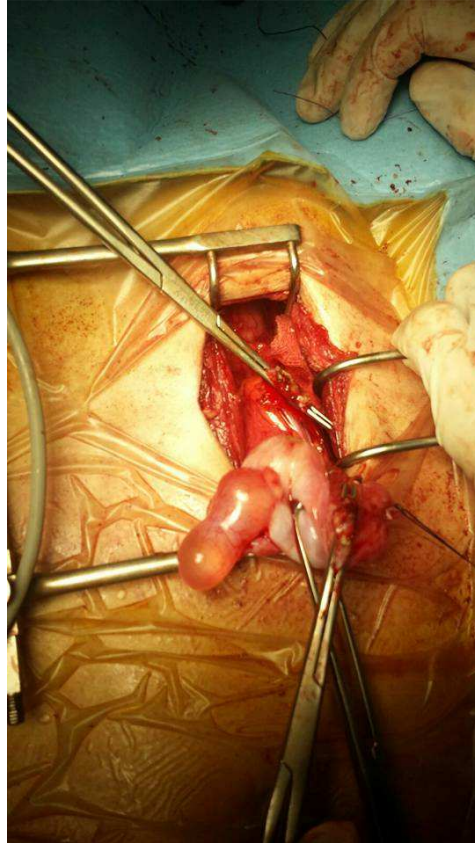
**Figure 4:** IRM pelvienne en coupe coronale (A) et axiale (B) : montrant deux formations oblongues (**flèches noires**) bilatérales de 44mm de grand axe, tissulaires en discret hypersignal T2 de siège rétro-péritonéal et iliaque externe renfermant des formations kystiques pôlares inférieures de 17 mm de grand axe (**flèche blanche**).

Ces formations tissulaires arrivaient au contact du pôle supérieur de la vessie sans anomalie de cette dernière. Tandis que le canal vaginal était en place.

Sur le plan biologique : le taux de testostérone était élevé à 13,68 ng/ml selon les normes masculines, le taux de FSH bas à 1,2 UI/l, le taux de LH élevé à 21 UI/l et le taux de 17 bêta-œstradiol élevé à 58,6 pg/ml. Concernant les marqueurs tumoraux : le taux de  $\beta$ HCG élevé à 114,5 mUI/ml, alors que le taux de l'AFP et de la LDH étaient normaux).

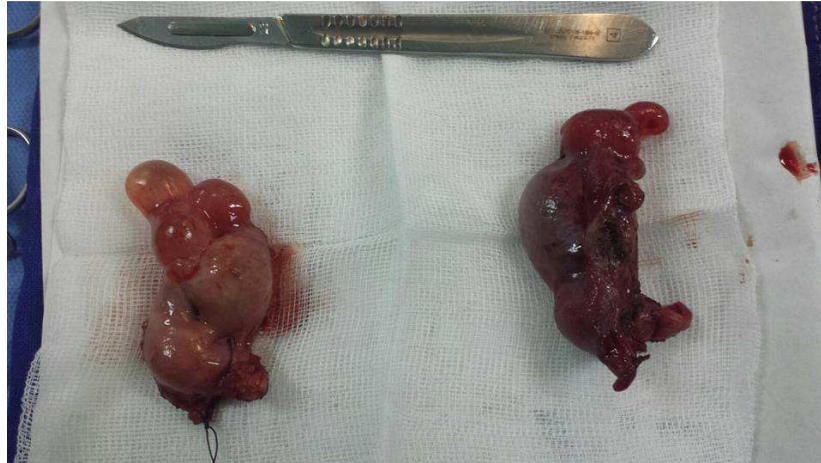
Le caryotype a révélé une formule chromosomique 46, XY. Devant les antécédents de la patiente ainsi que ces constatations cliniques, biologiques et radiologiques, le diagnostic du syndrome de résistance complète aux androgènes a été retenu.

La patiente a bénéficié; après accord parental; d'une orchidectomie bilatérale par laparotomie; qui a permis la résection des deux testicules situés en rétro-péritonéal en regard des vaisseaux iliaques externes (**Figure 5**).



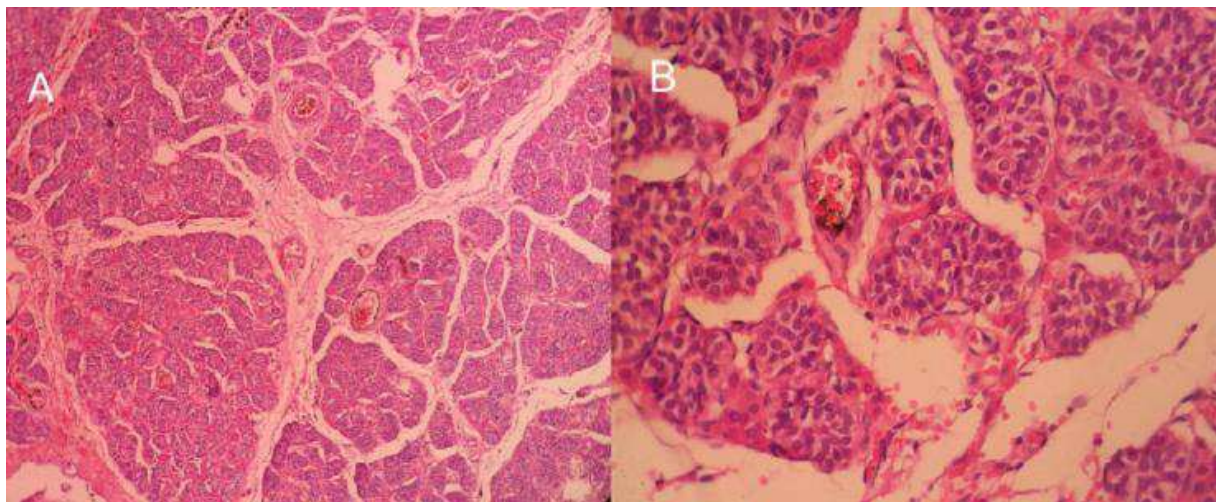
**Figure 5:** Gonadectomie par laparotomie.

A l'examen macroscopique, la gonade droite mesurait 6×4×3 cm et la gonade gauche 7×4×3 cm renfermant sur leurs pôles inférieurs des kystes séreux (**Figure 6**).



**Figure 6:** Aspect macroscopique de la pièce opératoire montrant deux masses oblongues, renfermant sur leurs pôles inférieurs des formations kystiques.

L'examen histologique a objectivé un parenchyme testiculaire immature fait de tubes séminifères souvent atrophiques d'aspect sertolien bordés par des cellules de Sertoli et parfois de très rares cellules de la lignée germinale sans spermatides ni spermatozoïdes visibles. Les tubes étaient entourés par un tissu interstitiel tantôt fibreux tantôt lâche avec quelques cellules de Leydig par endroits et des remaniements kystiques sans signes histologiques de malignité (**Figure 7**).



**Figure 7: A)** Aspect histologique (H&E x100) de la pièce opératoire montrant un parenchyme testiculaire d'architecture lobulée, fait de tubes séminifères d'aspect atrophique. **B)** Aspect histologique (H&E x400) de la pièce opératoire montrant des tubes séminifères bordés de cellules de Sertoli, sans signe évident de spermatogenèse, l'interstitium est fibreux comportant de rares amas de cellules de Leydig.

Après discussion au staff; et en tenant compte du désir de la patiente et de ses conditions socio-familiales; le sexe retenu était féminin.

Un traitement à base d'œstro-progestatifs a été alors instauré en post opératoire. Après 6 mois de traitement hormonal substitutif, la patiente a maintenu un bon développement de ses caractères sexuels secondaires (notamment le développement mammaire stade 4 de Tanner) (Figure 8).

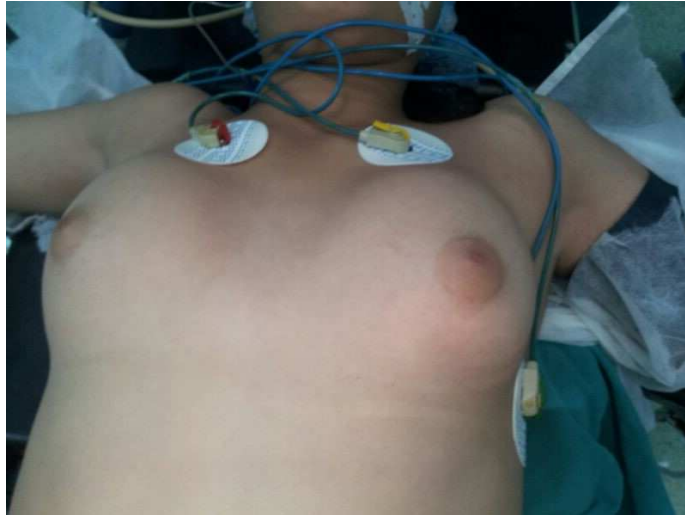


**Figure 8:** A. Absence de la pilosité axillaire. B. Développement des seins au stade 4 alors que la pilosité pubienne est absente A0.

## II-2) OBSERVATION N°2 :

H.H est une jeune fille de 15 ans, fille unique, issue d'un mariage non consanguin. Elle a consulté à l'âge de 4 ans pour une hernie inguinale bilatérale. Vu l'indisponibilité de l'IRM à ce moment, une cœlioscopie a été réalisée objectivant une migration incomplète des deux testicules au niveau de l'orifice profond de chaque canal inguinal avec absence de visualisation de l'utérus et des ovaires. Un caryotype réalisé a révélé une formule chromosomique 46 XY. La patiente n'a pas été traitée et il a été décidé d'attendre la puberté pour programmer une gonadectomie.

La puberté est survenue à l'âge de 13 ans avec développement mammaire normal et morphotype féminin harmonieux malgré l'aménorrhée. Elle pesait 70 kg et mesurait 1,68 m soit un indice de masse corporelle à 24,80 kg /m<sup>2</sup>. Elle a été admise à l'unité de gynécologie obstétrique pour une gonadectomie en période post pubertaire. Son examen physique a retrouvé un développement mammaire normal (stade III de Tanner) avec une aréole pâle, une pilosité pubienne stade I de Tanner faite d'un fin duvet et une pilosité axillaire absente A0 (**Figure 9**).



**Figure 9:** Développement des seins au stade 3 alors que la pilosité pubienne est absente A0.

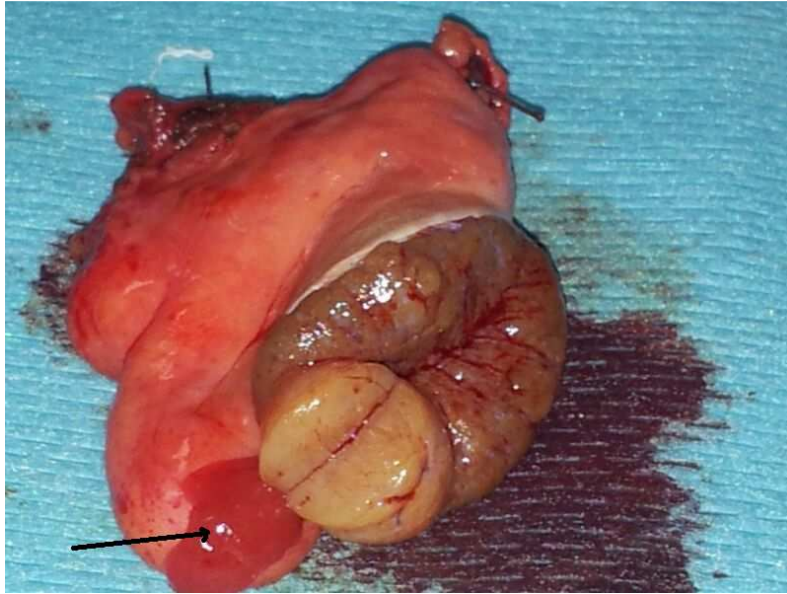
Les organes génitaux externes étaient de type féminin sans ambiguïté : les grandes et petites lèvres étaient présentes, sans clitoromégalie (**Figure 10**), les orifices urétral et vaginal sont distincts et le vagin était perméable sur 4 cm mais borgne. L'examen abdominal a retrouvé deux tuméfactions inguinales bilatérales.



**Figure 10:** Organes génitaux externes de type féminin.

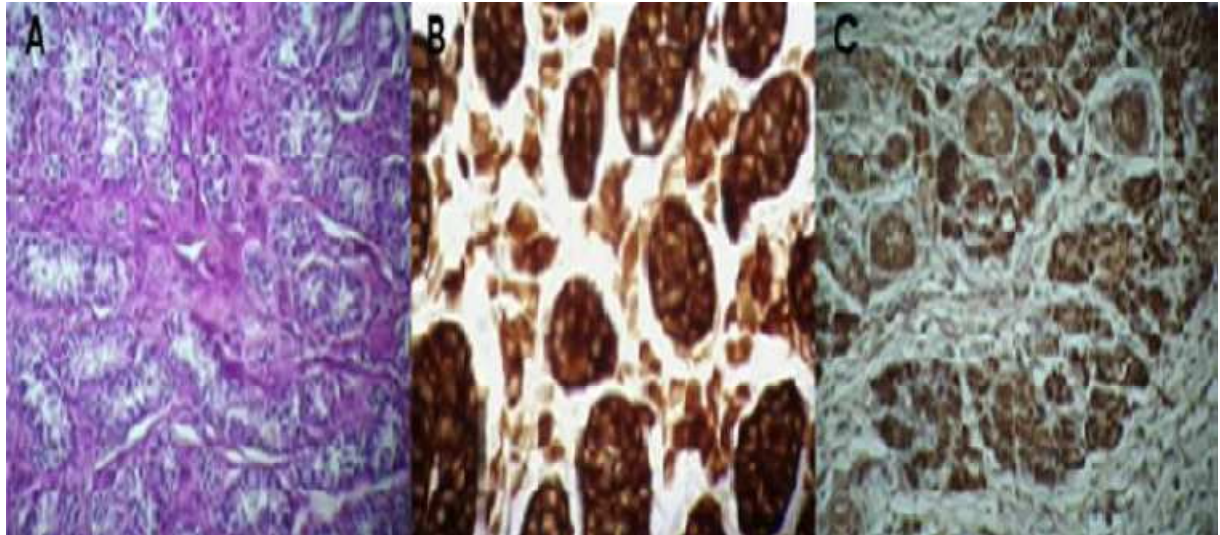
L'échographie pelvienne ainsi que l'IRM pelvienne ont été réalisées confirmant alors l'absence d'organes génitaux internes (utérus et ovaires) et la présence de formations inguinales bilatérales faisant 46×14 mm à droite et 46×28 mm à gauche évoquant des testicules; présentant un nodule bien limité faisant 15×10mm au niveau du pôle supérieur du testicule gauche. Le bilan biologique a retrouvé le taux de testostérone élevé à 2,34 ng/ml mais qui était, toutefois, dans les normes masculines, le taux de FSH et de LH normaux respectivement de 4,3 mUI/ml et 4,72 mUI/ml, et le taux d'œstradiol à 26 pg/ml. Par ailleurs; les marqueurs tumoraux à savoir l'AFP, la LDH et  $\beta$ HCG étaient normaux.

La patiente a bénéficié alors d'une orchidectomie bilatérale. A l'examen macroscopique, la gonade droite mesurait 4×2×2 cm et la gonade gauche 4×3×2 cm et renfermait à la périphérie de son pôle supérieur un nodule mesurant 1,3×1,3×1 cm (**Figure 11**).



**Figure 11:** Aspect macroscopique de la pièce opératoire. A la coupe : la masse présente un nodule polaire supérieur avec ébauche de la trompe de Fallope à la périphérie ont été retrouvés (**flèche**).

A l'examen histologique, le nodule bien limité, était circonscrit par une fine capsule et composé de tubes sertoliens atrophiques avec un tissu interstitiel très réduit comportant de rares cellules de Leydig. Ce nodule, correspondait à une tumeur bien différenciée à cellules de Sertoli-Leydig. A l'immunohistochimie, ces cellules exprimaient l'Inhibine et le Melan A (**Figure 12**).



**Figure 12:** **A)** Aspect microscopique (H&E x400) de la gonade atrophiée composée principalement de tubules; de cellules de Sertoli, avec absence de cellules germinales, et présence de cellules interstitielles de Leydig. **B)** Aspect immuno histochimique à l’Inhibine Bx400 montrant des cellules de Sertoli et des cellules de Leydig immunoréactives . **C)** Aspect immuno histochimique au Melan A x100 montrant des cellules de Sertoli et des cellules de Leydig intensivement immunoréactives.

Le reste du parenchyme testiculaire atrophié était composé de cordons pleins remplis de cellules de Sertoli, sans spermatogonie. Le tissu interstitiel renfermait des cellules de Leydig hyperplasiques associé à une ébauche de la trompe de Fallope sur la périphérie de la gonade gauche. Un traitement à base d’œstradiol a été instauré en post opératoire. Après discussion et accord parental, la patiente a été mise sous traitement hormonal substitutif avec bonne évolution sur un recul de 2ans, marqué par un bon développement de ses caractères sexuels secondaires (développement mammaire stade III de Tanner).

## II-3) RESULTATS :

**Tableau 1** résume les données cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives de nos patientes.

	<b>Cas 1</b>	<b>Cas 2</b>
<b>Age de la patiente</b>	17 ans	15 ans
<b>Age de découverte</b>	5 ans	4 ans
<b>Signes d'appel</b>	-Tuméfaction inguinale droite -Aménorrhée primaire	-Hernie inguinale bilatérale - Aménorrhée primaire
<b>Examen clinique</b>	-IMC=17,30kg/m <sup>2</sup> -Développement mammaire stade 3 -Pilosité pubienne P1 -Pilosité axillaire absente A0 -OGE type féminin -Vagin perméable de 8cm et borgne -Absence d'utérus au toucher rectal	-IMC=24,80kg/m <sup>2</sup> -Développement mammaire stade 3 -Pilosité pubienne P1 -Pilosité axillaire absente A0 -OGE type féminin -Vagin perméable de 4cm et borgne -Absence d'utérus au toucher rectal
<b>Biologie</b>	T ↑,FSH bas, LH ↑, œstradiol↑ ,HCG ↑, AFP et LDH normaux	T ↑,FSH normal, LH normal, œstradiol↑ ; HCG , AFP et LDH normaux
<b>Génétique</b>	Caryotype 46,XY	Caryotype 46,XY
<b>Imagerie</b>	-Echographie pelvienne :absence d'utérus et des ovaires -IRM pelvienne : absence d'utérus et des ovaires + présence de deux formations bilatérales tissulaires en hyper signal T2	- Echographie pelvienne :absence d'utérus et des ovaires -IRM pelvienne : absence d'utérus et des ovaires+présence de deux formations inguinales bilatérales+présence d'un nodule au niveau du pôle supérieur du testicule gauche
<b>Biopsie</b>	Testicule immature	Non faite
<b>cœlioscopie</b>	Non faite	-Absence d'utérus et des ovaires -Testicules au niveau de l'orifice profond du canal inguinal

<b>Traitement</b>	-Orchidectomie bilatérale par laparotomie -Traitement œstro-progestatif en postopératoire	-Orchidectomie bilatérale par laparotomie -Traitement à base d'œstradiol en postopératoire
<b>Anatomo-pathologie</b>	-Tubes séminifères atrophiques -Absence de spermatogonies -Absence de signes de malignité	-Tubes séminifères atrophiques - Absence de spermatogonies -Tumeur différenciée des cellules de Sertoli-Leydig
<b>Evolution</b>	Bon développement des caractères sexuelles secondaires.	Bon développement des caractères sexuelles secondaires.

# **III-DISCUSSION**

### **III-1) DEFINITION :**

Le Syndrome d'insensibilité aux androgènes, est un trouble du développement sexuel, anciennement connu sous le nom de Syndrome de féminisation testiculaire, puisqu'il se développe chez des femmes apparemment normales ayant une aménorrhée primaire; des organes génitaux internes à type de testicules et porteuses d'un caryotype 46,XY [5].

Il est dû à une résistance complète ou partielle des tissus cibles aux androgènes en rapport avec un dysfonctionnement du récepteur aux androgènes [3], empêchant le développement physique et sexuel masculin normal des individus XY et un défaut de masculinisation des organes génitaux survenant durant la période de différenciation sexuelle embryonnaire.

Le syndrome d'insensibilité aux androgènes est une maladie génétique à transmission récessive liée à l'X, et provoquée par une anomalie du gène du récepteur aux androgènes (AR) (Xq11-q12) [1], ayant un polymorphisme génique, biochimique et anatomo-clinique très varié.

### **III-2) EPIDEMIOLOGIE :**

#### **2-1) Prévalence :**

- Le AIS est relativement rare, sa prévalence est estimée entre 1 /90.000 à 1/100.000 naissance, la prévalence de sa forme complète est estimée entre 1/20.000 à 1/64.000 naissance [1]. Sa prévalence au Maroc est inconnue du fait de l'absence d'étude épidémiologique dans ce sens à part les observations publiées de cas isolés.

- Il n'existe pas de prédominance raciale.

#### **2-2) Facteurs de risques :**

##### **2-2-1) Causes héréditaires :**

A ce jour, plus de 1000 mutations du gène codant pour le AR ont été décrites dans la littérature [6], elles sont soit héritées de la mère selon un mode récessif lié à l'X dans environ 70% [7], soit il s'agit de mutations de novo [2].

D'autre part, il a été suspecté que les mutations mineurs du AR chez les patients présentant un phénotype masculin, sont impliquées dans le développement du cancer du sein, cancer de la prostate ou de la moelle et dans l'atrophie musculaire bulbaire dégénérative nommée syndrome de Kennedy [8].

En effet; le séquençage du gène AR permet de détecter des mutations dans 95% des individus ayant une insensibilité complète et dans moins de 50% des individus ayant une insensibilité partielle [5].

D'autre part, chez les patients atteints du Syndrome des Ovaires Poly kystiques (SOPK) avec hyper androgénie causée par des mutations du gène AR, les anomalies génétiques peuvent être transmises à la descendance, conduisant à l'élaboration du AIS dans certains cas. On suggère alors que l'héritabilité des mutations du gène AR chez les patients souffrant du SOPK devrait être considérée malgré; une possibilité rare de comorbidité entre le AIS et SOPK [7].

#### **2-2-2) Causes environnementales:**

Les perturbateurs endocriniens, comme les pesticides, les produits plastiques et cosmétiques, ont été incriminés dans les variations de développement sexuel. En effet, ils agissent d'une part de manière indirecte en modifiant le métabolisme des hormones et d'autre part, de manière directe, en entrant en compétition avec les androgènes sur les récepteurs [9].

#### **2-3) Mortalité - Morbidité :**

La mortalité n'est pas augmentée en cas d'anomalie du développement sexuel. Cependant, le risque de malignité gonadique chez les patients atteints de AIS est estimé entre 0,8% à 2% au cours de la période pré pubertaire [10], augmente après à 3,6% à 25ans et atteint 33% à 50ans [11]. D'où l'intérêt d'une prise en charge précoce.

### **III-3) HISTORIQUE :**

A travers l'histoire, on s'aperçoit que les troubles du développement sexuel ont constitué toujours des préoccupations majeures [12]:

#### **3-1) De l'Antiquité au moyen Age :**

##### **3-1-1) Depuis le panthéon gréco-latin :**

Hermaphrodite a occupé une place particulière dans l'histoire humaine, tantôt en tant qu'objet fascinant, tantôt en tant que monstre social perturbant l'ordre de la société. En effet, Ovide dans ses Métamorphoses a rapporté le destin tragique d'Hermaphrodite, enfant né de parents prestigieux d'Hermès et d'Aphrodite et « nourri par les Nàiades dans les antres du mont Ida ». On lui donna un nom qui rappelait ses deux parents dont il portait les traits de chacun à la perfection [12].



**Figure 13 :** Hermaphroditos.

La croyance aux métamorphoses est en Grèce aussi ancienne que la mythologie: les diverses formes d'androgynie et d'hermaphrodisme ont nourri les rites, les légendes et les représentations de figures divines, la bisexualité jouant un rôle important dans la mythologie grecque. « L'hermaphrodisme désignait toute indistinction dans la présence et la répartition des deux sexes chez un même individu, freinant les lois naturelles de la différence des sexes pour aller jusqu'à l'effacement de toute différence dans le fantasme inconscient» [12].

Toutefois, la réalité sociale a contrasté avec la beauté de la légende: Pour les Grecs et les Romains, la naissance d'un hermaphrodite était due à la colère des Dieux et annonçait des malheurs pour la cité. Pour les conjurer, il fallait alors supprimer l'enfant anormal par la noyade ou le bûcher.

### **3-1-2) Dans la civilisation arabo-musulmane :**

Des frontières bien précises ont séparé les deux sexes masculin et féminin, un sujet aux organes génitaux externes (OGE) ambigus est un sujet qui transgressait cette loi de division dichotomique, c'est ce qui explique l'embarras des foqahas de l'islam à répondre à certaines questions fondamentales. Ainsi, est ce que ces enfants héritent comme un homme ou comme une femme ? Est-ce qu'ils doivent porter le voile ou pas ? Et avec qui peuvent-ils aller au hammam, avec les hommes ou avec les femmes ?

