

	Page
SOMMAIRE	
INTRODUCTION	1
1^{ERE} PARTIE	3
I- HISTORIQUE	3
1- CIVILISATIONS ANTIQUES ET AMBIGUITE SEXUELLE	3
1-1 L'Hermaphrodisme dans la légende	3
1-2 La civilisation antique orientale	3
1-3 La civilisation antique greco-romaine	4
1-4 La civilisation antique juive	5
1-5 La civilisation antique africaine	5
2 - MEDECINE ET AMBIGUITE SEXUELLE	7
II - EMBRYOLOGIE	9
1- DIFFERENCIATION HUMAINE NORMALE	9
1-1 Etape génétique	9
1-2 Etape gonadique	10
1-2-1 Le stade indifférencié	10
1-2-2 La différenciation testiculaire	10
1-2-3 La différenciation ovulaire	11
1-3 Etape phénotypique	12
1-3-1 Le stade indifférencié	12
1-3-2 La différenciation gonophorique masculine	12
1-3-3 La différenciation gonophorique féminine	13
1-4 Etape phénotypique	13
1-4-1 Le stade indifférencié	13
1-4-2 Chez le fœtus masculin	14
1-4-3 Chez le fœtus féminin	14
1-5 Les facteurs de différenciation sexuelle	17
1-5-1 Les facteurs endocriniens	17
1-5-1-1 Les hormones sexuelles mâles	17
1-5-1-2 Les hormones sexuelles femelles	20
1-5-2 Les facteurs génétiques	21
1-5-2-1 Le facteur TDF (SRY)	21
1-5-2-2 Les autres facteurs	22

2 - ANOMALIES DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE ET CONSIDERATIONS ETIOPATHOGENIQUES	23
2-1 Anomalies du sexe chromosomique	23
2-2 Anomalies du sexe gonadique	25
2-3 Anomalies du sexe phénotypique	27
2-3-1 Pseudohermaphrodisme féminin	27
2-3-2 Pseudohermaphrodisme masculin	28
3 - DIAGNOSTIC DE L'AMBIGUITE SEXUELLE	35
3-1 Diagnostic positif	35
3-1-1 De la naissance à la puberté	35
3-1-2 A partir de la puberté	37
3-1-3 Examens complémentaires	39
3-2 Classification des ambiguïtés sexuelles	43
3-2-1 Les pseudohermaphrodites féminins	43
3-2-2 Les pseudohermaphrodites masculins	44
3-2-3 Les hermaphrodites vrais	45
3-3 Diagnostic anténatal et conseil génétique	46
3-3-1 Diagnostic anténatal	46
3-3-1-1 Les moyens	46
3-3-1-2 Les indications	47
3-3-2 Dépistage néonatal du déficit en 21 OH	48
3-3-3 Le conseil génétique	49
3-4 Interprétation génétique	49
3-4-1 Anomalies chromosomiques	49
3-4-2 Anomalies géniques	49
3-4-2-1 Hérité récessive autosomique	49
3-4-2-2 Hérité récessive liée à l'X	49
3-4-3 Les syndromes polymalformatifs	50
4 - TRAITEMENT	50
4-1 Traitement médical	50
4-1-1 Traitement anténatal	50
4-1-2 Traitement postnatal	50
4-1-2-1 Traitement des blocs surrénaliens	50
4-1-2-2 Traitement androgénique	50
4-1-2-3 Déclenchement de la puberté féminine	51

4-2 Traitement chirurgical	51
4-2-1 Génitoplastie féminisante	51
4-2-2 Gnitoplastie masculinisante	55

2EME PARTIE

I- PATIENTS ET METHODES	57
1- Cadre d'étude	57
2- Méthodologie	57
3- Nos observations	58
II- RESULTATS	80
1- Age et motif de la première consultation	80
2- Le sexe assigné à la naissance et sexe d'élevage	82
3- Correspondance entre le sexe déclaré et le sexe d'élevage	82
4- Appartenance ethnique et religieuse, aspects socioculturels	82
5- Notions de consanguinité et de cas familial similaire	83
6- Les organes génitaux externes (OGE)	83
7- Examens complémentaires	83
8- Données hormonales	84
9- Données cytogénétiques	85
10- Données radiologiques	85
11- La laparotomie exploratrice	86
12- Histologie des gonades	87
13- Les conséquences psychologiques	88
14- Répartition des patients	89
15- Traitement et évolution post thérapeutique	89