### **3-2) A partir du XVIème siècle et de la Renaissance :**

**Du Moyen Âge, à la Renaissance et jusqu'à la fin du XVIe siècle**, les sujets hermaphrodites étaient persécutés, soupçonnés et accusés de toutes les turpitudes, de luxure, de commerce avec Satan, de sodomie, de profanation des Saints Sacrements, condamnés à mort et brûlés sur la place publique [13].

**Au XVIIe siècle**, des procès mémorables eurent lieu aboutissant à des condamnations qui, dans bien des cas, furent aussi sévères. Cependant, à partir du milieu de XVIIe siècle, leur sort s'est amélioré, mais on les a toujours soumis à un examen médical pour établir leur « véritable sexe » dont ils devaient, sous peine d'emprisonnement, porter les vêtements [13].

**Au XVIII<sup>e</sup> siècle**, le siècle des Lumières, le statut de l'hermaphrodisme a entamé une démythification, puis passé par la médicalisation qui été initiée au XVI<sup>e</sup> siècle par Ambroise Paré [13].

**Au fil des siècles**, les savants et médecins se sont intéressés à ces anomalies sans savoir les expliquer, ce n'est qu'au début du XIX<sup>e</sup> siècle qu'a commencé la phase scientifique grâce aux travaux de MEKECEL (1815), J.MULLER (1830), GEOFFEROY SAINT HILAIRE (1833), et KLEBS (1870) [14].

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

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

PATTERSON et BONNIER (1937) : ont conclu que les personnes affectées étaient génétiquement mâles.

BARR (1949): a défini la chromatine sexuelle.

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

MAC LEAN MORRIS (1953): a été le premier à utiliser le terme de Féminisation testiculaire [15], il a rapporté une description détaillée de ce syndrome à propos de 81 cas mondiaux publié dans la littérature de 1817 à 1952, en se basant sur des critères cliniques (morphotype féminin, absence de pilosité et aménorrhée primaire) et des critères anatomiques (présence de testicules, absence d'organes génitaux internes féminins).

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

WILKINS (1957) : proposa le terme de « Hairless woman with testis » et émettait une hypothèse pathogénique qui plus tard était confirmée par certaines données biochimiques et cytogénétiques [16].

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

**Depuis 1970**, la biologie de la reproduction a fait des progrès en avant par la découverte de l'antigène HY et l'isolement de l'hormone antimüllérien permettant d'éclaircir le mécanisme des anomalies de la différenciation sexuelle ainsi que l'étude du caryotype par les techniques de bandes chromosomiques, et l'étude des cellules fœtales [14].

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

SINCLAR et collaborateurs(1990): ont découvert une région nommée Sex-determining Region of Y chromosome (SRY) et identifiée comme appartenant au Testis Determining Factor (TDF).

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

**Au XXIème siècle**, l'hermaphrodisme, ou trouble de la différenciation sexuelle, a été orienté et assigné dans un sexe dès la naissance. Le choix de l'orientation sexuelle s'appuie sur des arguments médico-chirurgicaux pour inscrire l'individu dans un sexe social. De plus; grâce au développement des techniques de la biologie moléculaire, les études plus approfondies des processus pathologiques intervenant dans les ambiguïtés sexuelles sont devenues réalisables.

### **III-4) PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSENSIBILITE AUX ANDROGENES :**

#### **4-1) Physiopathologie de la différenciation sexuelle :**

##### **4-1-1) Définition de la différenciation sexuelle :**

La différenciation sexuelle fœtale est un processus dépendant d'un ensemble de signaux cellulaires et hormonaux qui interagissent entre eux, dans un ordre précis pour contribuer à la mise en place de l'appareil génital et à l'établissement d'un phénotype masculin ou féminin [17]. On distingue deux notions majeures :

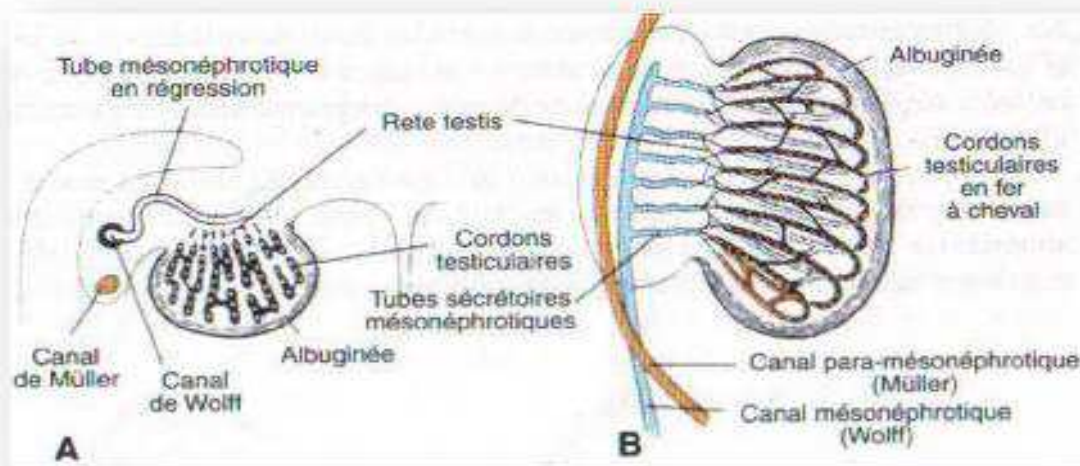
- La détermination sexuelle qui permet l'engagement de l'ébauche gonadique (ou crête génitale) dans une voie de développement conduisant à la formation d'un testicule ou d'un ovaire, constituant ainsi **le sexe gonadique**.

- La différenciation sexuelle proprement dite qui est le processus permettant le développement du tractus génital et des organes génitaux externes appropriés, en réponse à des signaux hormonaux constituant alors **le sexe phénotypique [18]**.

#### **4-1-2) Différenciation sexuelle masculine :**

##### **a) Testicules :**

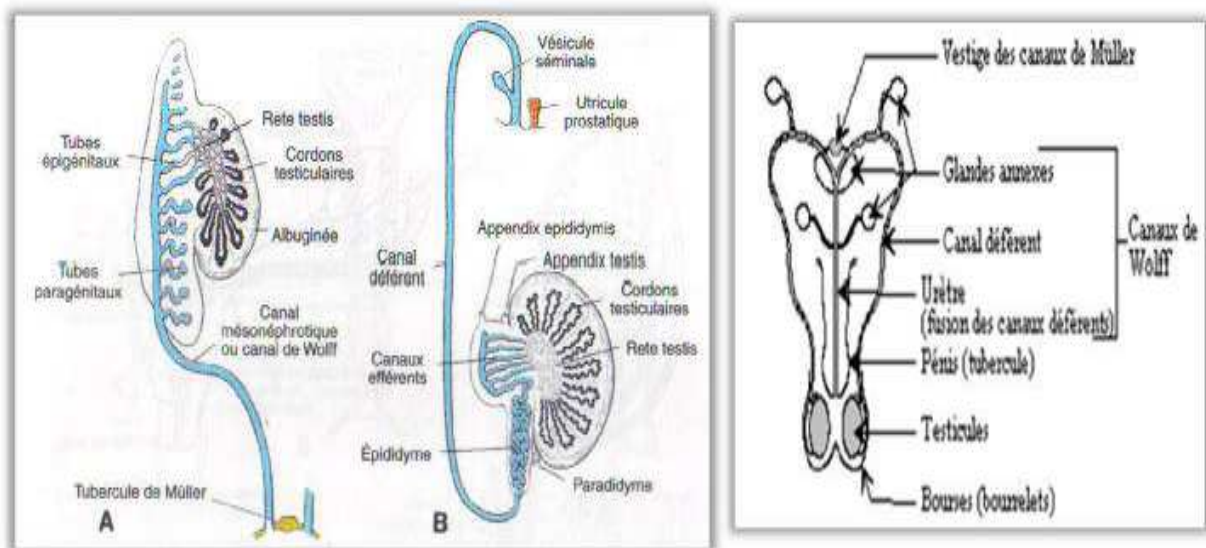
Si l'embryon est génétiquement masculin (XY), l'effet testiculo-déterminant du chromosome Y dû à l'expression du gène SRY, entraîne la différenciation testiculaire en provoquant l'apparition autour des cellules germinales de cordons épithéiaux (ébauches des futurs tubes séminifères). Les cellules germinales se retrouvent ainsi à l'intérieur des cordons séminifères, enchâssées dans les cellules de Sertoli qui les isolent du milieu extérieur. A ce stade, les cellules germinales se divisent activement, sans entrer en méiose. Entre les cordons séminifères, des cellules mésenchymateuses se différencient en cellules interstitielles de Leydig qui assurent la sécrétion endocrine du testicule [19] (**Figure 14**).



**Figure 14 : A.** Coupe transversale de testicule à la 8<sup>ème</sup> semaine du développement embryonnaire. **B.** Représentation schématique du testicule et des canaux génitaux au cours du 4<sup>e</sup> mois [20].

## **b) Organes génitaux internes:**

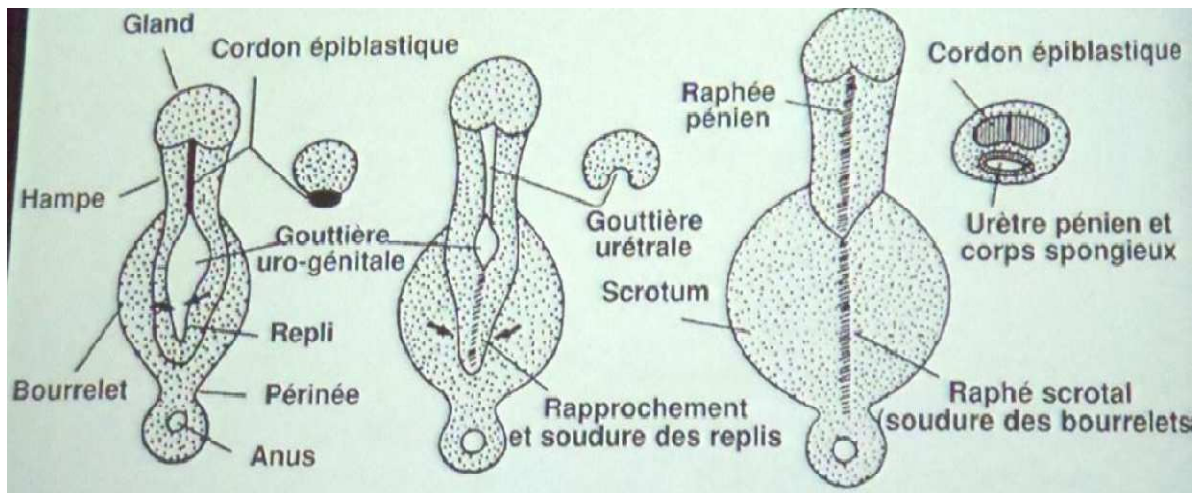
Chez l'embryon au sexe gonadique masculin, le testicule va produire l'hormone antimüllérienne (AMH) qui entraîne la régression des canaux de Müller [21] et de la testostérone, qui stimule le développement des organes génitaux internes à partir du canal de Wolff dont la partie supérieure forme l'épididyme, la partie moyenne devient le canal déférent et la partie terminale se transforme en vésicules séminales (**Figure 15**). Le sinus urogénital, quant à lui fournit la partie antérieure de l'urètre et les glandes de Cooper [22,23].



**Figure 15 :** A. Schéma des voies génitales masculines au 4ème mois du développement embryonnaire. B. Voies génitales après la migration du testicule, le schéma à droite montre l'appareil génital masculin évolué [24].

## **c) Organes génitaux externes :**

La conversion de la testostérone en Dihydrotestostérone (DHT) dans les tissus androgéno-dépendants via la 5 alpha-réductase, masculinise les organes génitaux externes, dès la neuvième semaine, ainsi, le tubercule génital se différencie pour donner le pénis et les corps caverneux. Les bourrelets génitaux fusionnent ensuite sur la ligne médiane pour constituer le scrotum et le raphé [21,23,25] (**Figure 15, 16**).

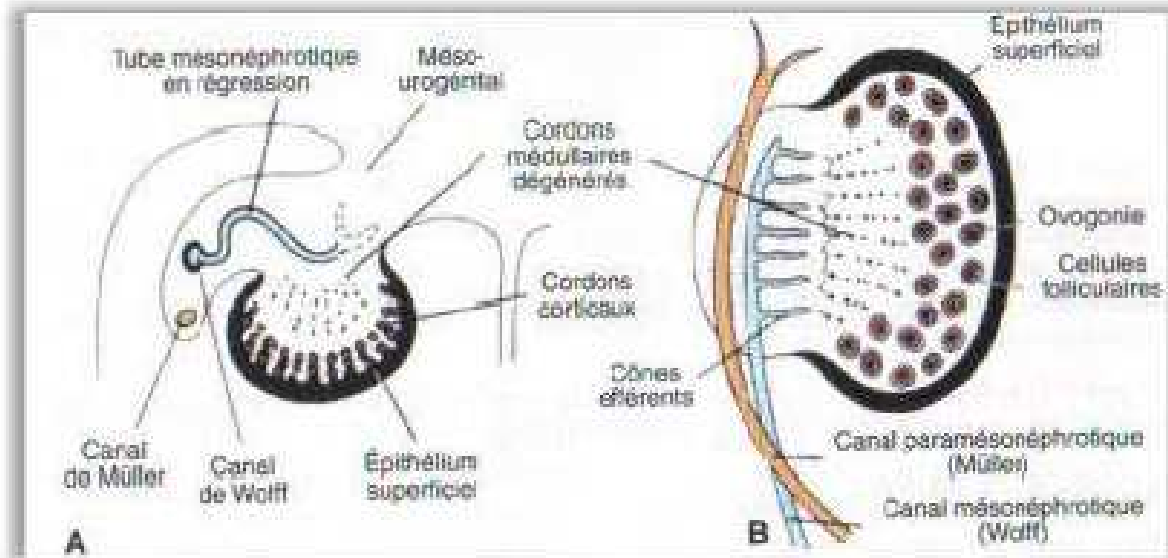


**Figure 16 :** Développement des OGE chez l'homme.

#### **4-1-3) Différenciation sexuelle féminine :**

##### a) Ovaires :

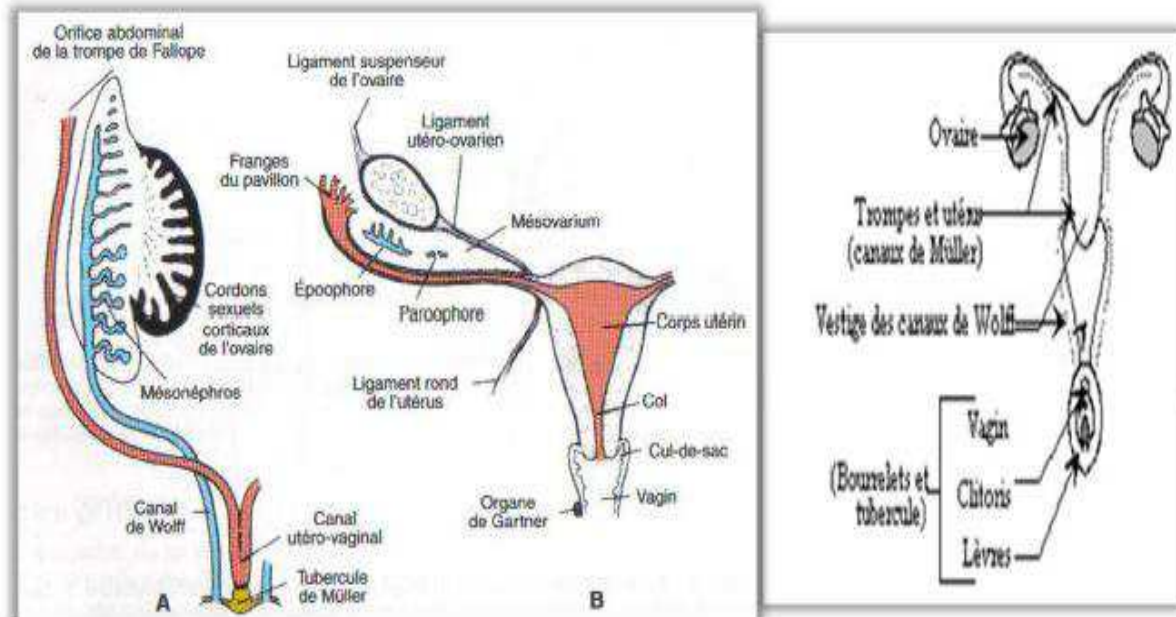
En absence du chromosome Y et donc du gène SRY responsable du déterminisme testiculaire, les cordons sexuels primitifs se dissocient en amas cellulaires irréguliers dans lesquels sont incluses les cellules germinales primaires. Contrairement à la gonade masculine, l'épithélium de surface prolifère sous forme de cordons corticaux qui envahissent le mésenchyme sous-jacent. Au quatrième mois, ces cordons se dissocient en amas cellulaires qui entourent une ou quelques cellules germinales primitives. Ensuite, les cellules germinales se différencient en ovogonies et les cellules d'origine épithéliale qui les entourent forment les cellules folliculaires [24] (**Figure 17**).



**Figure 17 : A.** Coupe transversale d’ovaire à la 7<sup>ème</sup> semaine du développement. **B.** Schéma de l’ovaire et des canaux génitaux au 5<sup>ème</sup> mois du développement embryonnaire montrant l’ovogonie entourée de cellules folliculaires [24].

**b) Organes génitaux internes:**

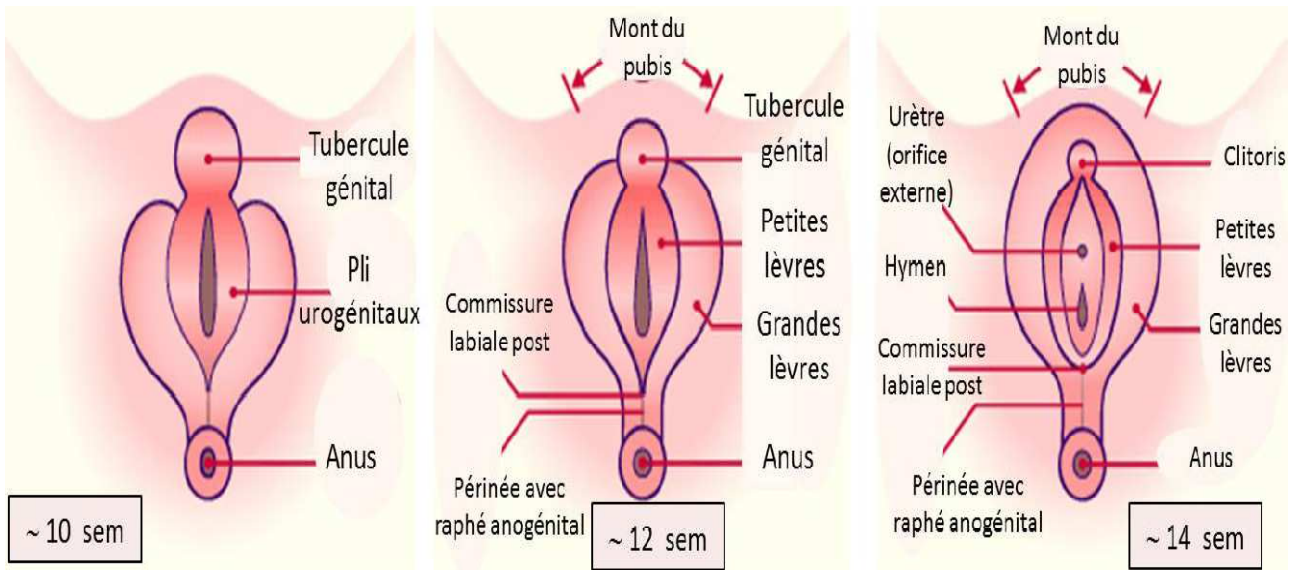
Chez l’embryon féminin, l’absence de sécrétion d’AMH et de testostérone induit la régression spontanée des canaux de Wolff vers la 11<sup>ème</sup> semaine de gestation alors que les canaux de Müller vont se différencier en trompes, utérus et partie supérieure du vagin (**Figure 18**). Les portions inférieures fusionnées des deux canaux de Müller vont former un organe utéro vaginal plein qui va petit à petit se creuser jusqu’à la 18<sup>ème</sup> semaine [25].



**Figure 18 : A.** Schéma des voies génitales féminines à la fin du deuxième mois du développement embryonnaire avec présence du canal de Wolff . **B.** Voies génitales après la descente de l'ovaire, le schéma à droite représente les organes génitaux féminins évolués [24].

c) Organes génitaux externes :

De même pour les organes génitaux externes, le développement se déroule spontanément en l'absence des androgènes testiculaires. Ainsi, le sinus urogénital devient le vestibule avec les glandes de Bartholin; le tubercule génital devient le clitoris, les plis génitaux restent séparés en petites lèvres, les bourrelets forment les grandes lèvres [26] (Figure 18 ; 19).



**Figure 19** : Schéma montrant le développement des OGE chez la femme [27].

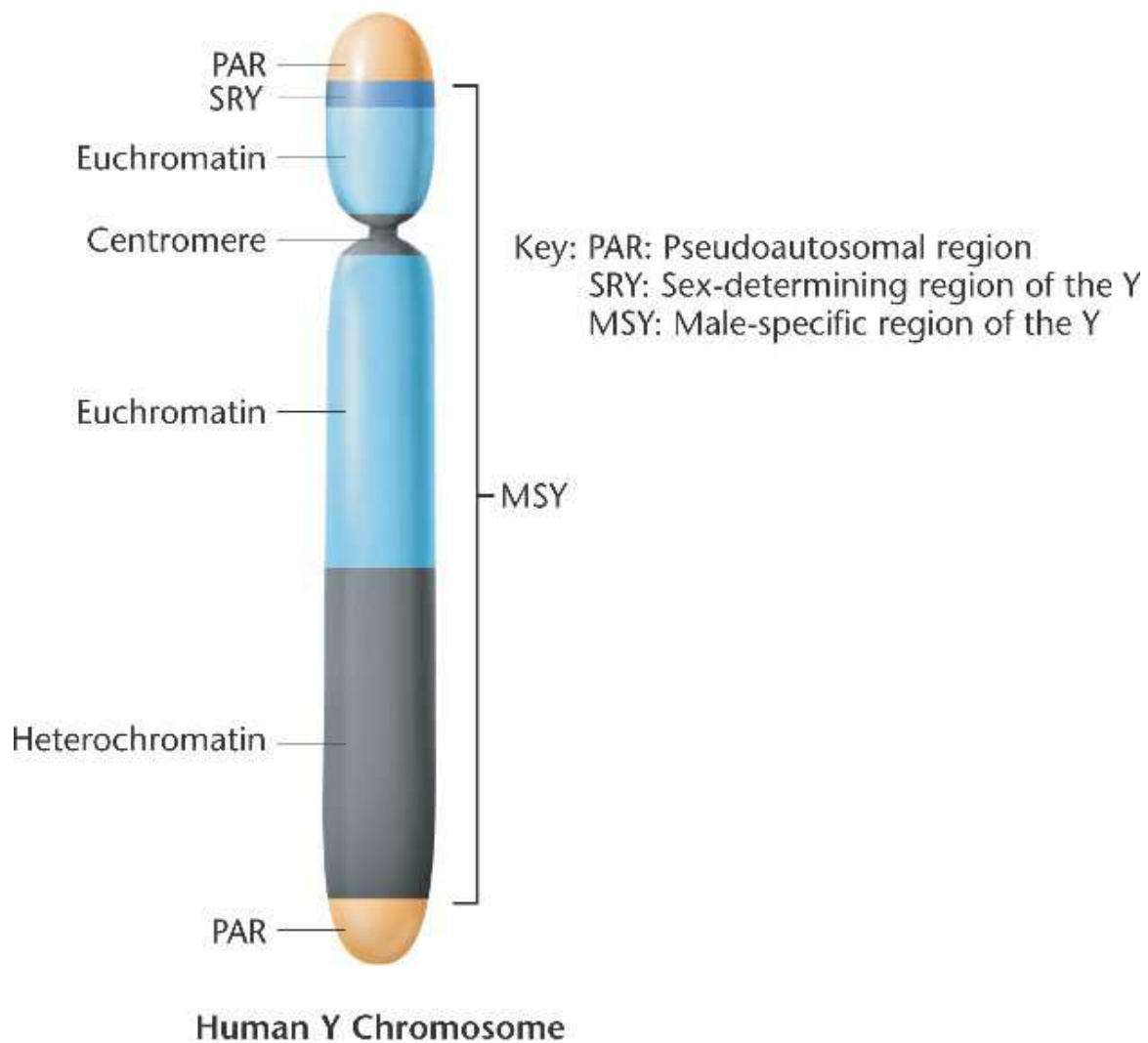
#### 4-1-4) Facteurs de la différenciation sexuelle :

Le déroulement du processus physiologique de la différenciation sexuelle est déclenché, contrôlé et régulé par plusieurs facteurs, à savoir, les facteurs chromosomiques, les facteurs génétiques, et les facteurs hormonaux, au niveau desquels l'anomalie engendre automatiquement un trouble de la différenciation sexuelle qui, souvent, se manifeste au niveau du phénotype.

##### a) Facteurs génétiques :

Outre les facteurs gonosomiques, le processus de la différenciation sexuelle est contrôlé par plusieurs gènes étalés aussi bien sur les autosomes que sur les gonosomes.

- Le gène du déterminisme testiculaire **SRY**, initialement appelé TDF, est localisé sur le chromosome Y p11.32 au niveau du bras court près de la région pseudo autosomique (**figure 20**), il code pour un facteur de transcription. L'expression du gène SRY correspond à la période de la détermination sexuelle, il est exprimé dans les cellules somatiques des crêtes génitales masculines.

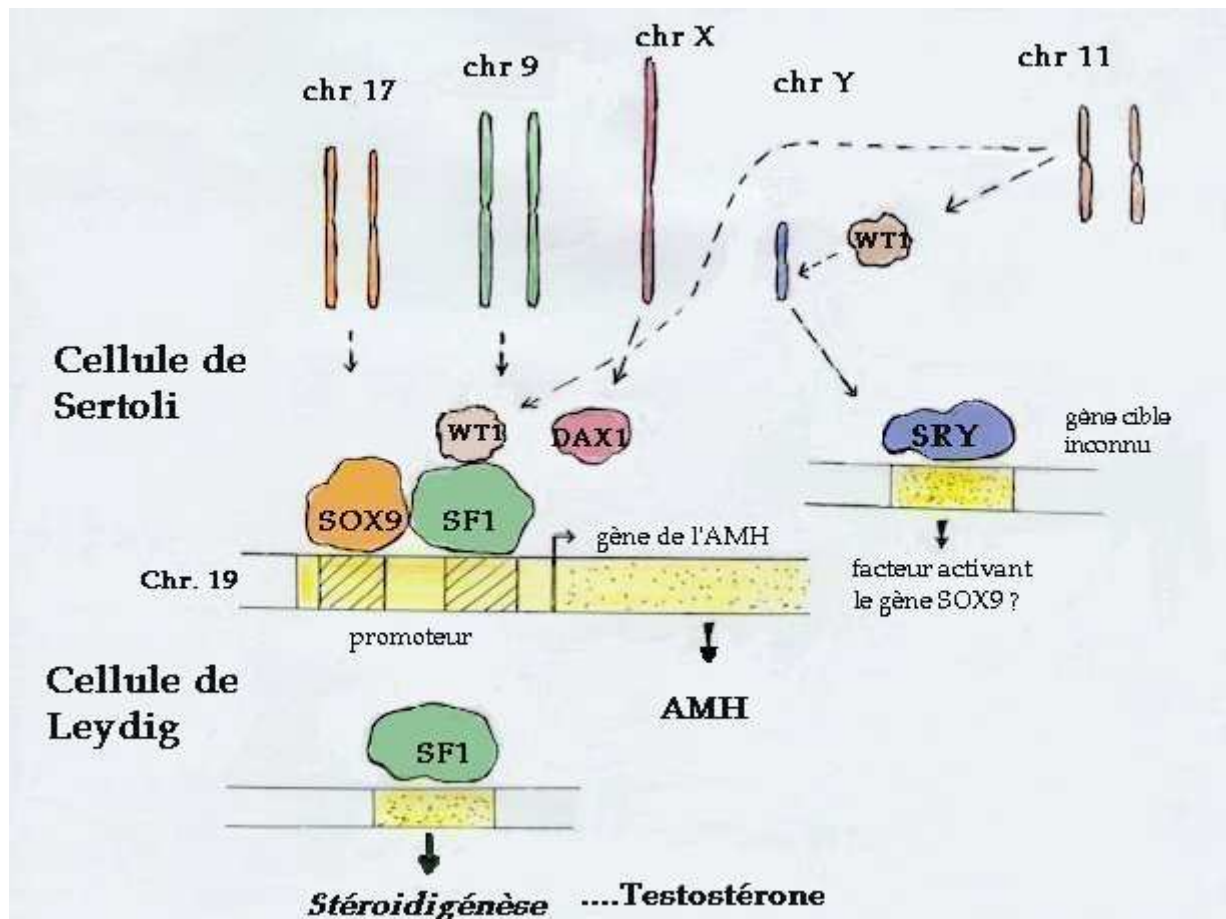


**Figure 20 :** Schéma montrant la localisation du gène SRY sur le chromosome Y.

En ce qui concerne sa cible, Il semble que SRY agit sur un seul gène, SOX9 (**Figure 21**), qui entraîne alors la formation des cellules de Sertoli, et par conséquent la différenciation des testicules.

La différenciation sexuelle est soumise à une «cascade d'activation génétique» où nombreux autres facteurs interviennent :

- Le **gène SF1** (chromosome 9) exprimé dans l'ébauche des gonades des deux sexes. Dans les cellules de Sertoli, SF-1 active l'expression de l'AMH à 7 semaines de gestation, ce qui conduit à la régression des structures de Müller chez le fœtus mâle en développement (**Figure 21**). Alors que dans les cellules Leydig, SF-1 active l'expression du système enzymatique stéroïdogène à 8 semaines de gestation, ce qui engendre l'androgénisation des organes génitaux externes [28] (**Figure 21**).



**Figure 21** : Schéma montrant les différents gènes impliqués dans le processus de différenciation sexuelle [14].

- Le **gène de l'AMH** (chromosome 19), exprimé dans les cellules de Sertoli et code pour une protéine de 140 Kd. Il est responsable de la régression des canaux de Müller. Son expression dépend de l'action conjuguée de plusieurs gènes (SF1, SOX9 et DAX1) (**Figure 21**).

- Le **gène SOX9** (chromosome 17), exprimé dans les crêtes génitales des deux sexes et dans les cellules de Sertoli, joue un rôle dans l'activation du gène de l'AMH.

- Le **gène DAX1** (chromosome X), exprimé dans les crêtes génitales, inhibe l'activité de SF1 et l'expression de SRY qui entraîne l'inversion du sexe.

- Le **gène WT1** (chromosome 11) est exprimé dans les crêtes urogénitales, les cellules du mésonéphros, les cellules de Sertoli du testicule et dans les cellules de la granulosa de l'ovaire [18]. Ce gène est indispensable à la morphogénèse du système urinaire et génital, c'est un régulateur de la transcription du SRY.

#### b) Facteurs hormonaux :

Les facteurs hormonaux, quant à eux, interviennent principalement dans la différenciation des canaux de Müller, des canaux de Wolff et du tractus urogénital. Les hormones impliquées sont secrétées essentiellement par les testicules. Il s'agit de l'AMH, de la testostérone et de son dérivé la DHT.

La fonction endocrine de l'ovaire apparaît surtout comme conséquence d'une absence de sécrétion testiculaire [26].

L'AMH déclenche alors une réponse biologique de ses cellules cibles par l'intermédiaire de deux récepteurs transmembranaires (types I et II) provoquant une régression rapide des canaux de Müller.

Quant à la testostérone (T); elle est une hormone synthétisée par les cellules interstitielles de Leydig du testicule foetal soit à partir de la progestérone circulante qui est formée dans le placenta, soit à partir du cholestérol, via une cascade moléculaire impliquant plusieurs enzymes; et permet le développement des canaux de Wolff et des organes génitaux externes mâles. En effet; elle traverse la membrane cellulaire de la cellule cible sous sa forme libre pour y être réduite en DHT par une enzyme spécifique, la 5 alpha réductase [29]. La DHT se lie ensuite au récepteur des androgènes, pour activer la transcription des gènes cibles.

D'autres hormones sont également impliquées, il s'agit de l'INSL3 (Insulin like 3) responsable de la descente des testicules et la Prostaglandine D2 qui agit de façon paracrine sur la différenciation des cellules de Sertoli.

<b>hormone</b>	<b>Nature chimique</b>	<b>Cellules sécrétrices</b>	<b>Cellules cibles</b>	<b>Actions</b>
<b>AMH</b>	Glycoprotéine	Cellules de Sertoli	Cellules des canaux de Müller.	-Régression des canaux de Müller.
<b>DHT</b>	Stéroïde androgène	Conversion de la testostérone en DHT par la 5 alpha-réductase	Cellules sexuelles et cellules des voies génitales.	-Masculinisation des organes génitaux externes.
<b>Testostérone</b>	Stéroïde androgène (dérivée du cholestérol)	Cellules de Leydig	Cellules Sertoli	-Différenciation des conduits de Wolff en épидидyme, canal déférent et vésicules séminales. -Transformation des bourrelets génitaux en scrotum et le tubercule génital en pénis.
		Cellules thécales des follicules	Cellules folliculaires	
<b>Œstrogènes</b>	Stéroïdes œstrogènes (dérivée du cholestérol)	Cellules de Sertoli	-Cellules des gonades et des voies génitales. -Très nombreuses cellules de l'organisme.	-Différenciation des canaux de Müller en oviducte, utérus et col utérin. -Développement des caractères sexuels secondaires chez la femme.
		-Cellules folliculaires. -Cellules placentaires et folliculaires maternelles.		
<b>Prostaglandine D2</b>	-Famille des prostaglandines, dérivées d'acides gras polyinsaturés (ostaglandines).	-Enzyme prostaglandine D synthase. -Cellule de Sertoli.	Cellules de Sertoli	-Différenciation des cellules de Sertoli. -Activation de l'expression du gène Sox9.
<b>INSL3</b>	Hormone peptidique	Cellules de Leydig	-Cellules de Leydig. -Cellules de la thèque interne des follicules Ovariens. -Le gubernaculum testis.	-Descente des testicules vers le scrotum. -Stimulation de la stéroïdogénèse via l'activation de la voie de l'AMPc.

**Tableau 2** : Différentes hormones impliquées dans le processus de différenciation sexuelle.

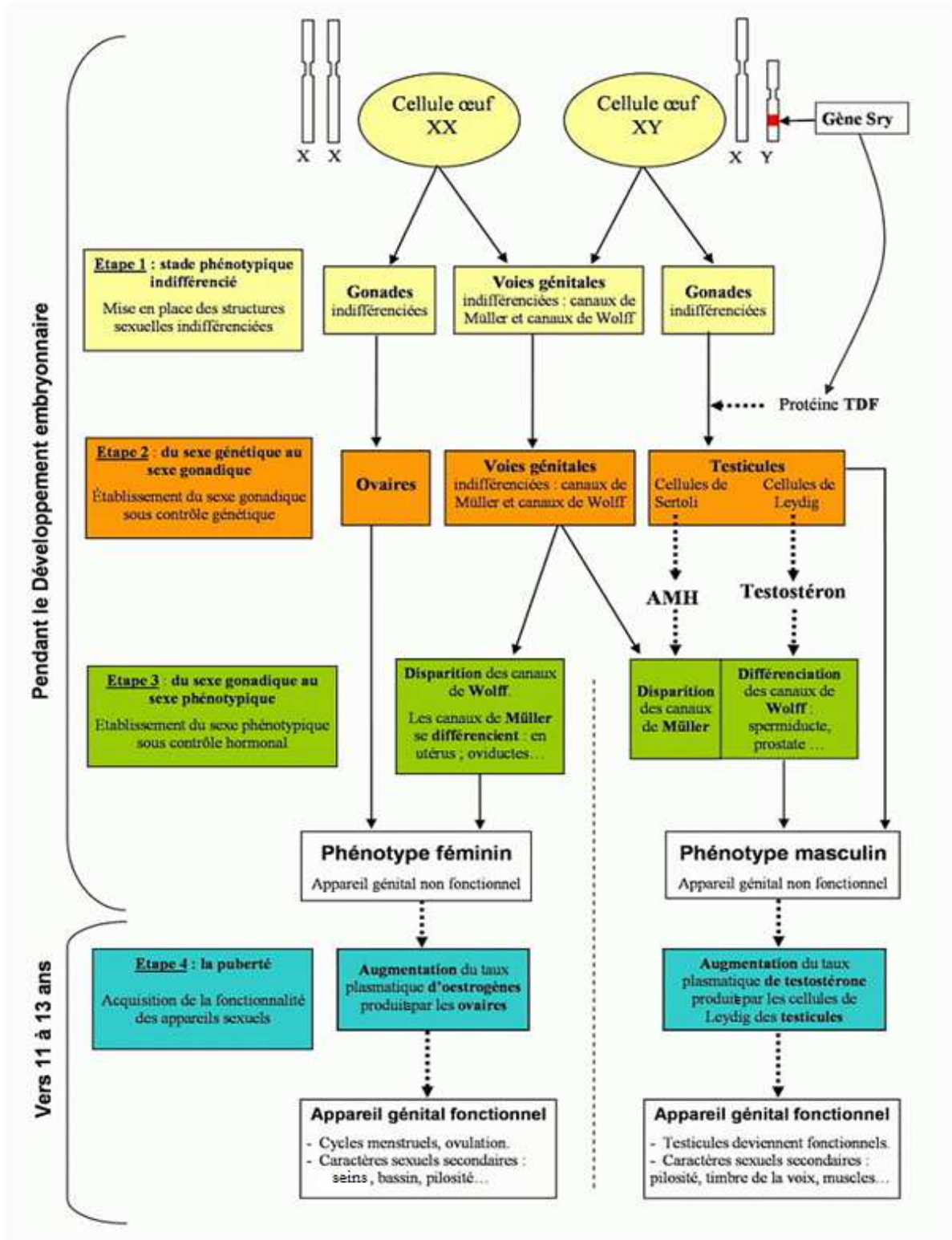


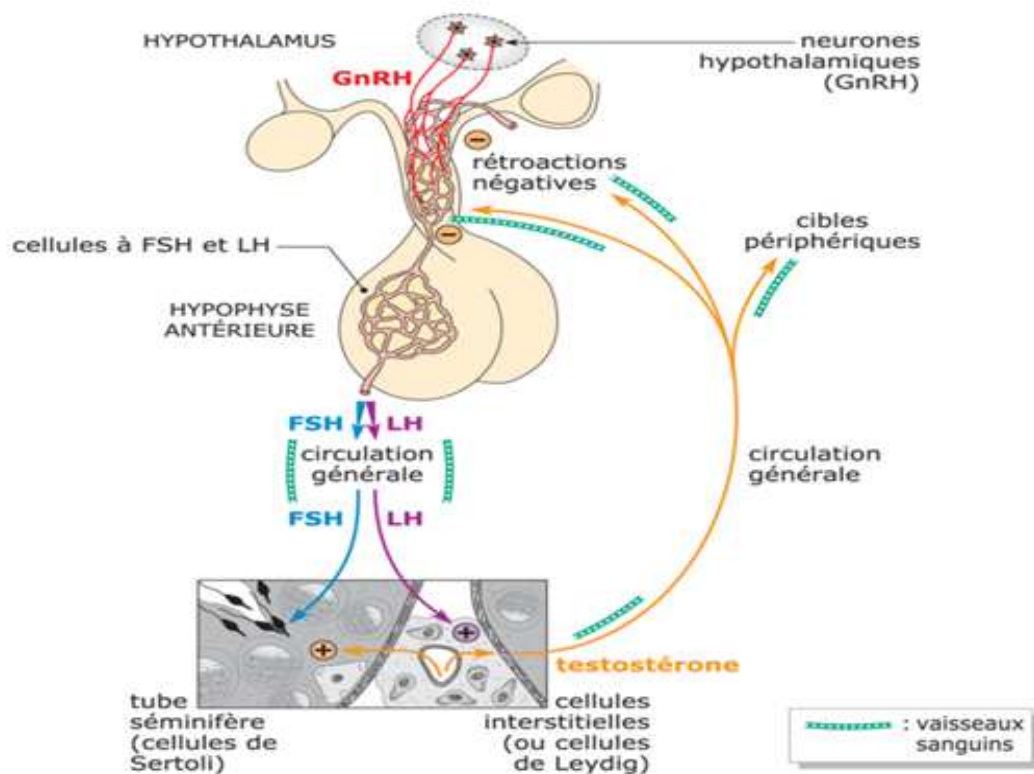
Figure 22 : Arbre décisionnel montrant les différentes étapes de la différenciation sexuelle.

## 4-2) Physiopathologie de l'insensibilité aux androgènes :

Avant de traiter le mécanisme physiopathologique de l'insensibilité aux androgènes, il nous paraît intéressant de faire un bref rappel sur la structure et le fonctionnement des récepteurs aux androgènes.

### 4-2-1) Androgènes:

La testostérone est produite principalement dans les testicules par les cellules de Leydig. Sa production est sous le contrôle de l'hormone lutéinisante (LH), produite par l'hypophyse, elle-même sous contrôle de la LHRH libérée au niveau de l'hypothalamus( **Figure 23**). Une fois produite, la testostérone circule liée soit au Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) soit à l'albumine [30].



**Figure 23** : Régulation physiologique de l'axe gonadotrope mâle.

Les glandes corticosurrénales sont également capables de produire des androgènes dont la déhydroépiandrostérone et l'androstènedione qui seront converties en testostérone dans les tissus périphériques.

L'action des androgènes, T et DHT, s'exerce par l'intermédiaire d'un récepteur nucléaire commun, le AR [31].

#### 4-2-2) Récepteur aux androgènes :

##### a) Définition :

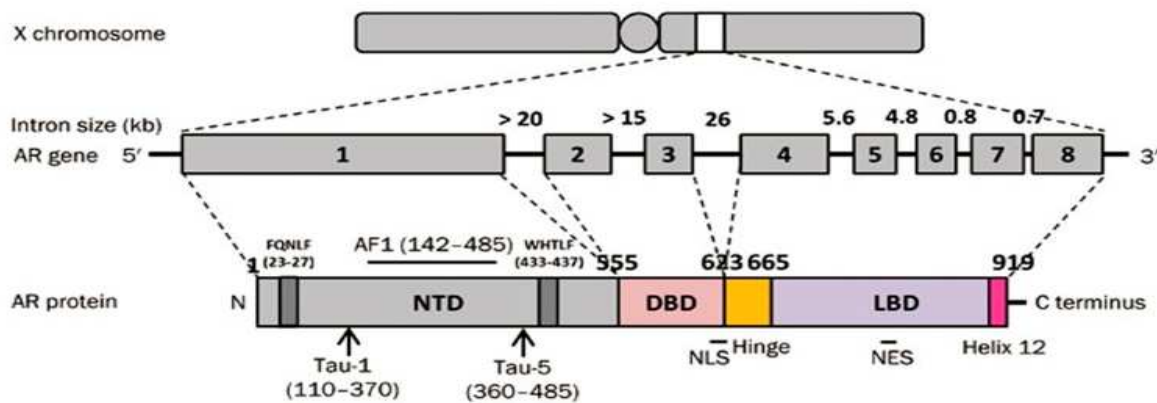
Le AR est un récepteur intracellulaire qui fonctionne comme un facteur de transcription, il appartient au groupe des récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes avec [30] :

- Le récepteur des œstrogènes (ER);
- Le récepteur des glucocorticoïdes (GR);
- Le récepteur de la progestérone (PR);
- Le récepteur des minéralocorticoïdes (MR).

##### b) Gène codant pour le récepteur aux androgènes :

Le gène du AR se situe sur le bras long du chromosome X (Xq11-12) et couvre une région d'environ 186 Kb [32] (Figure 24).

Il contient huit exons codant une protéine d'environ 919 acides aminés [1] (Figure 24).



**Figure 24** : Organisation génomique du gène du récepteur aux androgènes humain localisé sur le bras long du chromosome X (locus: Xq11-q12) et la structure des domaines fonctionnels de la protéine de récepteur aux androgènes [33].

### c) Structure du récepteur aux androgènes :

Le AR partage la structure modulaire typique de trois domaines fonctionnels avec d'autres membres du groupe des récepteurs nucléaires.

De l'extrémité N-terminale à l'extrémité C-terminale, le AR comprend :

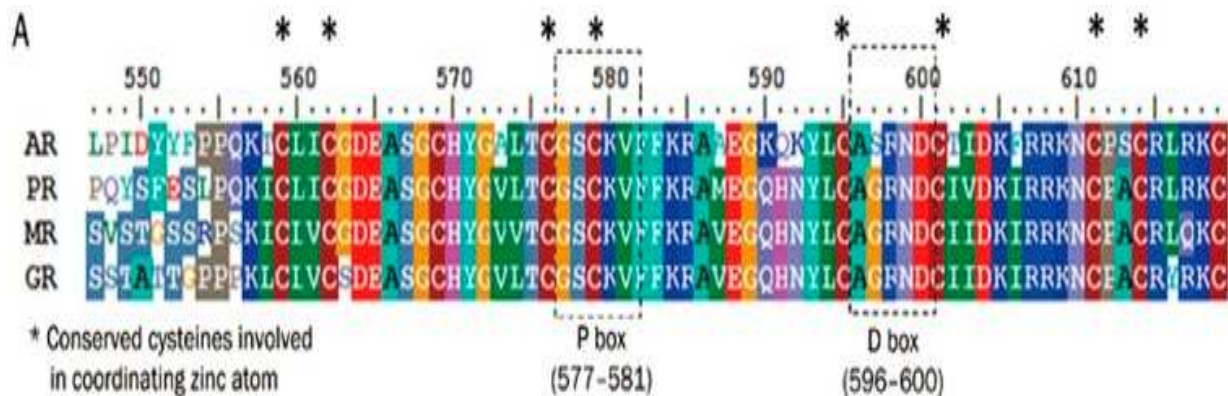
#### \* Domaine N-terminal A/B (NTD) :

Il est codé par l'exon 1, et représente plus de la moitié de la protéine; son domaine AF1 contient deux unités d'activation de la transcription séparables: Tau-1 et Tau-5 [33] (**Figure 24**).

La région NTD comporte également de nombreux sites de phosphorylation qui contribuent à la détermination de l'effet agoniste ou antagoniste d'un ligand.

#### \* Domaine central C de liaison à l'ADN : (DBD)

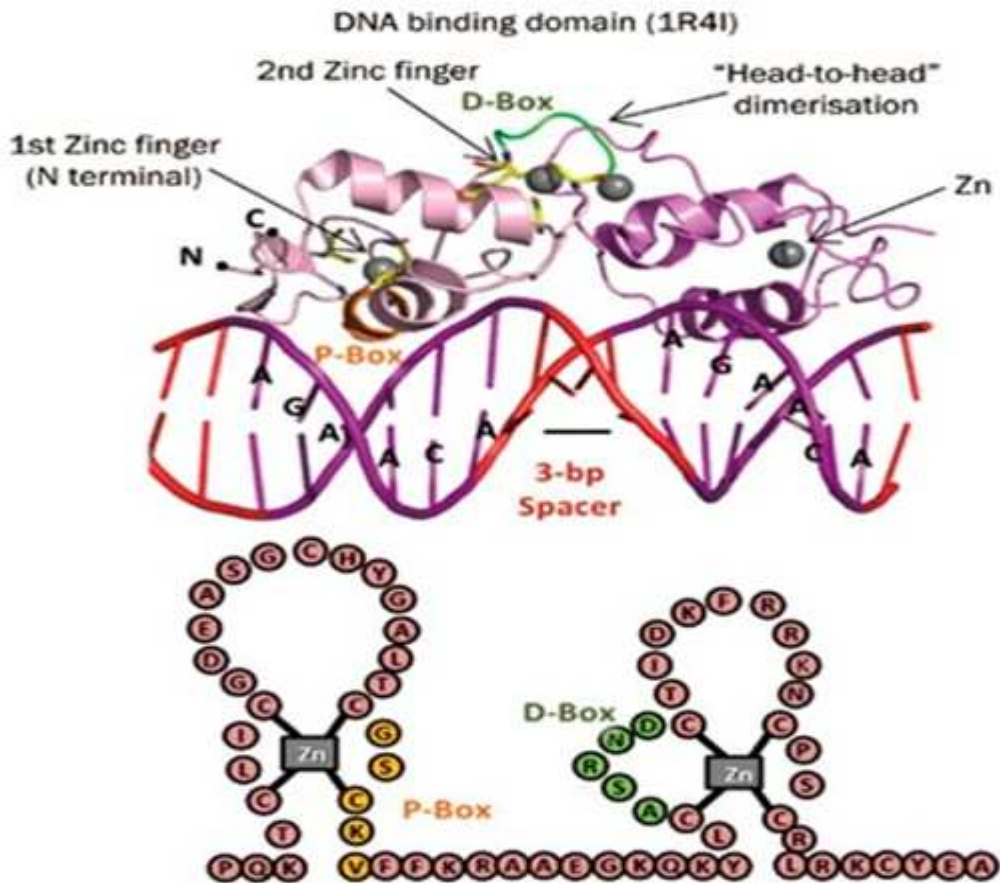
Il est codé par les exons 2 et 3, et présente une région riche en cystéine [33] (**Figure 25**).



**Figure 25 :** Alignement de la séquence du domaine de liaison à l'ADN du récepteur aux androgènes (AR), du récepteur de la progestérone (PR), du récepteur des minéralocorticoïdes (MR) et du récepteur des glucocorticoïdes (GR) [33].

Au sein du DBD se trouvent deux anses protéiques maintenues à leur base par quatre résidus cystéines et liées à leur base par un ion  $Zn^{++}$ , portant le nom de doigts de zinc [33] (**Figure 26**).

Sous sa forme dimérique, le récepteur se lie à des séquences de l'ADN de type palindromique IR3 (inverted repeat3) (**Figure 26**) retrouvés au niveau des séquences promotrices des gènes régulés par les androgènes [33].