III- COMMENTAIRES	91
1- La fréquence	91
2- Age et motif de la première consultation	93
3- Antécédents familiaux	95
4- Les organes génitaux externes (OGE)	96
5- Les organes génitaux internes (OGI)	96
5-1 Vagin, utérus	96
5-2 Prostate	97
5-3 Les conduits gonoductaux	98
5-4 Les gonades	99
6- Histologie des gonades	100
7- Tumeurs gonadiques	101
8- Etude cytogénétique	102
9- Explorations radiologiques	103
9-1 Echographie abdomino pelvienne	103
9-2 La génitographie	104
9-3 La coeloscopie ou laparoscopie	105
9-4 L'endoscopie	105
10- Etude hormonale	105
11- Le sexe d'élevage	107
11-1 L'âge du patient à la première consultation	107
11-2 Les possibilités chirurgicales réparatrices	108
11-3 Le désir des parents	109
11-4 La fertilité	110
12- Les aspects psycho-socioculturels	110
13- Considérations thérapeutiques	112
CONCLUSION	114
BIBLIOGRAPHIE	117

INTRODUCTION

L'hermaphrodisme se définit comme «La réunion chez le même individu des deux sexes ou de quelques-uns de leurs caractères ».

L'hermaphrodisme, encore appelée ambiguïté sexuelle ou état intersexué, est un état dans lequel l'aspect de l'appareil génital est équivoque parce qu'il existe une intrication de caractères anatomiques appartenant aux deux sexes. En conséquence, on ne peut définir, par le seul aspect physique, le sexe de l'individu (37).

Classiquement, on distingue dans l'espèce humaine (17) :

- Le sexe génétique ou chromosomique,
- Le sexe gonadique,
- Le sexe génital interne ou gonophorique,
- Le sexe génital externe ou urogénital,
- L'identité sexuelle (ou identité du genre),
- L'érotisme c'est-à-dire la modalité pour obtenir un plaisir sexuel,
- Le rôle sexuel social.

Il semble suffire que pour qu'une vie sexuelle soit harmonieuse, l'identité sexuelle, l'érotisme et le rôle sexuel social s'accordent avec une anatomie non ambiguë et fonctionnellement apte des organes génitaux externes.

Jadis considérée comme un mythe et retrouvée dans plusieurs créations plastiques de l'antiquité, l'ambiguïté sexuelle se conçoit bien de nos jours dans une perspective scientifique.

Les enfants atteints d'une ambiguïté sexuelle posent, dès leur naissance, le problème du choix du sexe d'élevage.

Pour éviter un retentissement psychologique surtout à l'adolescence, et pour donner à l'enfant une meilleure opportunité d'échapper plus tard à des problèmes majeurs d'identification sexuelle, une prise en charge adéquate

s'impose pour cet être «qui n'est ni homme ni femme et à la fois l'un et l'autre ».

Malgré les progrès notés dans les explorations paracliniques, en particulier la cytogénétique, la biologie moléculaire et l'amélioration des procédés chirurgicaux, cette prise en charge souffre encore de quelques insuffisances.

Le but de cette étude était de mettre en exergue les aspects socioculturels et les difficultés rencontrées dans la prise en charge des ambiguïtés sexuelles au Sénégal.

Nous avons réalisé ce travail selon le plan suivant :

Dans une première partie, nous présentons la revue de littérature sur l'ambiguïté sexuelle en nous attachant à l'historique, à l'embryologie et au diagnostic.

Dans une seconde partie, nous présenterons les résultats de nos recherches sur dix observations que nous commenterons à la lumière des données de la littérature et nous terminerons par une conclusion.

PREMIERE PARTIE

I – HISTORIQUE

1- Civilisations antiques et ambiguïté sexuelle (5, 14, 18, 30, 86)

1-1 L'hermaphrodisme dans la légende (103)

Toute déviation du corps humain de la «normale» était considérée comme quelque chose de surnaturel ou comme mauvais signe, et cela du fond des siècles jusqu'au XVII^{ème} siècle. L'hermaphrodisme ou l'ambiguïté sexuelle était un exemple de cette déviation.

Cependant, à y voir de plus près, la conception initiale de l'hermaphrodisme ne paraît pas avoir été inspirée par l'observation d'anomalies génitales ou de discordances entre la conformation sexuelle et l'aspect somatique général. Il semble au contraire qu'il se soit agi d'une question de l'esprit pour expliquer la genèse de l'espèce humaine à partir d'un être primitif unique. Le mythe sur les hermaphrodites est d'origine orientale.