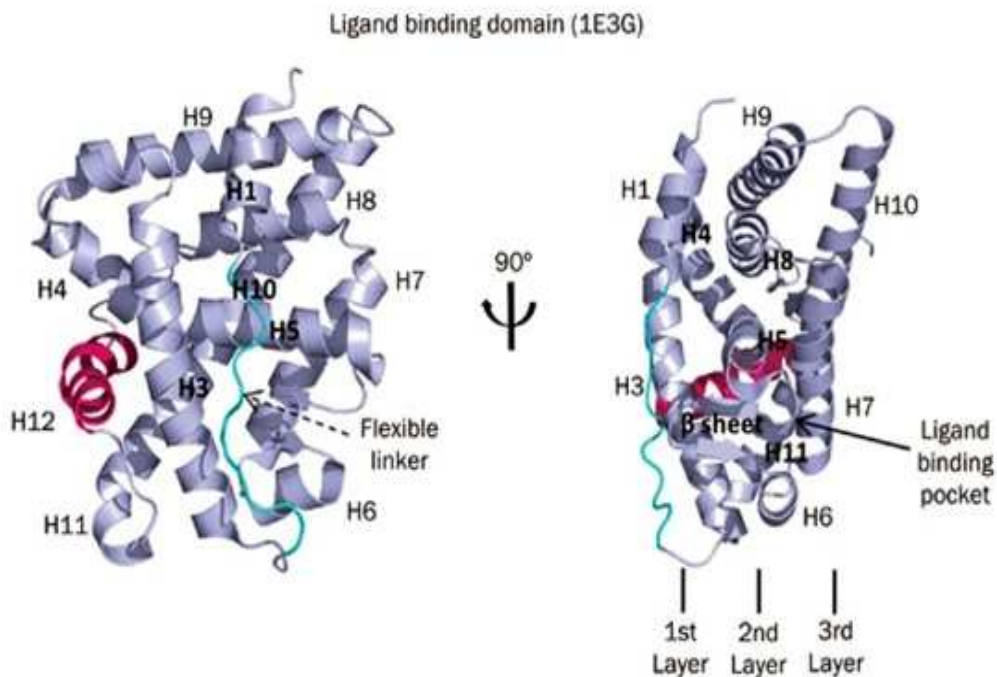
**Figure 26 :** Haut : Structure cristalline de l'AR DBD complexé avec son élément de réponse hormonale. Bas : Représentation de bande dessinée de l'AR DBD [33].

\* Région charnière D :

La région de charnière joue un rôle complexe dans la liaison sélective à l'élément de réponse aux androgènes (ARE), le recrutement de coactivateurs [33], l'interaction N/C terminale et représente un site cible pour une acétylation, ubiquitylation, phosphorylation et méthylation [33]. Ainsi, elle exerce une régulation négative sur l'activité transcriptionnelle du domaine de transactivation AF2 situé dans le domaine de liaison du ligand [8].

\* Domaine de liaison au ligand E/F : (LBD)

Codé par les exons de 4 à 8 [32]. Le LBD se compose de onze hélices (H1 à H12) et quatre brins  $\beta$  courts formant deux feuilles  $\beta$  antiparallèles pliées en « sandwich à trois couches » (Figure 27).



**Figure 27:** Structure cristalline du domaine de liaison de ligand AR (LBD) [33].

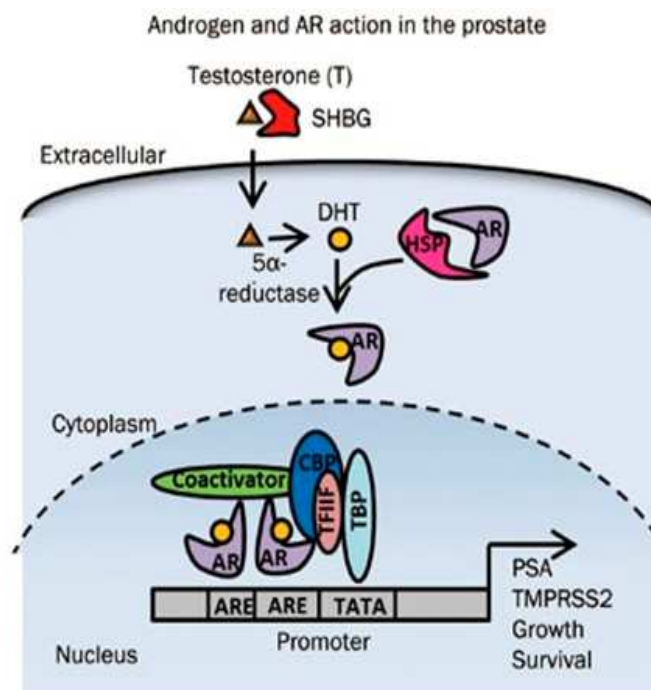
Il possède également une petite surface d'interaction pour les protéines du choc thermique (HSP) appelée BF3 [2].

#### 4-2-3) Mécanisme d'action des androgènes :

La liaison de l'androgène au récepteur provoque l'activation du récepteur par une modification conformationnelle, entraînant sa dimérisation (**Figure 28**). Par la suite, le N-terminal de AR interagit avec l'extrémité C-terminale hydrophobe du AF2 de façon intramoléculaire [32].

Une fois phosphorylé, le récepteur des androgènes activé se lie alors à une séquence d'ADN spécifique appelée ARE et doit recruter des co-activateurs [30,32] (**Figure 28**).

L'interaction du AR activé avec cette séquence déterminera l'action des androgènes dans les cellules cibles par la transcription des gènes spécifiques.



**Figure 28** : Mécanisme d'action des androgènes.

#### **4-2-4) Physiopathologie de l'insensibilité aux androgènes :**

L'insensibilité aux androgènes est due à la résistance des tissus cibles à l'action des androgènes, normalement sécrétés, ce qui empêche le développement physique et sexuel masculin normal chez un sujet 46 XY [1], avec défaut de masculinisation des organes génitaux survenant durant la période de différenciation sexuelle embryonnaire.

En effet, l'incapacité des cellules cibles à reconnaître et utiliser les androgènes, aboutit à un défaut de développement des canaux de Wolff. Cependant, le testicule fœtal sécrète l'AMH et remplit ainsi sa fonction d'involution müllérienne.

D'autre part, le AIS est une maladie génétique à transmission récessive provoquée par une anomalie au niveau du gène codant pour le AR [1].

En effet, les mutations peuvent affecter l'une des étapes du mécanisme d'action des androgènes sus-citées, en commençant par la synthèse de la protéine du AR et se terminant avec la capacité de transcription du complexe dimère, résultant en diverses formes du AIS [3].

La plupart des mutations se trouvent dans le DBD et le LBD, effectuant ainsi une modification de la structure cristalline. Le AR muté est alors complètement inactif.

Le résultat est un mauvais repliement possible du domaine LBD et donc diminution de l'affinité de la liaison [34].

Des études fonctionnelles suggèrent qu'une mutation du AR peut affecter l'interaction du BF3 avec AF2 [3].

Mais il existe des cas de féminisation testiculaire sans mutation sur le gène du AR, dus à d'autres causes moins fréquentes qui sont [3] :

- La mutation d'un facteur de transcription.
- Le déficit de la transmission du signal de transactivation provenant de la région N-terminale du AR normal à la chaîne de transcription de la cellule.
- La mutation de sites de liaison de facteurs de transcription adjacents aux AREs inhibant ainsi la transcription induite par le AR lié à l'hormone [30].

En effet, il existe des preuves indiquant que l'interaction N/C perturbée peut servir de mécanisme pour le AIS même dans le cas où la liaison du ligand est normale [35].

### **III-5) DIAGNOSTIC POSITIF :**

#### **5-1) Diagnostic clinique:**

La présentation clinique des patients atteints du AIS dépend du degré d'insensibilité aux androgènes, on distingue [5] :

- Le syndrome d'insensibilité complète aux androgènes (CAIS): qui est la manifestation classique du AIS, caractérisée par un phénotype féminin avec aménorrhée primaire sans ambiguïté sexuelle ( c'est le cas de nos deux patientes).

- Le syndrome d'insensibilité partielle aux androgènes (PAIS): présente une hétérogénéité phénotypique allant d'un phénotype féminin vers une virilisation intense avec OGE ambigus.

- Le syndrome d'insensibilité légère aux androgènes: caractérisée par un phénotype masculin normal mais présentant plus tard une gynécomastie et une infertilité.

#### **5-1-1) Syndrome d'insensibilité complète aux androgènes :**

##### **- A l'examen général :**

On retrouve souvent un développement morphologique féminin et harmonieux; une disposition gynoïde du tissu adipeux et une voix féminine, il s'agit de femmes plus grandes que la moyenne féminine [5], comme ce fut le cas de nos deux patientes et en général minces ( le cas de notre première patiente).

##### **- A l'examen gynécologique :**

- **Avant la puberté**, les organes génitaux externes sont de type féminin, le diagnostic est posé souvent lors de la découverte de tuméfaction inguinale dont l'exploration permet d'objectiver un testicule en position ectopique, souvent retrouvé dans le canal inguinal ( c'est le cas de nos deux patientes). En effet; environ 80 à 90% des individus avec CAIS développent une hernie inguinale [36].

- **Après la puberté**, le motif de consultation le plus fréquent est l'aménorrhée primaire chez un individu ayant un morphotype féminin, une croissance pubertaire normale avec un développement mammaire normal en raison de la production accrue d'œstrogènes par aromatisation des androgènes, sans acné du visage [5]. En effet; les testicules chez les personnes CAIS causent la féminisation pubertaire.

Chez les patients avec CAIS, les cheveux sont normalement implantés, à l'opposé de l'absence de pilosité: les aisselles sont parfaitement glabres et le pubis ne présente aucun poil noir et dur (**Figure 29**), ce signe doit attirer l'attention et faire évoquer le diagnostic [37]. Cependant, un fin duvet clairsemé est possible et ne doit pas faire éliminer le diagnostic.



**Figure 29** : Aspect clinique du phénotype féminin [2].

Les organes génitaux externes sont féminins avec un petit clitoris et des grandes et des petites lèvres normales (**Figure 30**). Cependant, le vagin peut être présent perméable mais souvent raccourci se terminant en cul-de-sac [37], ceci concorde avec nos deux patientes. Les organes génitaux internes dérivés des canaux de Wolff sont souvent absents, il n'y a ni utérus ni trompes ni pavillon ni prostate. En effet, la gonade est un testicule comportant un épiddyme et un canal déférent, elle peut siéger en position inguinale, labiale ou abdominale.



**Figure 30** : Organes génitaux externes de type féminin avec absence de pilosité pubienne [1].

Quant à la puberté, elle se produit à un âge similaire aux femmes normales, moins fréquemment, certains signes de masculinisation des organes génitaux externes peuvent être présents, tels qu'une clitoromégalie (**Figure 31**), une fusion labiale, ou un développement des canaux de Wolff (épididyme, conduits déférents, vésicules séminales) [5].



**Figure 31**: Organes génitaux externes avec hypertrophie du clitoris [38].

Dans certaines études, le reste des canaux de Müller a été détecté dans près d'un tiers des individus atteints [5].

### 5-1-2) Syndrome d'insensibilité partielle aux androgènes :

- **Avant la puberté**, le phénotype typique se caractérise par la présence d'OGE ambigus [5] (**Figure 32**), il est fréquent d'observer un micro pénis, une cryptorchidie, un hypospadias sévère ou un scrotum bifide qui peut contenir des testicules descendus [39].



**Figure 32** : Organes génitaux externes ambigus [40].

Dans une récente étude, il a été montré que la prévalence du AIS chez les patients hypospadias est 7,14% [41].

- **Après la puberté**, les individus avec PAIS présentent une gynécomastie, une clitoromégalie et des lèvres fusionnées [5].

Cliniquement, le PAIS réalise un large éventail d'anomalies depuis l'absence presque complète jusqu'à l'accomplissement quasi total de la virilisation. C'est ainsi qu'on a pu expliquer divers syndromes, antérieurement décrits pour leurs caractères cliniques et qui vont du phénotype le plus féminin jusqu'au plus masculin [42]:

\* Le syndrome décrit par Lubs, où l'atteinte chez les 5 membres d'une même famille différait du syndrome complet par développement partiel des dérivés wolffiens, une fusion scrotale elle aussi partielle, l'existence d'une pilosité pubienne et axillaire et d'un squelette de type masculin (**Figure 33**).



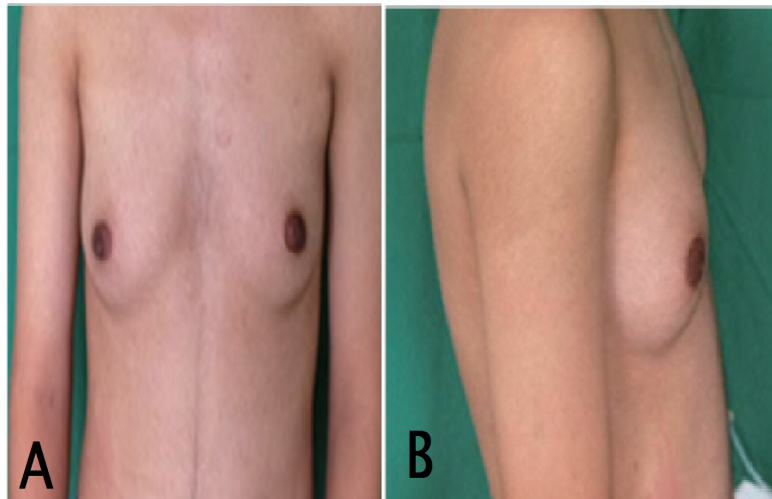
**Figure 33** : Morphotype masculin [38].

\*Le syndrome de Gilbert-Dreyfus, Sebaoun, Belaisch où les sujets ont des dérivés wolffiens incomplètement développés, un micro pénis (**Figure 34**), hypospade, un comportement masculin et une gynécomastie.



**Figure 34** : Organes génitaux externes de type masculin avec un micro pénis [43].

\*Le syndrome de Reifenstein est plus proche du phénotype masculin avec un hypospadias, un scrotum bifide et une gynécomastie (**Figure 35**).



**Figure 35 : A. Gynécomastie en vue antérieure. B. Gynécomastie en vue de profil [44].**

\* On suggère l'implication de l'insensibilité aux androgènes partielle, dans des azoospermies ou oligospermies sévères. Un tel mécanisme serait retrouvé dans 40% des cas de stérilités sécrétoires pour certains. Ceci a été toutefois contesté par d'autres.

### **5-1-3) Syndrome d'insensibilité légère ou douce aux androgènes :**

C'est une forme décrite par Rosewaters, caractérisée par une apparence masculine avec des organes génitaux externes et internes, normaux. Toutefois; ces sujets présentent plus tard une gynécomastie et une stérilité [42].

### **5-2) Diagnostic biologique :**

les résultats des dosages hormonaux doivent être interprétés en fonction des valeurs de références masculines et selon l'âge du patient :

- A la naissance, les niveaux de la testostérone et de LH restent élevés ou légèrement au-dessus de la fourchette normale pour les hommes [5].

- En période post pubertaire, le CAIS est classiquement caractérisé par des taux de testostérone dans la zone masculine normale ou élevée (supérieure à 5 ng/ml, la valeur normale féminine étant 0,4 ng/ml) vu la réponse exagérée à la stimulation par LH ,et des taux de LH sériques normaux ou élevés du fait de l'insensibilité hypothalamo-hypophysaire à la testostérone [5]. Cependant, les individus avec PAIS maintiennent des taux élevés de testostérone et de LH normale [5].

- En revanche, la sécrétion de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) est normale soit parce qu'elle est contrôlée par l'Inhibine qui serait normale [45], soit parce que l'œstradiol circulant exercerait un rétrocontrôle négatif différent sur LH et FSH. Les niveaux sériques de FSH dans notre étude de femmes CAIS ne diffèrent pas des autres adultes dont les gonades sont intactes.

- De même, l'activité des estrogènes est augmentée et celle de l'aromatase est conservée, ce qui est responsable du développement des seins [5].

Dosage hormonal	Résultat		Valeur de référence*
	CAIS	PAIS	
Testostérone sérique	Elevée dans les normes masculines	Elevée dans les normes masculines	7-20 dg/dL
LH	Normale ou élevée	Normale	0.3-2.8 IU/L
FSH	Normale	Normale	≤ 4.1 IU/L
Œstradiol sérique	Elevé	Elevé	< 13 pg/mL

**Tableau 3 :** Tableau récapitulatif des dosages biologiques pour CAIS et PAIS [46].

\*Valeurs de référence d'un sujet masculin pré pubère.

- La Testostérone Binding Globuline (TeBG) est élevée, reflétant à la fois la résistance aux androgènes et l'hyperestrogénie ( la synthèse de la TeBG est normalement stimulée par les estrogènes et inhibée par les androgènes).

- Le rapport T/DHT est abaissé par rapport à celui d'un sujet normal (20 contre 10 chez un sujet normal), en outre, un rapport T/DHT élevé peut être observé chez certains patients AIS menant à un faux diagnostic de déficit en 5 alpha-réductase [47].

- L'AMH reste normale parce que la sécrétion et la fonction des cellules de Sertoli ne sont pas affectées, cependant, les restes du Müller et une synthèse insuffisante de l'AMH ont été décrits dans certains cas du CAIS [5].

- La DHT a été rapportée diminuée chez les femmes atteintes du CAIS.

- Le test de stimulation par l'hormone chorionique gonadotrope (HCG) (1500 Unités/2 jours x 7 jours) avec dosage de la testostéronémie et de la DHT sérique à J0 et J15 ou J16 donne une réponse élevée (>10 ng/ml) [42].

- Le dosage des marqueurs tumoraux sériques, y compris HCG, les lactates déshydrogénases (LDH), et l'alpha-fœtoprotéine (AFP), sont trouvés à des niveaux élevés chez les patients atteints de tumeurs de cellules germinales.

- La capacité de liaison des androgènes sur les fibroblastes de peau génitale en culture est utile comme technique de diagnostic. Elle s'effectue sur culture de fibroblastes de peau génitale des patients, obtenue par biopsie préputiale ou des petites lèvres.

- D'autre part, il semble que les femmes CAIS ont des niveaux élevés de cholestérol, une résistance à l'insuline et un risque augmenté de survenue d'obésité.

### **5-3) Diagnostic radiologique :**

#### **5-3-1) Echographie :**

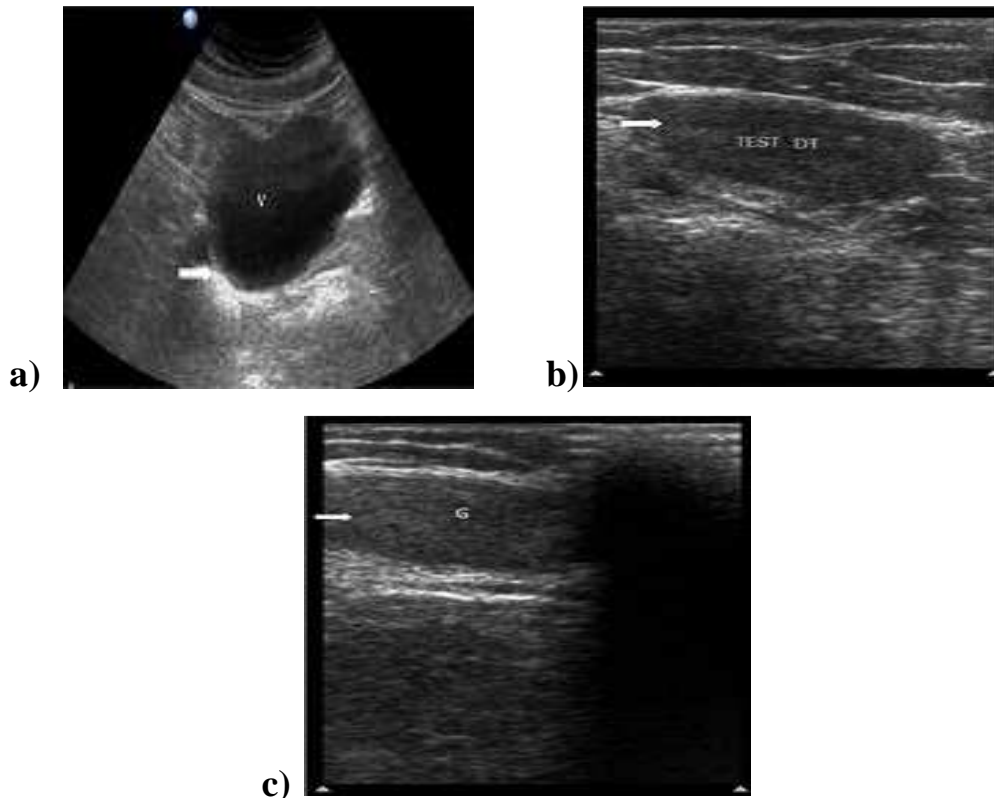
L'échographie représente l'examen de première intention en cas de suspicion de AIS, du fait de son innocuité, sa disponibilité et son apport important dans le bilan d'exploration locale, locorégionale ou générale. Actuellement, le diagnostic d'insensibilité aux androgènes est possible avant en période anténatale grâce à l'échographie fœtale, il a été également révolutionné grâce à l'échographie 3D, 4D.

**- Echographie en mode 2D:**

\* **Echographie anténatale :** l'échographie fœtale prend tout son intérêt en cas d'antécédents familiaux. En effet, l'absence d'OGE à l'échographie, confrontée à un caryotype 46 XY (réalisé par amniocentèse), pourrait évoquer le diagnostic. De plus, elle permet de rechercher aussi l'association à d'autres malformations congénitales notamment: l'agénésie rénale unilatérale, le retard de croissance intra utérin, les anomalies des extrémités et les anomalies faciales [42].

En période post natale :

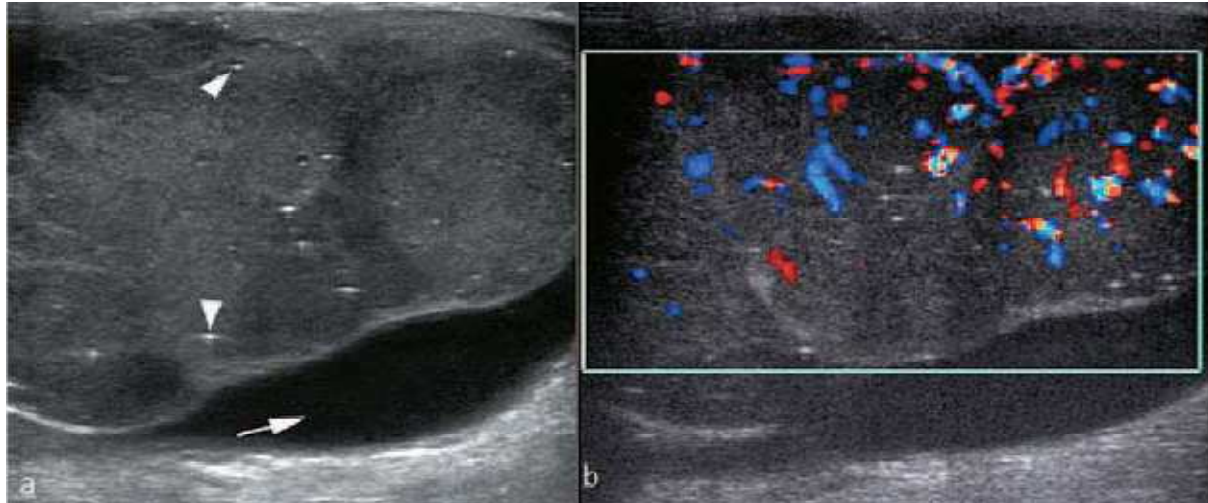
\* **Echographie pelvienne :** représente l'imagerie non-invasive la plus couramment utilisée. En effet, elle confirme l'absence de l'utérus et des gonades féminines chez les sujets avec AIS, et identifie les testicules ectopiques palpables ou non palpables lorsqu'ils sont situés au niveau inguinal ou labial; alors que sa performance est moindre lorsqu'ils sont en position abdomino-pelvienne [48]. En effet, l'ectopie testiculaire apparaît comme une formation homogène hypoéchogène, bien limitée, ovalaire et symétrique, d'échostructure tissulaire, mais plus petite et isoéchogène ou hypoéchogène par rapport au testicule normalement situé (**Figure 36**) [49].



**Figure 36 :** Echographie pelvienne : coupes transversales passant par la loge utérine montrant l'absence d'utérus (a) et objectivant des formations inguinales droite (b) et gauche (c) [49].

Elle a une sensibilité de 45% et une spécificité de 78%. De ce fait, elle ne localise pas de manière fiable les testicules non palpables et ne permet pas seule d'orienter la prise en charge chirurgicale de ces patients.

\* **Echo-Doppler :** peut être utile pour l'étude de la vascularisation, bien que les signes Doppler peuvent différer de ceux observés dans les testicules en position normale, cet examen prend son intérêt dans la recherche d'une hyper vascularisation suspecte notamment en cas de dégénérescence tumorale [50] (**Figure 37**).