1-2 La civilisation antique orientale (14)

L'Orient semble être la «terre» d'origine du mythe de l'hermaphrodisme. Dans les mythes de toutes les religions asiatiques, syro-phéniciennes ou chaldéo-babyloniennes, on retrouve cette conception de l'hermaphrodisme.

En Orient, Dieu était homme et femme à la fois, c'est après que la séparation est intervenue donnant deux ou plusieurs êtres de sexes différents ou identiques. Zoroastre n'aurait-il pas d'ailleurs affirmé que le premier homme fut hermaphrodite ? Dans cette civilisation, les hermaphrodites ont été considérés comme des «divinités de conception» et ils exprimaient l'idée d'un sujet archétype, supérieur et parfait qui possédait à la fois les qualités mâles et femelles. On considérait les hermaphrodites comme autofertilisés.

Dans la mythologie hindoue, on retrouve encore un dieu androgyne sous les traits de Shiva. Il symbolise la fertilité et la vie mais s'insère aussi dans la vaste interprétation cosmique de la religion.

1-3 La Civilisation antique gréco-romaine (13, 30)

Dans les sociétés gréco-romaines, les hermaphrodites étaient assassinés. Une conformation anormale des organes de la régénération paraissait aux anciens comme la monstruosité par excellence.

Lorsqu'un enfant naissait avec les signes réels ou apparents de l'hermaphrodisme, la communauté tout entière se jugeait menacée par la colère des dieux. Pour en conjurer les effets, il fallait d'abord supprimer l'enfant anormal que l'on chargeait ainsi des fautes dont il était le signe. On laissait ainsi mourir ces enfants en les exposant ou bien on les jetait à la mer.

Vers la fin du 5ème siècle avant Jésus-Christ, le culte de l'hermaphrodite fut importé en Grèce par Chypre. Il était considéré plutôt comme un héros d'un mythe poétique que comme un Dieu. Petit à petit, le mythe s'est développé et a considéré Hermaphrodite comme l'enfant de Hermès et d'Aphrodite (hermaphrodite).

Selon la tradition, Hermaphrodite était à l'origine un homme. Un jour qu'il se baignait à la source de Salmacis, près d'Halicarnasse, une nymphe l'aperçut et tomba éperdument amoureuse du beau jeune homme qui la tenait à distance. La nymphe réussit à contourner la vigilance du jeune homme, s'enlaça autour de lui et supplia les dieux de l'unir à lui à tout jamais. Sa prière fut exaucée, leurs corps réunis n'en formèrent plus qu'un. Sous une double forme, ils ne sont ni homme, ni femme ; ils semblent n'avoir aucun sexe et les avoir tous les deux.

Au cours des siècles suivants, dans la République romaine, sous Néron, les hermaphrodites auraient été au contraire fort estimés et utilisés à des fins de

jouissance sexuelle, et cela d'autant plus que Lucrèce avait déjà signalé leur infécondité en tant que femme et leur inaptitude à procréer en tant qu'homme.

1-4 La Civilisation antique juive (5)

Dans la Bible, deux formes d'intersexualité étaient connues : les androgynes qui représentaient probablement une forme d'hermaphrodite et les tumtums qui étaient soit des cryptorchides, soit une forme d'intersexués dont le sexe véritable était inconnu.

1-5 La Civilisation antique africaine (14)

Dans presque toutes les civilisations africaines, en particulier chez les Dogon, la légende de l'hermaphrodisme viendrait du Dieu homme et femme qui existait dans les premiers temps. Une seule silhouette avec deux âmes donnait vie à un enfant pouvant avoir les deux sexes.

Ces enfants étaient considérés comme des «surhommes», dotés d'un certain pouvoir surnaturel (un peu comme les jumeaux, les albinos). Ils étaient beaucoup respectés. La légende explique que c'est seulement par la suite que le dieu «double» se sépara pour donner des êtres humains appartenant à l'un ou l'autre sexe.