**Figure 37** : Séminome. **a** ). Echographique scrotale en coupe longitudinale du testicule droit montrant une masse homogène diffuse avec multiples microlithiases associée à un hydrocèle. **b**). Doppler couleur montrant une hypervascularisation testiculaire [50].

#### - Echographie en mode 3D, 4D :

En gynécologie, l'échographie 3D a permis des progrès rapides dans la sécurité diagnostique et sa précision dans les malformations congénitales. Associée aux techniques de Doppler couleur, l'échographie 3D par voie vaginale a fourni de nouvelles précisions dans la mesure de la vascularisation. En effet, les calculs biométriques ont évolué grâce au 3D par l'apport des possibilités de calcul volumique (système vocal) et l'analyse de la vascularisation tissulaire qui permet de calculer des index de vascularisation dans une structure définie et son volume.

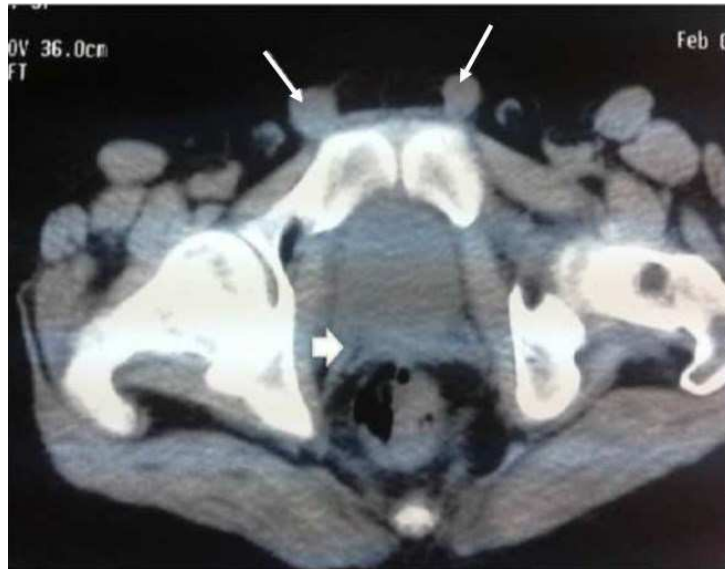
En obstétrique, l'acquisition d'un volume fœtal et le mode multiplan, en coupes sagittales, tous les demi-millimètres, permet de raccourcir le temps d'examen au 1er trimestre et d'individualiser les meilleurs plans de coupes crânio-céphaliques, thoraciques et abdominaux avec une approche en reconstruction de surface [51].

#### 5-3-2) Tomodensitométrie (TDM) :

La TDM confirme l'absence des organes génitaux internes et permet l'exploration de l'ectopie testiculaire. Toutefois, en raison du risque de rayonnements ionisants, elle est remplacée par l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Actuellement, la TDM n'est recommandée qu'en cas de contre-indication à l'IRM ou de cancer testiculaire prouvé, permettant ainsi un bilan d'extension précis [49].

Elle objective l'absence d'utérus et d'ovaires et la présence de formations testiculaires sous forme de masses ovalaires, bilatérales, homogènes et hypodenses, souvent facilitée par l'absence du cordon spermatique dans le canal inguinal. D'autre part, elle permet de rechercher des malformations associées (**Figure 38**).

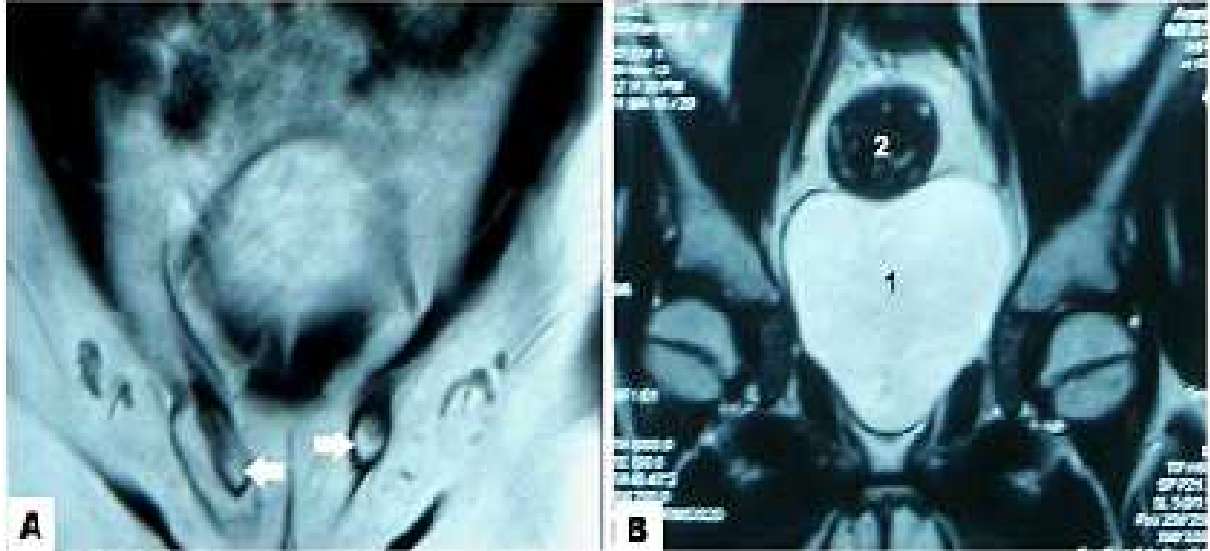


**Figure 38** : TDM pelvienne en coupe axiale passant par la région utérine objectivant deux formations inguinales confirmant l'absence d'utérus et d'ovaires et la présence de formations testiculaires inguinales [49].

### 5-3-3) Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Contrairement à la TDM, l'IRM ne comporte pas de risque d'irradiation et représente ainsi le moyen d'imagerie plus intéressant en période fœtale, néonatale et pédiatrique. En effet, l'IRM pelvienne est l'examen de choix ayant une sensibilité de 96% et une spécificité de 100%. Elle localise facilement les testicules ectopiques en intra-abdominal; dans les canaux inguinaux ou au niveau des grandes lèvres et permet également de mettre en évidence de potentielles lésions focales en rapport avec une tumeur ou une inflammation et une éventuelle extension ganglionnaire [37].

En effet, les testicules ectopiques sont en hypo signal sur les images pondérées en T1 et en hyper signal en pondération T2 (Figures 39, 40, 41) [48]. Alors que le testicule intra-abdominal est hyper cellulaire par rapport aux tissus adjacents, présente de ce fait un hyper signal.



**Figure 39:** IRM pelvienne en coupe coronale en T1. **A.** Testicules inguinaux bilatéraux (flèche). **B.** Absence de l'utérus, trompes utérines, des ovaires (1-vessie, 2-rectum) [46].



**Figure 40 :** IRM pelvienne en coupe axiale en T1. **A.** Testicules inguinaux bilatéraux (flèche) **.B.** Absence de l'utérus, du col utérin (1-muscle droit de l'abdomen, 2- la vessie, 3- rectum, 4- sacrum) [46].

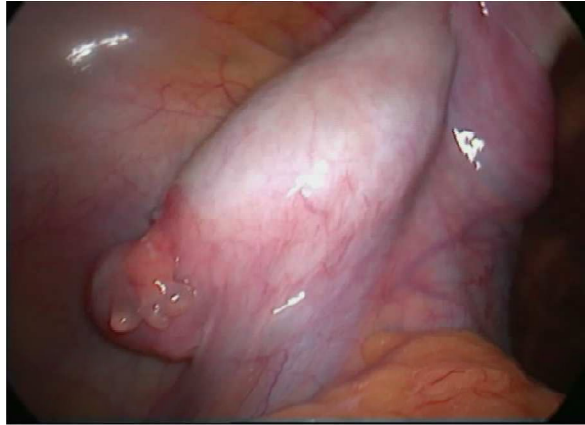


**Figure 41:** IRM pelvienne en coupe axiale en T2. **A.** Testicules inguinaux bilatéraux (**flèche**) **.B.** Absence de l'utérus, du col utérin (1-muscle droit de l'abdomen, 2- la vessie, 3- rectum, 4- sacrum) [46].

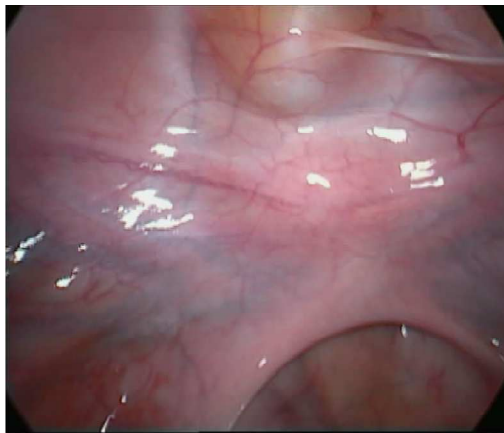
#### 5-3-4) Cœlioscopie diagnostique :

Elle a une sensibilité et une spécificité près de 100% pour la localisation des testicules non palpables et permet en plus de réaliser une biopsie gonadique.

Comme ce fut le cas de l'une de nos patientes, elle confirme l'absence d'utérus et d'ovaires et localise les gonades ectopiques (**Figures 42, 43**). Toutefois, actuellement sa place a régressé par l'avènement de l'échographie 3D, 4D et de l'IRM.



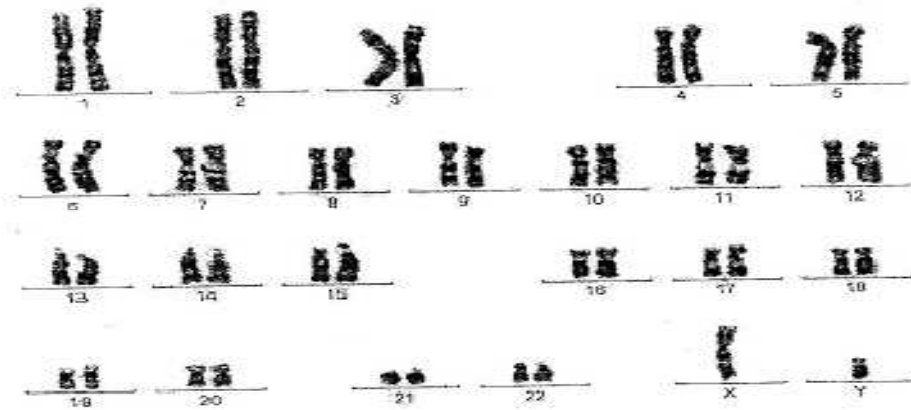
**Figure 42:** Image coelioscopique de testicules ectopiques en intra-abdominal [52].



**Figure 43:** Image coelioscopique objectivant un vagin borgne, sans utérus ni annexes [52].

#### **5-4) Diagnostic génétique et conseil génétique :**

Le AIS est une maladie génétique récessive liée à l'X, provoquée par une mutation dans le gène du AR (Xq11-12), les parents sont atteints dans 59% des cas. En effet; les personnes avec AIS ont un caryotype masculin 46 XY (**Figure 44**), cependant d'autres caryotypes anormaux ( 47,XXY; inv X; Y) ont été décrits.



**Figure 44:** Caryotype montrant un génotype 46,XY.

La recherche de la mutation causale est indispensable. Elle s'effectue par séquençage du gène du récepteur aux androgènes, ce dernier détecte des mutations dans 95% chez les individus avec CAIS et dans moins de 50% chez ceux avec PAIS [5].

L'exon 1 du gène codant pour le AR est un point chaud pour les mutations secondaires au AIS, cependant les mutations dans la région de répétition de triplet sont très rares [36].

Les mutations au niveau du gène du AR sont très nombreuses. En effet, la substitution représente l'anomalie la plus fréquente. Plus de 350 mutations responsables de syndrome de résistance aux androgènes sont répertoriées, dans la majorité des cas il s'agit d'une simple substitution d'acides aminés [37].

Au niveau de l'exon1, Gottlieb a rapporté 65 mutations [42]. Concernant les mutations responsables d'un codon stop au niveau de l'exon1, elles sont retrouvées dans 18 cas de formes complètes dont 17 à type de substitutions et un seul cas de délétion. Bel Haj [37] a décrit une mutation à type de délétion, localisée au niveau de l'exon 1, responsable d'un codon stop. Mestayer [42] a suggéré la participation d'une anomalie de la régulation de l'ARN messenger du AR.

	Changement au niveau ADN	Exon	Protéine prédite	Phénotype
1	c.2289 C>T	1	p.(Pro 392 Ser)	CAIS
2	c.1761 G>A	1	p.(Gly 216 Arg)	PAIS & MAIS
3	c.2759 G>T	2	p.(Leu 548 Phe)	PAIS
4	c.2829 T>C	2	p.(Tyr 572 His)	MAIS
5	c.2962 G>C	3	p.(Arg 616 Pro)	CAIS
6	c.2937 G>A	3	p.(Arg 608 Gln)	PAIS & MAIS
7	c.3225 A>G	4	p.(Ser 704 Gly)	CAIS
8	c.3284 G>T	4	p.(Leu 723 Phe)	CAIS
9	c.3192_3194 del A	4	p.(Asn 693 del)	PAIS
10	c.3201 G>A	4	p.(Asp 696 Asn)	MAIS
11	c.3348 C>T	5	p.(Leu 745 Phe)	CAIS
12	c.3339 G>T	5	p.(Trp 742 Cys)	PAIS
13	c.3384 A>G	5	p.(Asn 757 Ser)	MAIS
14	c.3458 G>A	6	p.(Met 781 Ile)	CAIS
15	c.3482 G>T	6	p.(Arg 789 Ser)	PAIS
16	c.3517 C>T	6	p.(Thr 801 Ile)	MAIS
17	c.3643 T>C	7	p.(Ile 843 Thr)	CAIS
18	c.3636 G>T	7	p.(Arg 841 Cys)	PAIS
19	c.3579 C>G	7	p.(Leu 822 Val)	MAIS
20	c.3783 G>A	8	p.(Val 890 Met)	CAIS
21	c.3727 C>G	8	p.(Ala 871 Gly)	PAIS
22	c.3774 A>G	8	p.(Met 887 Val)	MAIS

**Tableau 4 :** Mutations les plus fréquentes au niveau du gène du récepteur aux androgènes associées à des phénotypes variables [53].

Actuellement, le diagnostic anténatal est devenu possible permettant par biopsie trophoblastique ou sur analyse du liquide amniotique la recherche de la mutation causale et l'analyse des polymorphismes du gène du AR [42].

En effet, il est réalisable si la mutation causale est identifiée dans la famille ou lorsque la mutation n'est pas connue, à condition qu'il existe au moins deux cas dans la famille confirmant la liaison à l'X de l'affection. Toutefois ce diagnostic est éthiquement discutable. En effet; la détermination de l'hétérozygotie est possible chez la mère du sujet atteint et ses apparentées si elles le demandent.

En effet, la mère d'un individu atteint du AIS, est porteuse hétérozygote de la mutation sans montrer aucun traits phénotypique. Toutefois, elle transmet le défaut à 50% de ses filles, qui seront porteuses, et à 50% de ses fils, qui seront touchés [5].

Il est rare que la mutation soit transmise par un homme atteint, parce que la plupart d'entre eux sont stériles ou ont été considérés en tant que femmes. Cependant, certains hommes sont fertiles et transmettent le défaut à leurs filles, qui seront porteuses, leurs fils ne seront pas affectés par le chromosome Y reçu de leurs pères [5].

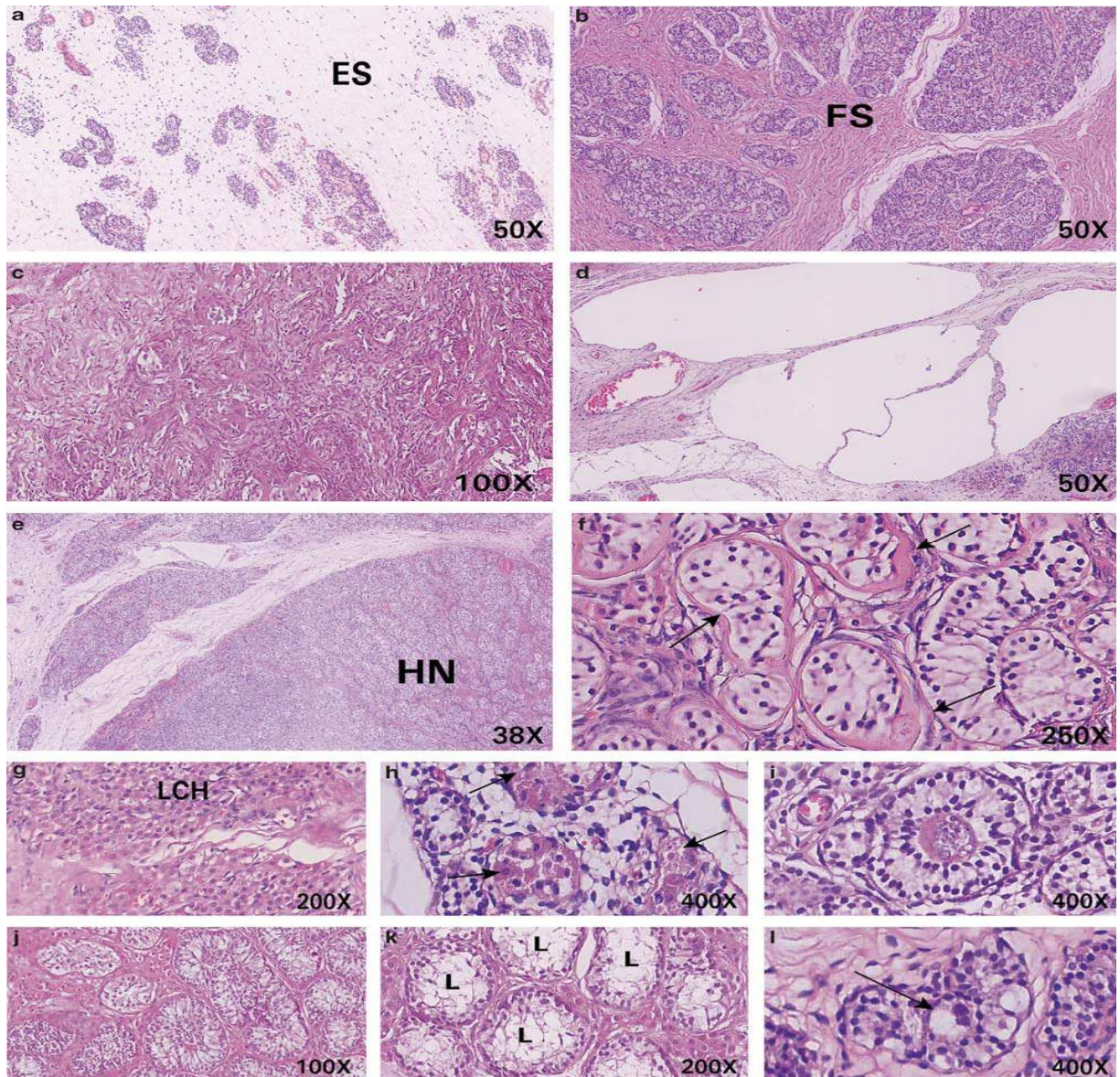
### **5-5) Diagnostic histologique :**

La confirmation histologique prend tout son intérêt dans le diagnostic du AIS, en précisant la nature histologique du testicule ectopique et la détection de toute transformation tumorale bénigne ou maligne de la gonade.

#### **5-5-1) Testicules du AIS :**

**L'aspect macroscopique** est celui de testicules normaux, mais se caractérise par sa petite taille avec possibilité de masse myomateuse para testiculaire.

**Histologiquement**, le testicule du AIS est formé de tubes séminifères immatures de type foetal contenant de rares cellules germinales et bordés uniquement de cellules de Sertoli. Le nombre des cellules germinales peut être normal chez les enfants de moins de cinq ans et tend à diminuer voire s'annuler avec l'âge. Dans le tissu interstitiel, il existe une hyperplasie des cellules de Leydig associée dans 70% des cas (**Figure 45**) [37]. Des ébauches de trompe de Fallope dérivant de l'extrémité des canaux de Müller sont présentes dans un tiers des cas en périphérie des testicules dû à un retard de synthèse de l'hormone antimüllérienne par les cellules de Sertoli ou à son inactivation comme c'était le cas pour notre deuxième patiente.



**Figure 45 :** Différents aspects histopathologiques du testicule dans le syndrome d'insensibilité aux androgènes, coloration à l'hématoxyline et l'éosine (H & E). **(a)** Stroma œdémateux (ES); **(b)** Stroma fibreux (FS); **(c)** Stroma similaire à celui de l'ovaire; **(d)** Dilatation des vaisseaux lymphatiques; **(e)** Nodule hamartomateux (HN); **(f)** Atrophie fibrotique des tubes séminifères (**flèche**); **(g)** Hyperplasie des cellules de Leydig (LCH); **(h)** Changements en éosinophiles granulaires dans le cytoplasme de la cellule de Sertoli (**flèche**); **(i)** Aspect nodulaire de cellules de Sertoli avec dépôt hyalin central; **(j)** Aspect nodulaire de cellules de Sertoli sans dépôt hyalin; **(k)** Lumière sporadiques; **(l)** Cellules germinales multinucléée (**flèche**) [46].

### **5-5-2) Transformation bénigne des testicules du AIS :**

Les tumeurs bénignes provenant des cellules non-germinales englobent les adénomes Sertoliens et les hamartomes. Elles représentent environ 60% des tumeurs paratesticulaires bénignes. Elles se présentent comme une petite lésion nodulaire ferme, blanc-grisâtre, bien limitée, isolée, unilatérale, mesurant le plus souvent moins de 2cm.

Les tumeurs bénignes, bien différenciées représentent 10% de l'ensemble des tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig et sont souvent associées au syndrome de testicule féminisant, c'est le cas de notre deuxième observation.

**Macroscopiquement**, ces tumeurs sont bien limitées, parfois un peu lobulées, solides, fermes et homogènes, sans remaniement nécrotique et avec peu de fibrose ou de calcifications, mesurant généralement entre 3 à 5cm de diamètre en moyenne [54].

**Histologiquement**, les tumeurs à cellules de Sertoli présentent, des cellules de petite taille cuboïdes à cytoplasme basophile ou de grande taille polygonales à cytoplasme éosinophile disposées en tubes. Alors que les tumeurs à cellules de Leydig présentent histologiquement, de grandes cellules polyédriques ou arrondies à limites nettes proches des cellules normales [55].

**L'immunohistochimie** montre un marquage avec les anticorps anti-cytokératine, vimentine pour les tumeurs à cellules de Sertoli et la présence d'androgènes intracellulaires et de vimentine pour les tumeurs à cellules de Leydig [55].

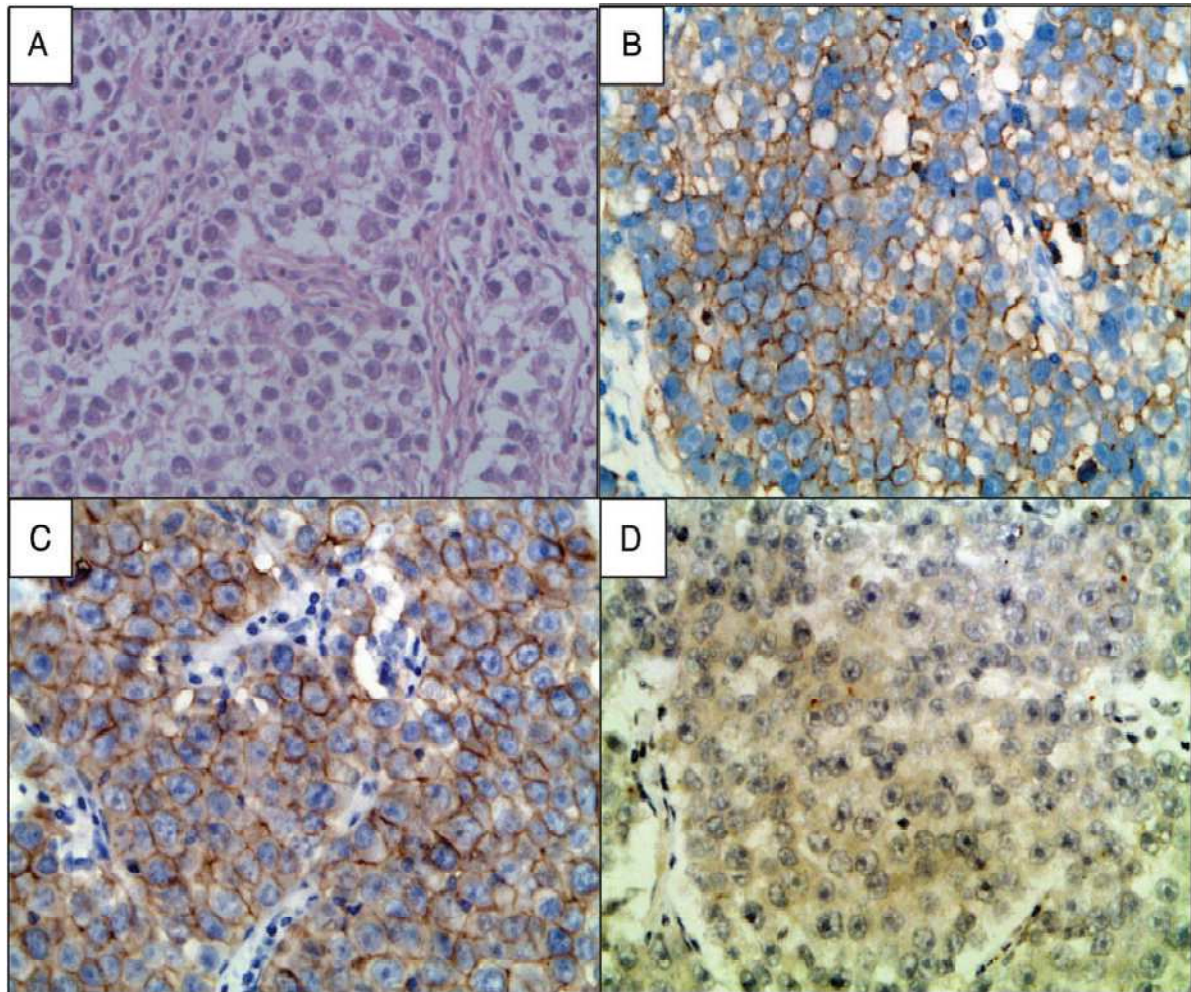
### **5-5-3) Transformation maligne des testicules du AIS :**

Le séminome est la tumeur germinale des cellules de type II la plus fréquemment rencontrée chez les patients avec AIS. Il est toujours précédé par une lésion néoplasique in situ [15].

**Macroscopiquement:** la tumeur se présente sous la forme d'un nodule unique bien circonscrit ou de nodules plus ou moins confluent, faisant saillie à la coupe par rapport au parenchyme testiculaire résiduel. La tumeur est homogène, blanc-rosée ou grisâtre et ferme. Les remaniements nécrotiques sont inhabituels [54].

**Histologiquement:** les cellules sont rondes, monomorphes à cytoplasme clair ou éosinophile, à noyau central et nucléolé, associées à un stroma lymphocytaire (lymphocytes T) et histiocytaire [55] (**Figures 46**).

**En immunohistochimie,** les cellules tumorales expriment la phosphatase alcaline placentaire (PLAP) et le KIT (marqueurs des gonocytes primordiaux) [55].



**Figure 46:** Aspect histologique du séminome. (A) (H&E x 400). Les cellules tumorales sont regroupées dans des nids bien définis et séparées par des lymphocytes brins fibreux. Les cellules tumorales arrondies ont un cytoplasme éosinophile clair, et un grand noyau central, arrondi ou aplati qui contient une ou quelques nucléoles. Présence de calcifications . (B-D) × 400. Aspect immunohistochimique du séminome, les cellules tumorales sont positives pour la phosphatase alcaline placentaire (B) et CD117 (C), mais négatives pour la cytokératine (D) [56].

### III-6) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

- **Le déficit en 5 $\alpha$ -réductase type 2** : est une maladie autosomique récessive provoquée par une anomalie du gène SRD5A2 [45], les personnes ayant un déficit de l'enzyme 5 $\alpha$ -réductase ont un blocage de la biosynthèse de la testostérone en DHT. Ces individus ont des organes génitaux internes masculins (dépendant de la testostérone) et aucun organe génital externe (DHT dépendant). De plus, ils sont sexuellement ambigus, à la naissance. Cependant, dans certains cas, ils sont entièrement féminins, et la virilisation se produit pendant la puberté[5].

Le taux élevé du rapport des taux plasmatiques de T/DHT : normalement égal à 10, il est de 40 chez ces patients et peut s'élever à 100 après stimulation par l'HCG, qui élève la testostérone sans augmenter le taux de DHT; le diagnostic est confirmé par le déficit en 5 $\alpha$ -réductase dans des cultures de fibroblastes ou par séquençage du gène SRD5A2 [5].

- **Syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser** : est une anomalie congénitale, qui se produit au cours de l'embryogénèse, provoquant un arrêt du développement des conduits paramésonephriques au cours de la 7eme semaine de développement.

Les patientes atteintes du Syndrome Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser ont une absence de l'utérus et du vagin en raison de l'absence de développement du canal de Müller. Cependant, les gonades femelles sont présentes et le développement pubertaire est normal. En outre, ces personnes ont un phénotype féminin avec une pilosité pubienne et axillaire normale et un caryotype 46, XX [5].

- **Syndrome de Kallmann** est une maladie génétique, associe un hypogonadisme hypogonadotrophique, correspondant à une absence d'hormones LH et FSH, et une anosmie congénitale en raison de l'absence de bulbes olfactifs. Ce trouble est plus fréquent chez les hommes, bien que l'anosmie partielle a été décrite chez la femme [5]. Le Syndrome de Kallmann est diagnostiqué par séquençage du KAL1, KAL2, et d'autres gènes impliqués [5].

- **L'agénésie des cellules de Leydig** en raison d'anomalies des récepteurs LH : les individus avec agénésie leydigienne due à des anomalies des récepteurs LH présentent une ambiguïté sexuelle à la naissance ou une absence totale de développement des caractères sexuels avec aménorrhée primaire pendant la puberté. Le caryotype est 46, XY. En outre, le niveau de testostérone est diminué et le niveau de LH est élevé chez ces patients.

L'agénésie des cellules de Leydig due à des anomalies des récepteurs de LH est diagnostiquée par la détection de mutations dans le gène de LHCGR [5].

- **Les déficits enzymatiques** : le déficit en enzymes suivantes peut également conduire à une ambiguïté sexuelle: STAR (gène STAR), 20,22-desmolase (gène CYP11A1), 3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (gène HSD3B2), 17 $\alpha$ -17, 20-hydroxylase et desmolase (gène CYP17A), et 17 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (gène HSD17B3) [5].

- **La dysgénésie gonadique pure à 46,XY ou Syndrome de Swyer** : est une anomalie de détermination et de différenciation testiculaire, associe une aménorrhée primaire, un impubérisme, et un hypogonadisme hypergonadotrophique, correspondant à un taux d'estradiol bas et des taux élevés de FSH et de LH. Les patients atteints de ce syndrome présentent une taille normale ou élevée, un vagin de profondeur normale et une hypoplasie utérine à l'échographie. En outre, des signes d'hyperandrogénie peuvent exister à type d'hirsutisme et d'hypertrophie clitoridienne, alors qu'il n'existe pas d'ambiguïté sexuelle à la naissance [57].

- **La dysgénésie gonadique pure à 46,XX** : est une anomalie de détermination et de différenciation ovarienne, caractérisée par un hypogonadisme hypergonadotrope chez une fille 46, XX, impubère de grande taille sans ambiguïté sexuelle [57].

- **La dysgénésie gonadique mixte à 46,XY**, responsable d'une virilisation pendant la vie fœtale et d'une ambiguïté sexuelle à la naissance [57].

- **Monosomie 45,X** (Syndrome de Turner) est cliniquement caractérisée par un retard pubertaire, une petite taille, palmé, un coffre de bouclier, et une aménorrhée primaire. Les personnes qui sont en mosaïque de 45,X et 46, XX peuvent avoir une taille normale, des menstruations, et devenir enceintes.

- **L'hyperplasie congénitale des surrénales** constitue l'ensemble de maladies autosomiques récessives liées à un déficit de la biosynthèse du cortisol, et qui se manifeste dans sa forme classique par un syndrome perte de sel qui est une extrême urgence diagnostique et thérapeutique et par une virilisation des OGE chez une fille XX [42].

<b>Diagnostic différentiel</b>	<b>Signes cliniques</b>	<b>Signes paracliniques</b>
<b>Le déficit en 5 alpha-réductase</b>	-Ambiguïté sexuelle à la naissance. -Virilisation à la puberté.	-T/DHT ↗ -Anomalie du gène SRD5A2.
<b>Syndrome de M.R.K.H</b>	-Phénotype féminin. -Présence des ovaires. -Absence d'utérus et du vagin. -Développement pubertaire normal.	-Caryotype 46,XX.
<b>Syndrome de Kallmann</b>	-Anosmie. -Retard pubertaire. -Micropénis + cryptorchidie chez le garçon.	-Anomalie des gènes KAL1, KAL2, FGFR1, FGF8, PROKR2, et PROKR2. -Absence de LH et FSH.
<b>Agénésie des cellules de Leydig</b>	-Ambiguïté sexuelle à la naissance. -Absence de développement des CSS. -Aménorrhée primaire.	-Caryotype 46,XY. -LH ↗ -T ↘ -Anomalie du gène LHCGR.
<b>Dysgénésie gonadique pure à 46,XY</b>	-Hirsutisme. -Hypertrophie clitoridienne. -Aménorrhée primaire. -Impubérisme. -Grande taille. -Vagin de profondeur normale.	-Anomalie du chromosome Y. -T ↘ -LH et FSH ↗↗ -Estradiol ↘ -Hypoplasie utérine à l'échographie pelvienne.
<b>Monosomie 45,X</b>	-Retard pubertaire. -Petite taille. -Aménorrhée primaire.	-Caryotype 45,X.
<b>Hyperplasie congénitale des surrénales</b>	-Syndrome de perte de sel. -Ambiguïté sexuelle à la naissance chez la fille.	-Anomalie du gène CYP21A2. -Déficit en 21-hydroxylase le plus fréquent.

**Tableau 5:** Tableau récapitulatif des diagnostics différentiels du AIS.

### **III-7) EVOLUTION-COMPLICATIONS :**

L'évolution naturelle du Syndrome d'insensibilité aux androgènes est marquée par le risque de deux grandes complications :

#### **7-1) Risque tumoral :**

##### **7-1-1) Risque de dégénérescence maligne :**

Le principal risque est la cancérisation des testicules ectopiques. Ce risque est estimé de 5% à 10%, il est rare jusqu'à l'âge de 25 ans, puis augmente avec l'âge pour atteindre 33 % après 50 ans [58]. Cependant le mécanisme sous-jacent par lequel le risque de survenu du gonadoblastome augmente tard dans la vie reste inconnu.

Comme c'est le cas pour la cryptorchidie, la plupart des néoplasies chez les patientes atteintes du AIS proviennent des cellules germinales.

Le séminome est la tumeur germinale des cellules de type II la plus fréquemment rencontrée chez les patients avec AIS. Il est toujours précédé par une lésion néoplasique in situ [15].

Les marqueurs tumoraux dans le sang, y compris HCG, LDH, et l'AFP, chez les patients atteints de séminome, on retrouve des niveaux élevés en HCG dans 15% à 20% des cas, et en LDH dans 40% à 60%, tandis que les cellules du séminome ne produisent pas l'AFP [15]. Ces marqueurs tumoraux sériques représentent donc un moyen non invasif de surveillance et non un moyen diagnostique des tumeurs de cellules germinales.

Les marqueurs tumoraux, tels que la phosphatase alcaline placentaire, les facteurs de transcriptions octamères 3 et 4, sont trouvés dans la gonade dans les cas de carcinome in situ et qui ne sont pas présents dans la circulation [15].

Le risque de tumeurs des cellules germinales est plus élevé dans le PAIS que dans le CAIS, sa fréquence peut être de 6% à 15% si les testicules sont en position intra-abdominale [59].

En effet; chez les patients avec CAIS, il y a une perte rapide et totale des cellules germinales à partir d'un an, alors que chez les patients avec PAIS, les cellules germinales sont maintenues près des 2/3 du nombre normal à la puberté, ce qui peut expliquer la différence de prévalence de malignité entre les deux formes du AIS.

#### **7-1-2) Risque de tumeurs bénignes :**

Les tumeurs bénignes provenant des cellules non-germinales englobent les adénomes Sertoliens et les hamartomes.

La tumeur à cellules de Sertoli-Leydig est une tumeur rare du cordon sexuel et de stroma qui représente moins de 1% de l'ensemble des tumeurs ovariennes, survenant souvent à un âge jeune. Elle est rarement développée chez le patient avec AIS. En effet; il n'existe que deux cas rapportés dans la littérature [37].

#### **7-1-3) Risque de cancer du sein :**

Les patients atteints du CAIS, semblent avoir un risque maximal de cancer du sein, en raison de l'absence totale des effets androgéniques et les concentrations élevées en œstrogènes.

Des études ont montré une association entre le PAIS et le cancer du sein masculin (MBC), cette association est supposée être due soit à la perte de l'effet protecteur des androgènes ou l'acquisition d'une nouvelle activité du AR. Le type histologique le plus commun est un carcinome canalaire invasif. Deux mutations du AR situées dans le domaine de liaison à l'ADN ont été notées chez les patients ayant un PAIS avec le cancer du sein masculin (MBC) [59].

#### **7-2) Retentissement psychosocial:**

Les personnes atteintes du AIS présentent souvent un traumatisme psychologique au moment du diagnostic, qui peut être aggravé par leur interaction avec le système de soins médicaux.

En effet, une fois cette anomalie congénitale diagnostiquée; les patientes atteintes de AIS ne concordent pas avec l'ordre social et le sexe binaire Masculin/ Féminin établi, elles seraient donc considérées comme étant "une erreur sexuelle du corps" [60]. C'est pourquoi la naissance d'un enfant; ne présentant pas les caractéristiques appréhendées de ces représentations dichotomiques; est à l'origine d'une source d'inconfort conduisant le système médical à entreprendre des chirurgies normatives sur le corps des enfants présentant une forme ou une autre d'insensibilité aux androgènes, ces chirurgies visant principalement à « corriger » l'atypie de leurs organes sexuels [61].

Parallèlement; les parents vivent un état de détresse psychique et un sentiment de honte, de culpabilité, et de silence. Les mères réagissent souvent par un état dépressif plus ou moins avéré. Parfois, les angoisses persécutrices seront prévalentes [62].

Deux études récentes ont révélé que les parents ont signalé des niveaux globaux de stress post-traumatique qui étaient comparables à ceux rapportés par les parents d'enfants atteints de cancer [62].

En effet, ils expriment de la confusion et de la déception à cause de l'intersexuation, et rapportent avoir eu des sentiments d'incertitude, d'insécurité, de vulnérabilité, et parfois même de doute, quant à leurs capacités d'établir et de maintenir un lien avec leur enfant.

Au moment du diagnostic du AIS, les parents présentent souvent un état de choc [63]. C'est pourquoi les chirurgies réagissent en « réponse pour faire face à la détresse exprimée par les parents ». Pour d'autres, les pratiques d'assignation d'un sexe à l'enfant visent à favoriser l'attachement du parent à son enfant né intersexué [64]. Un enfant ainsi né représente un défi important puisque socialement, les pratiques éducatives genrées font en sorte que garçons et filles doivent être éduqués différemment [65].

Les enfants qui présentent à la naissance des caractères sexuels atypiques subissent fréquemment, sans leur consentement éclairé ou celui de leurs parents et dans le but de "rectifier leur sexe", une intervention d'assignation sexuelle irréversible, une stérilisation forcée ou une chirurgie normalisatrice de l'appareil génital, qui engendre une infertilité définitive et des souffrances psychologiques aiguës » [66].

Les auteurs décrivent comme une agression sexuelle n'importe quel toucher sexuel ou « activité génitale forcée » perpétrés sur un enfant incapable de donner un consentement en raison de son âge, d'un handicap ou d'un « différentiel de pouvoir ».

La stigmatisation et la discrimination dont souffrent les enfants et les jeunes adultes avec AIS ont un impact néfaste sur leur estime de soi et sont associées à des taux de dépression et de suicide plus élevés. Les attitudes discriminatoires par les professionnels de la santé et les restrictions à l'accès à l'information créent aussi des obstacles à l'accès des enfants et des jeunes personnes intersexués à des services de santé adaptés et sécurisés [67].

De plus, les enfants et les jeunes personnes intersexués peuvent être soumis à des chirurgies et des traitements médicalement non nécessaires et irréversibles sans leur consentement libre et éclairé.

Ces interventions peuvent entraîner de graves souffrances physiques et psychologiques à long terme, affectant les droits des enfants à l'intégrité physique, à la santé, à la vie privée et à l'autonomie [67].

### **III-8) PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :**

#### **8-1) Buts :**

La prise en charge thérapeutique du AIS doit être individualisée, en prenant en considération le sexe social et psychologique du patient, le système endocrinien, les caractéristiques anatomiques des OGE, les possibilités médicales et chirurgicales de reconstruction.

Le traitement a pour but :

- D'obtenir un développement normal des caractères sexuels secondaires.
- D'obtenir des organes génitaux, d'aspect convenable, permettant une activité sexuelle satisfaisante.
- D'assurer un soutien psychologique du patient et de sa famille, afin d'améliorer l'estime de soi et l'insertion sociale.
- De prévenir les complications à l'âge adulte, telles que la dégénérescence maligne des gonades ectopiques, l'ostéoporose et les maladies cardiovasculaires.

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

## **8-2) Moyens :**

### **8-2-1) Traitement médical :**

#### a) Traitement hormonal substitutif à base d'œstroprogestatifs :

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

En effet, le traitement œstrogénique substitutif sous forme d'estrogènes retard ou d'implants est indispensable pour les patients atteints du AIS ayant subi une gonadectomie. Il a pour but d'induire et maintenir le développement des caractères sexuels secondaires, de préserver une activité sexuelle normale, d'améliorer l'estime de soi, d'augmenter la masse osseuse et de prévenir l'ostéoporose et les maladies cardiovasculaires [1], pour nos deux patientes, un traitement à base d'œstrogènes a été instauré en post opératoire.

Il doit être associé à un progestatif intermittent pour diminuer le risque carcinogène mammaire. Une pilule minidosée ou un traitement séquentiel peuvent être proposés selon le schéma du traitement substitutif de la ménopause.

Toutefois, les doses optimales de l'hormonothérapie à base d'œstrogènes sont inconnues. En effet, les patients tolèrent souvent mal les doses standards utilisées pour les femmes ménopausées, nécessitant ainsi une surveillance.

#### b) Traitement hormonal substitutif à base d'androgènes :

En cas de déficit, ou de castration, le traitement androgénique est nécessaire permettant le déclenchement de la puberté lorsque l'âge osseux est supérieur à 13 ans, par des injections mensuelles de testostérone retard, à raison de 100mg/ 15 jours x6.

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 quelques semaines après l'arrêt du traitement.

De plus, le traitement androgénique substitutif est nécessaire pour le développement du squelette, et la restauration d'une masse osseuse normale à la fin de la puberté chez les patients non orchidectomisés.

L'impact de l'androgénothérapie sur la prostate chez les adultes hommes n'est pas connu, mais il devrait être pris en compte lors du suivi.

Dans la littérature disponible, la DHT topique semble être sécuritaire lorsqu'elle est utilisée pour une période de 3-4 mois à la dose 0,3 mg/kg/ une fois par jour en pré-puberté[68].

La DHT a plusieurs avantages potentiels par rapport à un traitement par la testostérone à forte dose par voie intramusculaire à la naissance :

- Elle évite l'augmentation des niveaux d'œstrogènes systémiques via l'aromatisation de la testostérone, diminuant ainsi l'incidence de la gynécomastie.

- La DHT topique évite d'induire une puberté précoce centrale.

Cependant, le seul inconvénient de la DHT topique est le coût de la thérapie [68].

Les effets indésirables de l'androgénothérapie :

- Chez l'adolescent :

- \* L'agressivité dans les premiers jours après les injections;

- \* L'acné;

- \* La gynécomastie;

- \* La fermeture prématurée de l'épiphyse.

- Chez l'adulte homme :

- \* Le priapisme;

- \* La polyglobulie;

- \* L'apnée du sommeil;

- \* La gynécomastie;

- \* La stimulation excessive de la libido;

- \* La diminution de la lipoprotéine et une augmentation du cholestérol; qui sont rares, pas graves et réversibles.

### **8-2-2) 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.

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

Du fait du risque accru de dégénérescence maligne des gonades ectopiques, une gonadectomie précoce a souvent été recommandée chez les patients atteints du AIS.

Une étude récente a montré que le risque de développement de tumeurs malignes est très faible dans l'enfance, ainsi il est préférable de retarder la gonadectomie jusqu'à ce que les caractères sexuels secondaires (CSS) soient entièrement développés, pour profiter des œstrogènes testiculaires issus de la production et la conversion périphérique des androgènes [56], pour nos deux patientes, la castration a été réalisée en post-pubertaire.

Toutefois, aucune étude n'a pu fournir des recommandations sur l'âge auquel la gonadectomie devrait être effectuée. En effet, certains auteurs adoptent une approche plus sécuritaire et attendent l'âge adulte pour décider le geste chirurgical [15].

Lorsque les testicules sont palpables dans le canal inguinal ou sont anti-esthétiques, ils doivent être retirés à un stade précoce; dans ce cas la puberté doit être induite par la mise en place d'hormonothérapie à base d'œstrogènes [5].

Lorsque la gonadectomie est retardée, une évaluation diagnostique doit être effectuée; afin d'éliminer une pré malignité nécessitant alors une gonadectomie immédiate. La question qui persiste, c'est de savoir si la gonadectomie à l'âge adulte est nécessaire.

La laparoscopie est la technique chirurgicale pratique pour la gonadectomie parce qu'elle est associée à un taux moindre de morbidité et une durée d'hospitalisation réduite par rapport aux autres techniques.

Le traitement chirurgical des séminomes obtient d'excellents résultats, la chimiothérapie adjuvante a rarement été rapportée chez les patients avec AIS.

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

\* 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 découverture de la verge et une uréthroplastie. 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.

- Les complications :

- \* La survenue de fistules ou la nécrose du lambeau;
- \* Et la sténose de l'urètre greffé.

Ces deux complications 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.

A plus long terme, on peut observer des sténoses urétrales récidivantes, obligeant à des calibrages itératifs de l'urètre, surtout après uréthroplastie 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 [69].

\* Génitoplastie féminisante :

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

=> Une chirurgie précoce;

=> Le moins de temps opératoire possible;

=> Un bon résultat avant l'âge scolaire.

L'attitude actuelle est d'opérer les enfants entre 4 et 6 mois. Les résultats esthétiques à moyen terme sont, pour les 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 [69].

#### **- Vaginoplastie**

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

La vaginoplastie est une approche bien acceptée pour traiter l'hypoplasie vaginale et éviter la dyspareunie chez les patients atteints du AIS, afin de reconstruire le vagin. La vaginoplastie péritonéale semble meilleure que la vaginoplastie iléale [70].

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 ou péritonéal; effectuée après la puberté.

L'anesthésie péridurale dans ces cas facilite le confort opératoire et améliore l'analgésie dans les suites [69].

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

On peut citer deux techniques les plus utilisées :

- La technique de Dupuytren consiste à réaliser une épithélialisation spontanée sur moule [71].

- La technique de Vecchiotti consiste en la création d'une cavité vaginale par l'allongement progressif et continu de la cupule vaginale déjà existante [72].

### - Résultats

Dans les suites immédiates, on peut craindre :

- Un hématome autour du bourgeon génital. D'où l'intérêt d'une hémostase très soignée et, au besoin, un drainage avec pansement compressif.

- Une désunion postérieure de la plastie qui peut conduire à une sténose de l'orifice vaginal.

- La sténose vaginale qui peut survenir même sans désunion [69].

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 [69].

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

## **8-3) Indications :**

### **8-3-1) Syndrome d'insensibilité complète aux androgènes (CAIS) :**

\* Dans les formes complètes, le choix du sexe doit se faire dans le sens féminin [5].

\* Quant à la réalisation de la gonadectomie, elle doit être retardée jusqu'à ce que le développement des seins et le développement statural soient atteints; par aromatisation de la testostérone [5]. En effet, la taille adulte des femmes avec CAIS, ayant eu une gonadectomie après la puberté, était significativement plus élevée que chez celles qui ont subi une gonadectomie avant la puberté ( 172cm contre 165cm, respectivement).

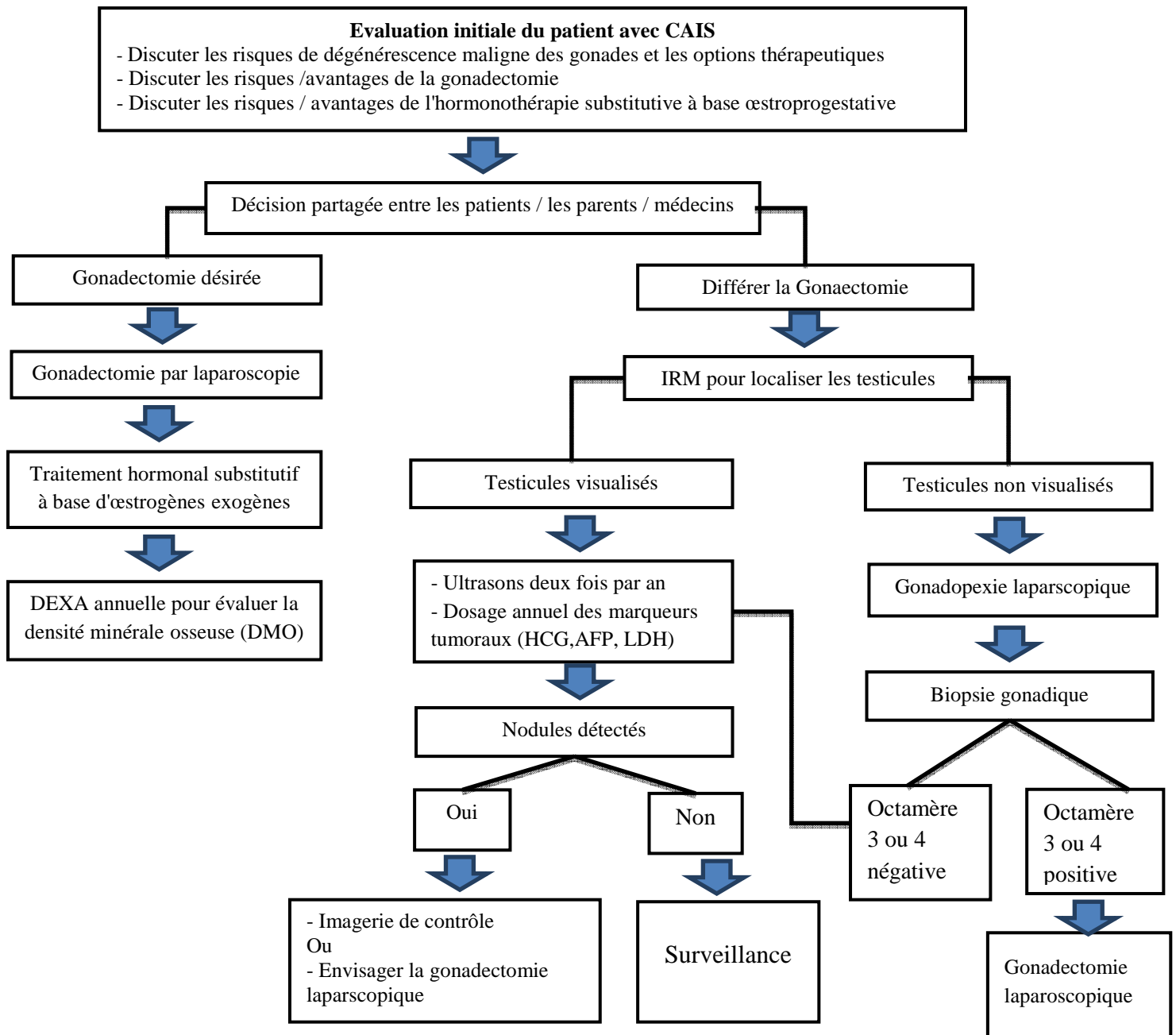
De plus, les femmes atteintes du CAIS avec gonades intactes ont une densité minérale osseuse (DMO) normale au niveau du rachis lombaire et du col fémoral par rapport à celles ayant subi une gonadectomie associée à l'hormonothérapie aux œstrogènes.

\* La dilatation vaginale par l'utilisation de dilateurs à gradient de taille est le traitement de première ligne qui est efficace chez la majorité des femmes atteintes du CAIS avec hypoplasie vaginale et difficultés sexuelles [3].

\* L'oestrogénothérapie est indiquée pour protéger la densité minérale de l'os et prévenir l'hypoplasie vaginale, les femmes avec CAIS doivent rester sous œstrogènes à long terme [1].

\* La reproduction chez les femmes avec CAIS: peut être obtenue par un don seulement d'ovocytes ou d'embryons (non réalisable dans notre pays).

\* La substitution en testostérone: peut être une alternative après gonadectomie en raison d'une meilleure amélioration du bien-être [3].



**Figure 47:** Arbre décisionnel de la prise en charge médicale des patients atteints de CAIS [15].

### **8-3-2) Syndrome d'insensibilité partielle aux androgènes (PAIS) :**

Dans les formes partielles, le choix dépendra de l'importance du défaut de virilisation, des possibilités chirurgicales, des résultats du test thérapeutique et de l'avis des parents.

- Chez les nouveau-nés atteints du PAIS avec OGE ambigu : l'utilisation d'androgènes au moment de la naissance pour déterminer la réponse des OGE avant l'assignation de sexe peut être proposée.

- Pour les personnes avec PAIS qui sont élevées en tant que femmes, l'objectif principal de la gonadectomie est d'empêcher la virilisation pubertaire ce qui conduit à l'inconfort physique et émotionnel, une disparition précoce des testicules est préférable pour éviter la croissance post-pubertaire du clitoris et la fusion labiale, dans ce cas, le traitement oestrogénique substitutif est nécessaire pour initier la puberté et lancer le développement des traits féminins [5].

- Pour celles élevées en tant qu'hommes: plusieurs interventions chirurgicales peuvent être nécessaires pour corriger l'hypospadias sévère, le déplacement du scrotum et la cryptorchidie, parallèlement au traitement androgénique substitutif qui est souvent nécessaire pour atteindre la puberté.

- Dans le PAIS, le traitement par la testostérone à haute dose par voie orale ou sous-cutanée, en combinaison avec un inhibiteur de l'aromatase est indiqué pour prévenir la gynécomastie. En outre, les effets indésirables doivent être surveillés en post-puberté.

- Le traitement par la DHT topique semble une alternative bien tolérée par rapport à une haute dose de testostérone intramusculaire pour un micro pénis chez les patients atteints du PAIS [68].

- Dans le cas des hommes stériles avec PAIS la seule option de reproduction est le don du sperme (non réalisable dans notre pays).

- La gonadectomie est indiquée pour prévenir le risque de dégénérescence qui est de 50% en cas d'ectopie, il est recommandé de la réaliser au moment du diagnostic ou la retarder jusqu'à ce qu'une identité de genre soit stable et établie.

- Chez les garçons avec PAIS, l'orchidopexie est effectuée de préférence dans la première année de vie.

### **III-9) PRISE EN CHARGE PSYCHOLOGIQUE :**

Toute annonce de malformation génitale engendre inmanquablement un traumatisme pour l'enfant et sa famille [58]. Toutefois, l'enfant intersexué représente une entité particulière pour trois raisons essentielles : sa rareté, sa charge émotionnelle et les tabous sociaux qui vont affecter à la fois sa communication et sa compréhension.

- La prise en charge psychologique est alors fondamentale dès le départ, en particulier lors de la transition à l'âge adulte, pour renforcer l'identité pendant la puberté.

- A la naissance d'un enfant dont le sexe semble atypique, les parents sont confrontés à une vision pathologisante de l'état de leur enfant par le milieu médical. Celui-ci estime ainsi justifié de poser des actes médicaux irréversibles sur le corps des enfants qui ne peuvent donner leur consentement éclairé.

- En effet, la chirurgie immédiate réduit les préoccupations des parents concernant l'apparence génitale à la naissance, mais ne supprime pas les soucis au sujet du développement de l'identité du genre de l'enfant et du fonctionnement sexuel [62].

La famille a besoin alors d'une prise en charge à la fois médicale et psychologique, celle-ci doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire et étroitement associée à la prise en charge médicale, chirurgicale, et à son suivi post-thérapeutique.

- Elle sera étalée sur plusieurs années, centrée sur la relation parents et enfant et axée sur le sexe ambigu, ce qui nécessitera alors un suivi régulier [62].

Au regard des incertitudes relatives aux conséquences physiques et psychologiques de tels traitements, le conseil et l'accompagnement doivent être assurés durant toute la prise en charge médicale de la personne concernée. Basés sur :

- Un diagnostic le plus précis possible, étayé par des analyses génétiques et mentionnant aussi les aspects sains de l'enfant;

- Des informations sur les besoins, les possibilités et les risques thérapeutiques;

- Des précisions sur les risques et les problèmes de santé susceptibles de se poser en raison du trouble du développement sexuel (DSD);

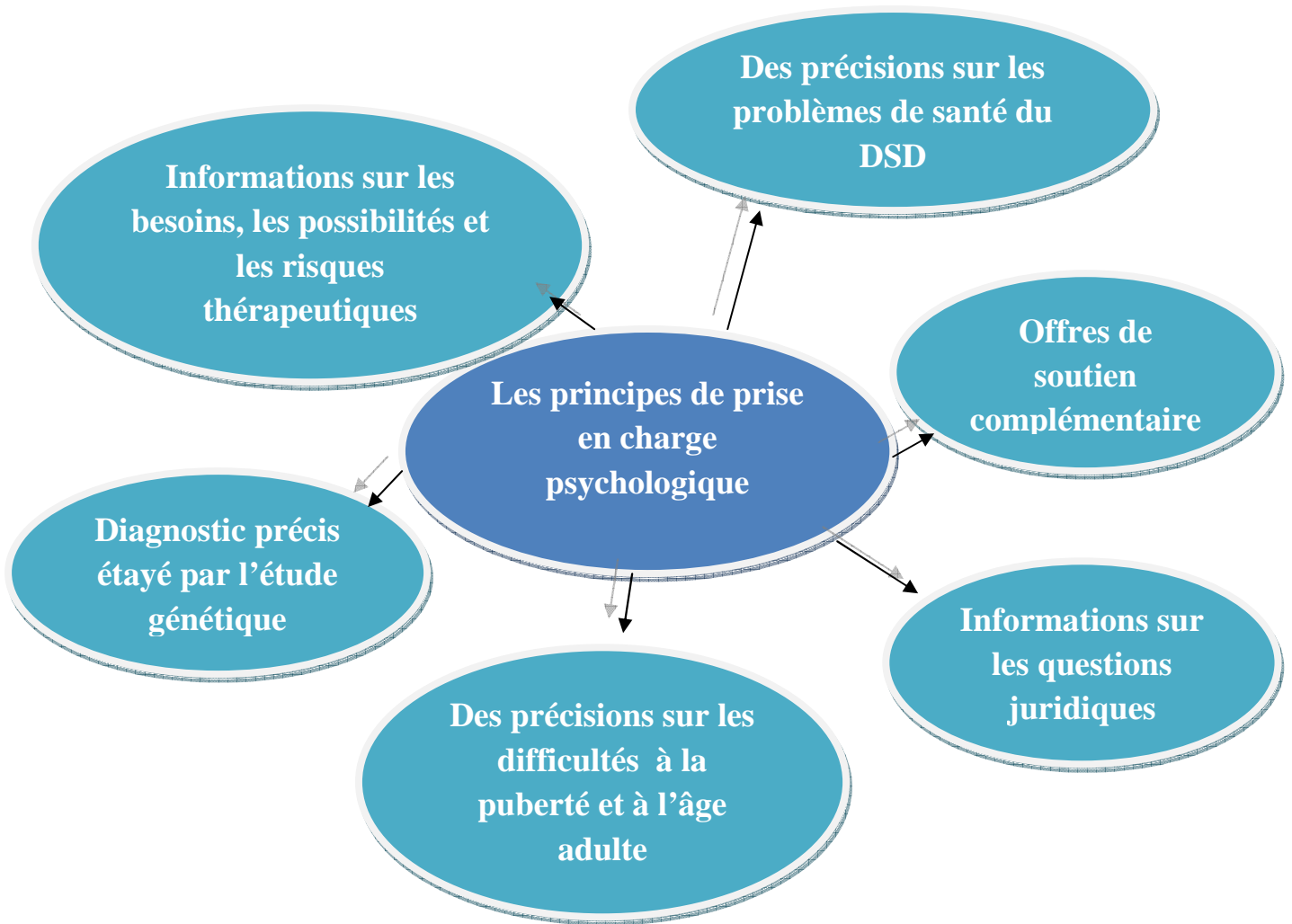
- Des informations sur les questions juridiques, notamment en ce qui concerne l'inscription du sexe et la possibilité de le modifier ultérieurement.

- Des précisions sur les difficultés liées au développement physique et psychique à la puberté et à l'âge adulte, ainsi que sur l'attitude à adopter par rapport aux attentes sociales en matière d'identité sexuelle, par rapport à l'environnement social et sur les questions d'éducation;

- Des renseignements sur les offres de soutien complémentaire que constituent les groupes d'entraide et les ressources accessibles sur Internet [73];

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

Un psychothérapeute ayant l'expérience de ces situations est nécessaire. Il ne doit pas se limiter au rôle de soutien, mais il doit être un partenaire actif dans la réflexion des parents.



**Figure 48:** Arbre décisionnel montrant les principes de prise en charge psychologique de l'enfant atteint du AIS.

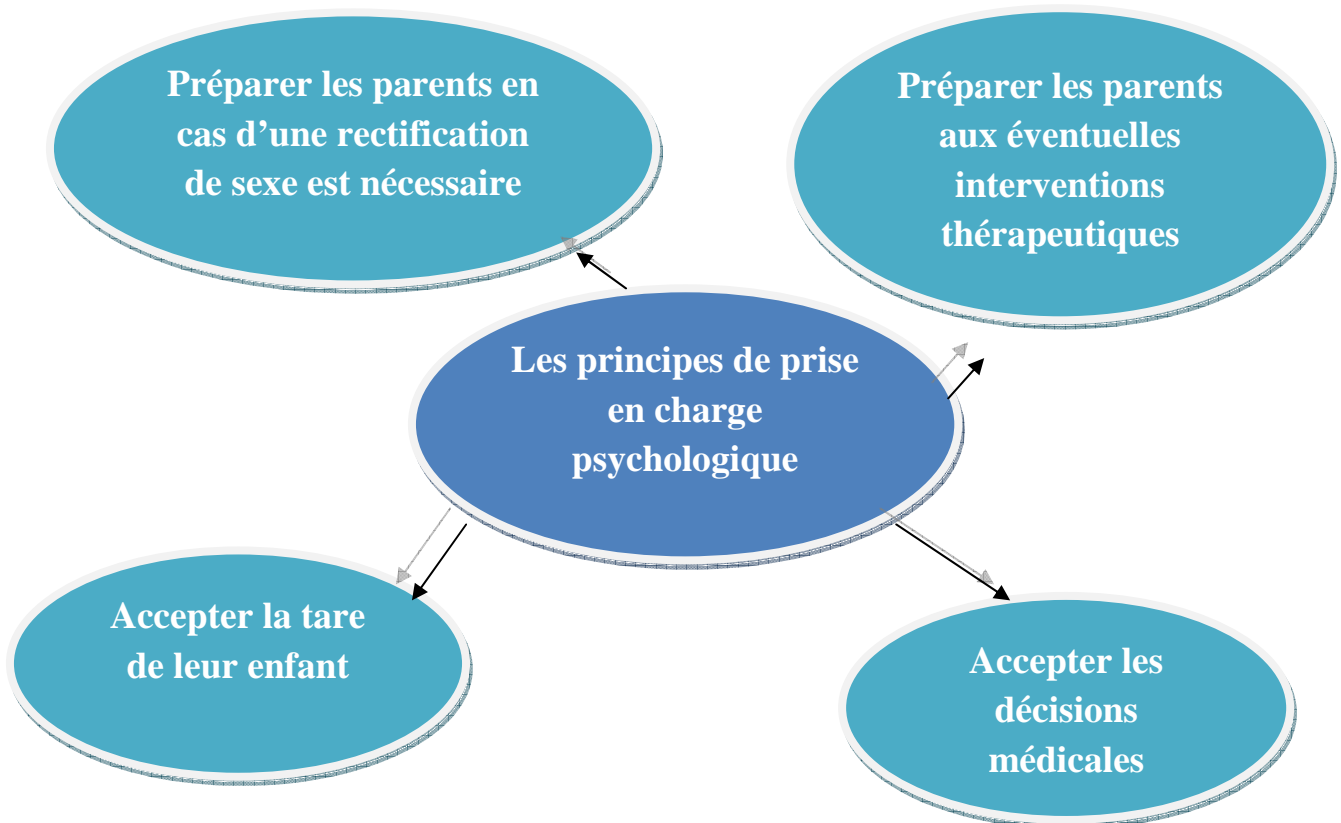
Le traitement psychologique des parents vise à :

- Amener les parents à accepter la tare de leur enfant et leur permettre de dépasser le choc de l'annonce ou de la découverte. C'est une démarche très délicate aussi bien pour le thérapeute que pour les parents. Elle est néanmoins importante pour la conduite à tenir thérapeutique de l'enfant.

- Préparer les parents aux éventuelles interventions thérapeutiques nécessaires (surtout les interventions chirurgicales qui sont parfois nombreuses et mutilantes).

- Les amener à accepter les décisions médicales qui pourraient être contraires à leurs attentes en les associant dans la prise de telles décisions.

- Dans les rares cas nécessitant la rectification de sexe, il faut préparer les parents aussi bien avant qu'après l'intervention chirurgicale.



**Figure 49:** Arbre décisionnel montrant les principes de prise en charge psychologique des parents.

Pour terminer, il existe de multiples groupes de soutiens du AIS à travers le monde, dont on cite « The Androgen Insensitivity Syndrome Support Group (AISSG) » situé en Angleterre. Parmi ses objectifs [75] :

- Réduire le secret, la stigmatisation et les tabous qui entourent le AIS et les autres états d'intersexualité, en encourageant les médecins, les parents et la société d'être plus tolérante.

- Encourager le soutien psychologique au sein du système de santé, pour les adultes atteints du AIS et leurs parents.

- Mettre en contact les parents et les personnes atteintes du AIS avec d'autres similaires et les encourager à rechercher le soutien et l'information.
- Augmenter la disponibilité de l'information sur le AIS à la fois verbale (par les professionnels de santé) et écrite (par le groupe de soutien et d'autres sources).
- Encourager la promotion du traitement de l'hypoplasie vaginale, et la recherche sur l'ampleur de la variation du développement vaginal chez les patients avec AIS.
- Encourager les études rétrospectives sur la chirurgie génitale, afin d'évaluer si elle est efficace pour le patient.

### **III-10) CHOIX DU SEXE :**

Le choix du sexe d'un enfant ambigu nécessite, parallèlement aux examens cliniques et biologiques, une évaluation précise de la dimension psychologique.

Ainsi, à la naissance d'un enfant de sexe atypique, les professionnels : endocrinologues, urologues, chirurgiens et autres semblent être poussés par l'urgence d'agir, croyant que son bien-être passe nécessairement par la définition du sexe [76]. Cette urgence se voit également renforcée par des contraintes légales car, dans la plupart des pays, l'état civil exige que le sexe des enfants soit assigné dans un court délai suivant leur naissance.

Par ailleurs, depuis quelques années, les personnes qui ont subi ces assignations de sexe affirment que les interventions faites sur des enfants, dans un but de normalisation essentiellement esthétique de leur sexe, sont contraires à leurs droits et posent des questions éthiques très importantes [77].

De plus en plus, les voix s'élèvent contre ces procédures. L'automatisme d'assignation de sexe en bas âge se fait avec davantage de considérations qu'auparavant suite, à l'apparition d'un guide clinique réalisé par le *Consortium on the Management of Disorders of Sex Development* (2006) et le *Consensus statement on management of intersex disorders*, par Hughes, Houk, Ahmed et Lee. Parmi ces considérations, nommons le recours à une équipe multidisciplinaire, une attitude plus normalisante de la part des professionnels en lien avec les familles et une information donnée aux parents plus équilibrée et juste concernant l'intersexuation.

La décision du sexe d'élevage approprié à attribuer au nouveau né est basée sur l'évaluation d'un certain nombre de critères, qui auront un impact important sur la vie future de l'enfant. Les critères retenus évaluent le potentiel de fertilité, les possibilités de fonctionnement sexuel normal, les fonctions endocriniennes et les risques de dégénérescence des gonades.

En ce qui concerne le cas des patients atteints du AIS, il existe deux cas de figures:

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

Des questionnaires de la santé psychosexuelle, ont montré que la plupart des individus affectés par le CAIS, sont contents d'être élevés en tant que femmes et ne veulent pas changer leur sexe.

Toutefois, ils ne peuvent pas atteindre l'orgasme et sont moins satisfaits même avec des rapports sexuels fréquents.

- Le AIS partiel : l'assignement du sexe d'un nouveau-né, avec ambiguïté des organes génitaux externes, paraît une décision difficile aussi bien pour les parents de ces enfants que pour les médecins qui ont posé le diagnostic du PAIS. Celui-ci doit être rapide, précis, et prédictif de l'évolution pendant la puberté et à l'âge adulte.

Dans une série de cas enregistrée dans le Cambridge DSD, le sexe d'élevage pour le PAIS était masculin dans 80% des cas, avec un score moyen de masculinisation externe de 4,9 (score normal 12).

Toutefois, certains auteurs [78] recommandent l'utilisation des androgènes à la naissance pour déterminer la réponse des organes génitaux externes avant l'assignement du sexe. Si le nouveau-né a un pénis même de petite taille, le sexe masculin est attribué, et on devrait attendre la puberté, pour que le tableau clinique soit clair et pour apprécier la qualité des CSS.

- D'autre part, les paramètres psychologiques devront guider le choix du sexe :

\* Le désir des parents selon leur histoire familiale et le contexte socioculturel;

\* Les comportements et conduites éducatives adoptées à l'égard de l'enfant;

\* La plasticité de ces attitudes dans le cas où l'orientation est contraire pour des raisons indéniables à ce qui est souhaité par la famille.

### **III-11) PRISE EN CHARGE JURIDIQUE :**

Dans les sociétés où la séparation entre les sexes est une constante fondamentale, il est très difficile pour les hermaphrodites de se situer.

C'est pour cette raison que les exégètes musulmans ont consacré des textes très diversifiés touchant différents aspects de la vie pour permettre à l'hermaphrodite de se positionner dans la société. Avec une remarque très importante c'est que tous ces textes, ou presque, ont été généralement édifiés et inscrits pendant une période où on pouvait pas intervenir médicalement sur un hermaphrodite, et où, c'est l'aspect morphologique des organes génitaux qui déterminait le sexe de la personne, loin donc de la génétique.

La société est généralement divisée en « hommes » et « femmes », et donc les textes juridiques ne peuvent être mis en place pour un troisième sexe. Dieu tout-puissant dit : { **O vous, les hommes ! Nous vous avons créés d'un mâle et d'une femelle. } Al-Hujurât (49 : 13) [79].**

On désignait, alors, d'hermaphrodite toute personne ayant des OGE très « ambigus » au point où il est presque impossible d'identifier le sexe de la personne.

En islam, ces personnes sont reconnues comme tel, mais il en demeure que plusieurs critères sont utilisés par les exégètes pour déterminer le sexe « social » de l'hermaphrodite.

Chez l'hermaphrodite, la détermination du sexe est dans la manière d'uriner. S'il urine de ses parties génitales féminines, il est identifié fille. Si par contre, il urine de ses parties génitales masculines, il est considéré comme «garçon ». S'il urine des deux sexes, il est considéré « hermaphrodite incertain » [80].

A la puberté, ce sont les CSS qui vont faire la différence. En l'absence de ces caractères, il est considéré « hermaphrodite incertain ».

Parmi les décisions religieuses se rapportant à l'hermaphrodite, celle exposant que l'on ne permet pas à un hermaphrodite de fréquenter les femmes ni les hommes lorsque le sexe n'a pas encore été décidé. Dans le cas où un hermaphrodite est dans un endroit avec des femmes, il devrait être placé devant eux, tandis qu'il doit se placer derrière lorsqu'il est avec des hommes [Notamment concernant les rangs de la prière en commun].

Donc, étant donné que son identité est encore indéterminée, l'hermaphrodite ne peut fréquenter les hommes ou les femmes qu'après la fin de la médication, effectuée par un médecin Musulman et compétent, qui déterminera son sexe. La prohibition de mélange avec des hommes ou des femmes vise à éluder n'importe quelle corruption (fitna) qui peut arriver à cause de cette mixité [81].

En droit musulman, pendant une période relativement longue, l'héritage de l'hermaphrodite a posé un cas de conscience aux éminents jurisconsultes. Pour connaître la part de l'hermaphrodite dans l'héritage, il est impératif de faire une analyse casuistique; c'est-à-dire faire une distinction entre l'hermaphrodite apparent chez qui l'un des deux sexes domine et se manifeste plus que l'autre et l'hermaphrodite incertain chez qui aucun indice n'indique la prédominance d'un sexe sur l'autre. C'est ce dernier cas qui pose plus de soucis aux jurisconsultes musulmans.

Alors on va se trouver devant une situation assez confuse. D'une part, l'hermaphrodite doit se définir socialement à l'un ou l'autre sexe selon les critères déjà cités, puisqu'une société binaire et fortement séparée sexuellement ne peut en aucun cas accepter d'être parasitée par un sexe tiers qui remettrait en cause les fondements même de cette dite société.

D'autre part, l'hermaphrodite, est juridiquement considéré comme tel, au point qu'un arsenal de lois et textes juridiques lui ait sont consacrés.

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

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

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 [69].

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 examinée lors du jugement au tribunal de première instance. La lettre doit être appuyée par un certificat médical justifiant la nécessité du changement.

### **III-12) SURVEILLANCE :**

La surveillance du développement postnatal des organes génitaux qui étaient ambigus à la naissance, pourrait conduire à un réexamen et un changement du sexe assigné. Pour les personnes affectées d'un sexe masculin, l'évaluation pendant la puberté des signes de virilisation et de gynécomastie. Chez les adultes, la surveillance de la densité minérale osseuse par DEXA (double émission absorptiométrie à rayons X) de numérisation est nécessaire puisque les femmes ayant un CAIS présentent un risque d'ostéopénie et d'ostéoporose [1].

Après la chirurgie, le suivi régulier inclut trois aspects : les niveaux d'hormones sexuelles, la fonction sexuelle et l'état psychologique.

- Concernant la fonction sexuelle : 90% des femmes avaient des problèmes de désir, d'excitation et de la dyspareunie par rapport aux témoins [3].

- Le suivi des marqueurs tumoraux (HCG, LDH, et l'AFP) chez les patients atteints de séminome, trouve des niveaux élevés en HCG dans 15% à 20% des cas, en LDH dans 40% à 60%, et un taux normal d'AFP [15].

Si la gonadectomie est reportée, la réalisation des biopsies gonadiques sous laparoscopie avec étude immunohistochimique peut permettre la surveillance. Quant aux marqueurs tumoraux, tels que la phosphatase alcaline placentaire, les facteurs de transcriptions octamères 3 et 4, ils sont retrouvés dans la gonade dans les états pré malignes (carcinome in situ) [15].

- L'imagerie peut être utile pour la planification chirurgicale. Toutefois, la surveillance par imagerie ne peut pas révéler les lésions précancéreuses [15]. En effet; bien que l'IRM soit un outil sensible pour détecter la présence de transformation bénigne de la gonade conservée, tels que le kyste para testiculaire et l'adénome des cellules de Sertoli, mais elle ne parvient pas clairement à détecter les modifications histologiques de prémalgnité.

# **IV-CONCLUSION**

Le syndrome d'insensibilité aux androgènes, également connu sous le nom de Syndrome de féminisation testiculaire, est une maladie génétique du développement sexuel, à transmission récessive liée au chromosome X, affectant les individus génotypiquement mâles, dû à une résistance des organes cibles à l'action de la testostérone et de son dérivé la DHT, en raison d'un défaut ou absence de fonctionnement du récepteur aux androgènes. Par conséquent, les organes génitaux externes subissent une féminisation avec agénésie müllérienne et développement des CSS féminins.

Ce syndrome peut être partiel ou complet en fonction du degré de résistance aux actions biologiques des androgènes, déterminant ainsi un état intersexuel comportant des caractères phénotypiques féminins ou partiellement masculinisés chez un sujet porteur de testicules et ayant un génotype XY.

Il s'agit d'une maladie rare; diagnostiquée devant un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques, par la combinaison de signes cliniques, biologiques, radiologique, histologiques et génétiques.

Le diagnostic peut être posé avant la puberté après cure d'hernie inguinale et étude histologique des testicules; le plus souvent, il est posé tardivement après la puberté devant un tableau d'aménorrhée primaire. Le diagnostic prénatal est difficile, mais possible par le biais de l'échographie, le caryotype et le dosage de la testostéronémie.

Quant à la biologie moléculaire, elle a permis de mettre en évidence des mutations dans le gène du récepteur aux androgènes (Xq11-q12).

La prise en charge thérapeutique doit être multidisciplinaire :

\* Le sexe du nouveau-né doit être soigneusement choisi, en tenant compte des possibilités de virilisation, de fertilité, de complexité de l'intervention chirurgicale reconstructive et de l'image anticipée du soi du patient.

\* Ce choix repose sur un faisceau d'arguments dont aucun n'est formel et nécessite donc la réflexion d'une équipe qualifiée tout en tenant compte du contexte psychosocial.

\* Le traitement du AIS est fondé sur le renforcement de l'identité sexuelle, la planification de la gonadectomie et la thérapie hormonale substitutive.

\* La gonadectomie est effectuée pour éviter le risque de dégénérescence maligne. Toutefois, le moment de sa réalisation reste un sujet de débat .

Quant au volet juridique; l'arsenal des textes de loi marocaine est pratiquement vide de textes traitant explicitement la situation d'hermaphrodite contrairement à la loi islamique, de même qu'il n'y a pas de jurisprudence en la matière.

Les questions non résolues :

- La prévalence du AIS en particulier au Maroc ?
- La corrélation entre le génotype et le phénotype ?
- Absence de textes de loi Marocaines relatives à l'Hermaphrodisme ?

# **V-RESUMES**

# RESUME

**Titre : Le syndrome d'insensibilité aux androgènes à propos de deux cas**

**Auteur : AMINOU SARA**

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

Syndrome d'insensibilité aux androgènes (AIS) ou syndrome de testicule féminisant est une pathologie génétiquement transmise, récessive liée au chromosome X, chez des sujets ayant un caryotype 46 XY, dû à la résistance des cellules aux androgènes qui peut être complète se traduisant par un phénotype féminin ou incomplète à l'origine d'une ambiguïté sexuelle.

Les progrès récents de la biologie moléculaire, ont permis une meilleure compréhension de sa physiopathogénie.

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

Le diagnostic prénatal serait possible par le biais de l'échographie, le caryotype et le dosage de la testostéronémie.

Sa prise en charge thérapeutique doit être multidisciplinaire basée sur une gonadectomie, en raison du risque de dégénérescence maligne des testicules ectopiques, le traitement œstroprogestatif, une vaginoplastie selon les cas, et une prise en charge psychologique de la patiente et de sa famille, de même qu'une prise en charge juridique et socio-culturelle.

Nous rapportons deux nouveaux cas du AIS colligés dans le service de gynécologie-obstétrique à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIV) de Rabat, nous insistons sur les particularités épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et génétiques de cette pathologie rarissime.

L'originalité de ce travail réside en la rareté de cette pathologie, ses difficultés diagnostiques et thérapeutiques notamment:

- La prise en charge médico-chirurgicale.
- La prise en charge psychologique.
- Le choix du sexe.
- La prise en charge juridique et socio-culturelle.

# SUMMARY

**Title: Androgen insensitivity syndrome about two cases**

**Author: SARA AMINOU**

**Keywords: Testicular feminisation- Androgen insensitivity syndrome – diagnosis-taking therapeutic and psychological care.**

Androgen insensitivity syndrome (AIS) or Testicular feminisation syndrome is a genetically determined disease recessive X-linked, affected individuals with a karyotype 46 XY.

The resistance of cells to androgen may be complete resulting in a female phenotype or incomplete to the original ambiguous genitalia.

Recent progress of molecular biology, allowed a better comprehension of the pathophysiology of the AIS.

The diagnosis is often made late after puberty before a primary amenorrhea.

The Prenatal diagnosis is possible by the means of echography, the karyotype and the proportioning of the testosterone.

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

We report two new cases of SIA compiled in gynecology and obstetrics in Military Hospital Mohamed V Instruction (HMV) Rabat, and we insist on the epidemiologic, diagnostic, therapeutic characteristics and genetics of this extremely rare pathology.

The originality of this work lies on the rarity of this pathology, and related diagnostic and therapeutic problems. Particularly:

- Medico-surgical treatment;
- Psychological care;
- Sex selection;
- Legal and socio-cultural care.

## ملخص

العنوان: متلازمة مقاومة الأندروجينات بخصوص حالتين

من طرف: سارة عمينو

الكلمات الأساسية: الخصية الاستثنائية - متلازمة مقاومة الأندروجينات - التشخيص - العلاج - العناية النفسية.

تعتبر متلازمة الخصية الإستثنائية وتسمى حاليا متلازمة مقاومة الأندروجينات مرضا وراثيا متنحيا مرتبطا بالكروموسوم الجنسي "X" لدى الأشخاص ذوي الخريطة الصبغية "XY46".

مقاومة الخلايا للاندروجينات قد تكون كاملة فتتمثل في مظهر خارج أنثوي طبيعي ، أو جزئية فتتمثل في الغموض الجنسي، إن التقدم العلمي لأبحاث البيولوجيا الجزيئية مكن من فهم أفضل للفيزيولوجيا المرضية لهذا الداء..

غالبا ما يشخص المرض متأخرا بعد البلوغ أمام غياب الطمث الأولي.

يشخص المرض أيضا أمام وجود خريطة صبغية "XY46" عند مولود أنثوي الشكل، وبالتالي فإن التشخيص قبل الولادة سيكون ممكنا عن طريق الموجات فوق- الصوتية و الخريطة الصبغية و قياس نسبة التستسترون في الدم. يتلخص العلاج في إستئصال الخصيتين وذلك لخطر تحولهما إلى سرطان، كما يتطلب علاجا هرمونيا و جراحة إصلاح للمهبل كل حسب الحالة؛ ورعاية ودعم نفسي للمريضة وأسرتها ؛ فضلا عن الدعم القانوني والاجتماعي والثقافي. في هذا البحث ننشر تقريرا عن حالتين مرضيتين جديدتين معاينتين في قسم أمراض النساء والتوليد في " المستشفى العسكري محمد الخامس الرباط" لنقف على الخصائص الوبائية و التشخيصية و العلاجية والوراثية لهذا المرض النادر. يكمن تميز هذا البحث في ندرة هذا المرض، ويشمل الصعوبات التشخيصية والعلاجية :

ء الرعاية الطبية والجراحية.

ء الرعاية النفسية.

ء اختيار الجنس.

ء الدعم القانوني والاجتماعي والثقافي.

# **VI-BIBLIOGRAPHIE**

**[1] Wang Z et al.**

Complete androgen insensitivity syndrome in juveniles and adults with female phenotypes.

J Obstet Gynaecol Res. September 2014; 40(9): 2044–2050.

**[2] Gîngu Constantin et al.**

Testicular feminization: complete androgen insensitivity syndrome. Discussions based on a case report. Rom J Morphol Embryol. 2014; 55:177–181.

**[3] Cuccaro T, Hughes.**

Androgen insensitivity syndrome. Reproductive endocrinology. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014; 21(6) :499–503.

**[4] Jemmali M, Recktenwald JC.**

Le syndrome du testicule féminisant associé à un hydramnios aigu à propos d'un cas. Fait clinique. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2000; 29 (8) :797-800.

**[5] Mendoza N, Motos MA.**

Androgen insensitivity syndrome. Gynecological Endocrinology. 2013; 29:1– 5.

**[6] Turek PJ, Starzyk J. B, Trzeciak1 WH.**

A novel insA2933 causes premature termination of translation and is accompanied by overexpression of truncated androgen receptor gene in a patient with complete androgen insensitivity syndrome. J Appl Genetics. 2015;1-5.

**[7] Nam H et al.**

Polycystic ovary syndrome woman with heterozygous androgen receptor gene mutation who gave birth to a child with androgen insensitivity syndrome. PCOS and AIS by common AR gene mutation. Obstet Gynecol Sci. 2015; 58(2): 179-182.

**[8] LEOTOING L.**

La nucléophosmine, un nouveau partenaire du récepteur des androgènes. Implication dans le cancer de la prostate. Thèse en médecine. Université Blaise Pascal. 2006 ; N° d'ordre : 448.

**[9] Crisponi L, Deiana M, Loi A et al.**

The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome. Nature Genetics. 2001; 27 (2): 159–166.

**[10] Abaci A.**

Gonadal malignancy risk and prophylactic gonadectomy in disorders of sexual development. J Pediatr Endocr Met. 2015; 1-9.

**[11] Kaprova JP et al.**

Complete androgen insensitivity syndrome: factors influencing gonadal histology including germ cell pathology Gonads in complete androgen insensitivity. Modern Pathology. 2014 ; 27 : 721–730.

**[12] Tamet JY, Châtelain P.**

Différenciation sexuelle et identités. Clinique, art& littérature. Edition in press.2012.

**[13] Stahl A.**

L'hermaphrodisme : le mythe, la réalité et l'art. Association des Amis du Patrimoine Médical de Marseille. Conférence de l'histoire de la médecine.2010.

**[14] Faraj J.**

Apport de la cytogénétique et de la biologie moléculaire dans les troubles de différenciation sexuelle (A propos de 62 cas). Thèse de médecine. Faculté de médecine et de pharmacie Fès. N° 145/2015.

**[15] Patel V et al.**

Timing of Gonadectomy in Patients with Complete Androgen Insensitivity Syndrome. Current Recommendations and Future Directions. J Pediatr Adolesc Gynecol.2015; 1-6.

**[16] WILKINS L.**

The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence. Ended. Thomas, Springfield, Illinois.1957.

**[17] Morel Y, Michel-Calemard L, Mallet D.**

Anomalies génétiques du récepteur aux androgènes et ambiguïté sexuelle avec fonction testiculaire normale à la naissance. Ann Endocrinol. 2005 ; 66 (3) : 217-224.

**[18] Ravel C, Chantot-Bastaraud S, Siffroi JP.**

Aspects moléculaires du déterminisme sexuel : régulation génique et pathologie. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2004 ; 32 : 584–594.

**[19] Encha-Razavi F.**

Escudier Embryologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Gynecologie Obstetrique.2010 ; 5-001-A-50.

**[20] Patrat C.**

Embryologie de l'appareil génital mâle. UEL- urologie- nephrology. Ronéo. 2012; 6: 1-18.

**[21] Bouvattier C.**

Anomalies du developpement sexuel 46,XY (anciennement pseudohérmaphrodismes masculins). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Endocrinologie-Nutrition. 2009 ; 10-033-B-10.

**[22] Jost A.**

Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de lapin. Arch Anat Micr Morph Exp. 1947; 36: 271-315.

**[23] Jost A.**

Problems of fetal endocrinology: the gonadal and hypophyseal hormones. Rec Prog Horm Res. 1953; 8: 379-418.

**[24] Langman J, Sadler TW.**

Langman's Essential Medical Embryology. Lippincott Williams & Wilkins. 2004.

**[25] Robboy SJ, Bentley RC, Russell P, Anderson MC.**

Embryologie and disorders of sexual development.In: Pathology of female reproductive tracts. Churchill Livingstone. 2001; 819-60.

**[26] Kuttann F, d'Acremont MF et Mowszowicz I.**

Anomalies de la différenciation sexuelle. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés). Endocrinologie-Nutrition. 2003 ;10-033-A-10. p 26.

**[27] <http://www.embryology.ch/francais/ugenital/genitexterne02.html>**

Les organes génitaux externes. Embyologie humaine organogénèse. Système génital 21.

**[28] Biason-Lauber A.**

Control of sex development. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010; 24: 163–186.

**[29] Mauvais-Jarvis P, Mowszowicz I, Kuttenn F.**

Significance of 5 $\alpha$ -reductase activity in human sexual differentiation. In: Serio M ed. Sexual Differentiation. Basic and clinical aspects. New York: Raven Press.1984 ; 247-260.

**[30] Pignon JC.**

Mécanismes d'action des androgènes sur l'expression des récepteurs de la famille du récepteur à l'EGF dans les cellules cancéreuses prostatiques : implication dans l'évolution des tumeurs vers l'hormono-indépendance. Thèse en médecine. Université de Liège. 2010.

**[31] Poujol N, Sultan C.**

Action moléculaire des androgènes et relation structure-fonction du récepteur des androgènes. 2000 ; 6- 7.

**[32] Hiort O, Ahmed SF.**

Androgen Action: Understanding Differences and Disorders of Sex Development (DSD). Endocr Dev. Basel Karger. 2014; 27: 28–40.

**[33] Eileen Tan MH, Jun Li et al.**

Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. Acta Pharmacol Sin. Jan 2015; 36(1): 3–23.

**[34] Shao1J, Hou1 J, Wang X et al.**

Different types of androgen receptor mutations in patients with complete androgen insensitivity syndrome. Intractable & Rare Diseases Research. 2015; 4(1):54-59.

**[35] Helszer Z et al.**

A novel mutation (c.T3816 > C) in the androgen receptor gene in a 46,XY female patient with androgen insensitivity syndrome. Endokrynologia Polska. 2013; 64 (5): 398–402.

**[36] Yamaguchi M et al.**

Genetic diagnosis and genetic counseling for androgen-insensitivity syndrome: A report of three cases. J Obstet Gynaecol Res. March 2014; 40 (3): 723–727.

**[37] Lachiri1 B, Kouach J, Moussaoui RD, Dehayni M et al.**

Le syndrome d'insensibilité complète aux androgènes: à propos de deux cas et revue de la littérature. Pan African Medical Journal. 2015; 20 :400.

**[38] El Bouzidi M, Khabouz S, Ferhati D, Kharbach A et al.**

Le Syndrome d'insensibilité aux androgènes. John Libbey eurotext. Mars 2014 ; 16 (1): 80-7.

**[39] Hoefgen HR, Merritt DF.**

Invasive Ductal Carcinoma in a 46,XY Partial Androgen Insensitivity Syndrome Patient on Hormone Therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015; 28: 95- 97.

**[40] Garg P, Gupta M.**

Partial Androgen Insensitivity Syndrome- XY Female (Male Pseudohermaphroditism). *WebmedCentral. OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY.* 2012; 3(12).

**[41] Zhao W, Yin J et al.**

Meta-analysis of Androgen Insensitivity in Preoperative Hormone Therapy in Hypospadias. *UROLOGY.* 2015; 85(5) : 1166-1172.

**[42] Sennoussi B.**

LE SYNDROME DU TESTICULE FEMINISANT A PROPOS DE DEUX CAS. Thèse en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie Rabat. 2013 ; N°176.

**[43] Turan V, Yeniel Ö et al.**

Incomplete androgen insensitivity (Reifenstein syndrome) - a case report. *J Turkish-German Gynecol Assoc.* 2010; 11: 110-2.

**[44] Won SL.**

Partial Androgen Insensitivity Syndrome Presenting with Gynecomastia. *Endocrinol Metab.* 2015; 30 : 226-230.

**[45] Doehnert, Bertelloni, Werner, Dati, Hiort.**

Characteristic Features of Reproductive Hormone Profiles in Late Adolescent and Adult Females with Complete Androgen Insensitivity Syndrome. *Sex Dev.* 2015; 9:69–74.

**[46] Konar S et al.**

Chromosomal Study is Must for Prepubertal Girl with Inguinal Hernia: Opportunity to Diagnose Complete Androgen Insensitivity Syndrome. *Prepubertal Girl with Inguinal Hernia. Journal of Clinical and Diagnostic Research.* Apr 2015; 9(4): GD01-GD03.

**[47] Akcay T et al.**

AR and SRD5A2 gene mutations in a series of 51 Turkish 46,XY DSD children with a clinical diagnosis of androgen insensitivity. *American Society of Andrology and European Academy of Andrology.* 2014; 1–7.

**[48] Tasian EG, MD MSc, Copp HL et al.**

Diagnostic Imaging in Cryptorchidism: Utility, Indications, and Effectiveness. *J Pediatr Surg.* December 2011; 46(12): 2406–2413.

**[49] Skiker I., Nasri S et al.**

Le syndrome d'insensibilité complète aux androgènes. *e-Quid.* 2014.

**[50] Rizvi SA, Siddiqui MA et al.**

Role of Color Doppler Ultrasonography in Evaluation of Scrotal Swellings. *Urology Journal.* 2011; 8(1): 60-5.

**[51] Levailant JM.**

Intérêt de l'échographie 3D-4D en échographie fœtale et gynécologique : principes et indications. *Journal de radiologie.* Décembre 2006 ; 87(12) : 1969-1992.

**[52] Gibor HU, Ohana E et al.**

Inguinal hernia as a presentation of testicular feminization. *Springer.* 2014.

**[53] <http://androgendb.mcgill.ca/>**

The Androgen Receptor Gene Mutations Database World Wide Web Server.

**[54] Camparo P et al.**

Particularités histologiques et principes de traitements des tumeurs du testicule du sujet âgé. *Progrès en urologie.* 2009 ; 19(3) : 142-146.

**[55] IBORRA F, LESOURD A et al.**

TUMEURS RARES du TESTICULE. COMITE TUMEURS DES ORGANES GENITAUX EXTERNES. 2000.

**[56] Liu et al.**

Increased risk of gonadal malignancy and prophylactic gonadectomy: a study of 102 phenotypic female patients with Y chromosome or Y-derived sequences. *Human Reproduction.* 2014; 29(7): 1413–1419.

**[57] Ben Temime R et al.**

Syndrome de Swyer : à propos de cinq cas. *Journal de gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction.* 2009 ; 38 : 220-225.

**[58] Nair et al.**

XY Female with Complete Androgen Insensitivity Syndrome with Bilateral Inguinal Hernia.

XY Female with CAIS. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. December 2012; 62(S1):S65–S67.

**[59] Hoefgen HR, Merritt DF.**

Invasive Ductal Carcinoma in a 46,XY Partial Androgen Insensitivity Syndrome Patient on Hormone Therapy. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2015; 28: 95-97.

**[60] Mattis T, Baratz A et al.**

Emotionally and cognitively informed consent for clinical care for differences of sex development. Psychology and Sexuality. 2013; 5(1): 44-55.

**[61] Hester JD.**

Intersex(es) and informed consent: how physicians' rhetoric constrains choice. Theoretical Medicine. 2004; 25(1): 21-49.

**[62] Bennecke E, Kleinemeier E et al.**

Subjective need for psychological support (PsySupp) in parents of children and adolescents with disorders of sex development (dsd). Eur J Pediatr. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2015.

**[63] Gough B, Weyman N et al.**

They did not have a word': The parental quest to locate a 'true sex' for their intersex children. Psychology et Health. 2008; 23(4): 493-507.

**[64] Morland I.**

Intersex Treatment and the Promise of Trauma. Gender and the Science of Difference : Cultural Politics of Contemporary Science and Medicine, New Brunswick: Rutgers University Press. J Fisher (Éd.). 2011; 147-163.

**[65] Charlebois BJ.**

Au-delà de la phobie de l'homo : quand le concept d'homophobie porte ombrage à la lutte contre l'hétérosexisme et l'hétéronormativité. Reflets. 2011 ;17(1) :112-149.

**[66] Méndez JE.**

Rapport du Rapporteur spécial sur la torture et autres peines ou traitements cruels, inhumains ou dégradants. UN Doc. 2013 ; 26.

**[67]**<http://www.ohchr.org/FR/NewsEvents/Pages/DisplayNews.aspx?NewsID=15941&LangID=F>

Discriminées et rendues vulnérables: les jeunes personnes LGBT et intersexuées ont besoin de reconnaissance et de protection de leurs droits Journée internationale contre l'homophobie, la biphobie et la transphobie. GENEVE. Mai 2015.

**[68] Becker et al.**

Topical dihydrotestosterone to treat micropenis secondary to partial androgen insensitivity syndrome (PAIS) before, during, and after puberty – a case series. Topical dihydrotestosterone for micropenis treatment. J Pediatr Endocrinol Metab. 2015.

**[69] Bargy F, Bouvattier MC, Beaudoin S.**

Ambigüité sexuelle. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Gynécologie. 2008 ; 802-A-30.

**[70] Huang Z, Liu P, Luo G.**

Comparison of improved laparoscopic peritoneal vaginoplasty and gasless laparoscopic ileal vaginoplasty in treatment of androgen insensitivity syndrome. Arch Gynecol Obstet. 2014.

**[71] DUMAS LM, MORCEL K, PANIEL BJ, ROUZIER R.**

Traitement sans transplant digestif de l'aplasie utéro-vaginale. Techniques et résultats Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique. 2009.

**[72] Mongan NP et al.**

Androgen insensitivity syndrome. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015; 29 : 569-580.

**[73] Strub JD, Boehler A et al.**

ATTITUDE A ADOPTER FACE AUX VARIATIONS DU DÉVELOPPEMENT SEXUEL. Questions éthiques sur l'« intersexualité ». Commission nationale d'éthique pour la médecine humaine, NEK-CNE. Berne. Novembre 2012 ;20.

**[74] Sirol F.**

Aspects psychologiques des ambigüités sexuelles. J pédiatr puériculture. 2002;15 :111-6.

**[75] <http://www.aissg.org/>**

Androgen Insensitivity Syndrome Support Group (AISSG). New developments and challenges for psychologists.

**[76] Davis G et Murphy E.**

Intersex Bodies as States of Exception: An Empirical Explanation for Unnecessary Surgical Modification. *Feminist Formations*. 2013 ; 25(2): 129-152.

**[77] Charlebois BJ.**

Femmes intersexes. *Recherches Féministes*. 2014 ;27(1) : 237-255.

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

Long-term physical, hormonal, and sexual outcome of males with disorders of sex development. *J Pediatr Surg*. 2009; 44:1491–1496.

**[79] Verset 13 de la sourate al-Hujurat.**

**[80] Ismail WA.**

L'hermaphrodisme et ses dispositions dans le droit musulman. *Mon expérience*. 2008.

**[81] Leg M.**

HOMOSEXUALITE,HERMAPHRODISME,TRANSSEXUALISME. Faculté de médecine d'Oran. Centre Hôpitalo-Universitaire. 2013.

## *Serment d'Hippocrate*

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

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



# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

## أقسم بالله العظيم

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

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

جامعة محمد الخامس - الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 97

سنة : 2016

## متلازمة مقاومة الأندروجينات

بخصوص حالتين

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....  
من طرف

**السيدة : سارة عمينو**

المزادة في: 24 شتنبر 1990 بكولمبية الراشيدية

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

الكلمات الأساسية : الخصية الاستثنائية - متلازمة مقاومة الأندروجينات - التشخيص - العلاج - العناية النفسية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد : محمد دحايني

أستاذ في طب النساء والتوليد

مشرف

السيد : جواد كواش

أستاذ في طب النساء والتوليد

مشرفة

السيدة: مجدولين بوجوال

أستاذة في طب النساء والتوليد

السيد : أديبا فيلالي

أستاذ في طب النساء والتوليد

أعضاء

السيد : عبد السلام موساوي

أستاذ في طب الجراحة التجميلية والتقويمية

السيد : رشيد أبلقاسم

أستاذ في طب الأطفال