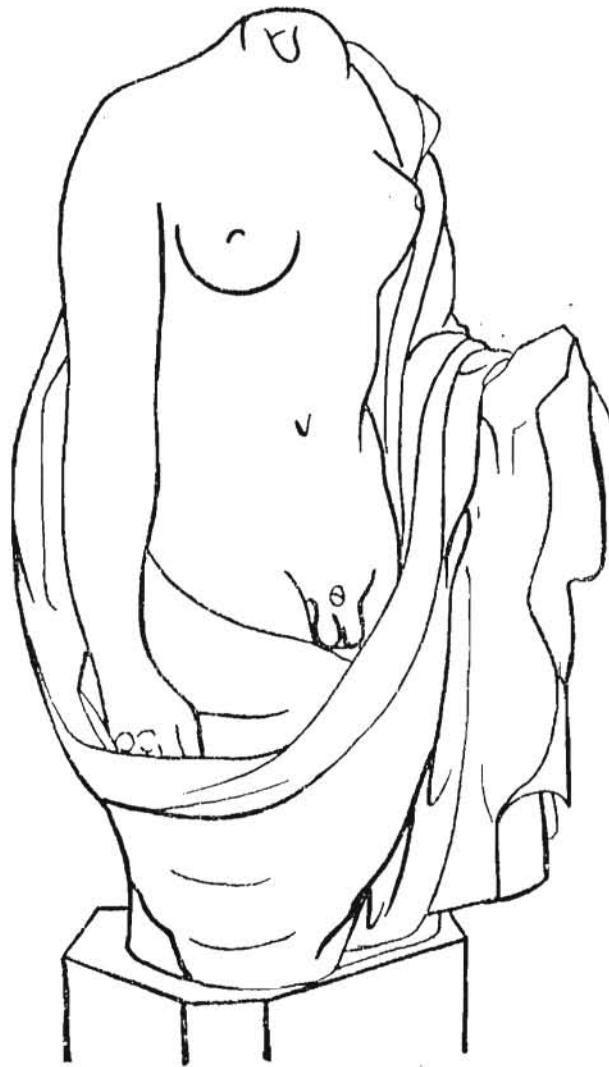


Fig.1 : Hermaphrodite d'Athènes.

In *Hermaphrodite : Mythes et rites de la bisexualité dans l'Antiquité classique*, p. 100.

2 – Médecine et ambiguïté sexuelle (18, 64, 86)

C'est entre 460 et 355 avant Jésus-Christ qu'on retrouve les premiers écrits par un grec nommé Hippocrate, considéré comme «le père de la médecine», sur les pratiques médicales.

Mais il semblerait que c'est à Aulus Cornelius Celse chez les romains (25 avant Jésus-Christ à 50 ans après Jésus-Christ) que l'on doit la première description de l'hypospadias. C'est aux égyptiens Eliodorus et Antyllus (premier et deuxième siècle après Jésus-Christ) que l'on doit la deuxième description et les corrections chirurgicales de l'hypospadias qui consiste en une résection de l'extrémité du gland.

Gallien (129 – 200 après Jésus-Christ) décrira l'hermaphrodisme et aussi l'hypospadias tandis que la paternité de la description des hermaphrodites sur le plan purement médical échoira à Léonides (300 après Jésus-Christ) qui sera suivi par Paulus Aegineta qui en précisera certains détails. Selon Léonides *«il y a quatre variétés d'hermaphrodites : trois d'entre elles surviennent chez les hommes et une chez les femmes. Chez les hommes, parfois, autour du périnée, parfois autour du milieu du scrotum, il y a un aspect de sexe (pudendum) féminin avec des poils, et en plus de cela, il y a une troisième variété dans laquelle, l'émission d'urines se fait par le scrotum comme pour un sexe femelle. Chez la femme, on trouve au-dessus du sexe et en situation pubienne l'apparence des parties intimes. Là se trouvent trois corps projetés ici, un comme un pénis et deux comme testicules. La troisième variété masculine dans laquelle l'urine est déversée à travers le scrotum est incurable. Mais les trois autres peuvent être traités en enlevant les organes surnuméraires et en traitant la partie comme une plaie»*.

Le Moyen Age marque l'avènement de la médecine arabe.

Au 15^{ème} siècle, Charaf Ed Din (environ 1465) va décrire de nombreuses techniques opératoires avec fortes illustrations.

La Renaissance (15^{ème} et 16^{ème} siècles après J. C.) sera surtout marquée par Ambroise Pare (1509-1590) chirurgien français qui va, avec des détails plus marqués et plus ou moins fantaisistes, faire une description inédite dans l'histoire médicale de l'hermaphrodisme.

C'est au 18^{ème} siècle avec Lorenz Heister (1683-1753) que l'on se lancera dans les premières discussions sur la question d'une relation entre la situation de l'orifice hypospade et le pronostic de la procréation, l'hypospadias périnéal rendant la procréation impossible.

Le 19^{ème} siècle verra une éclosion rapide de diverses techniques chirurgicales qui connaîtront plus ou moins de succès. On citera quelques auteurs tels que Dieffenbach-1830, Heller-1834, Liston-1838 qui décrit le premier cas typique d'hypospadias d'origine congénitale.

C'est au 20^{ème} siècle avec les progrès de la médecine moderne et particulièrement de la biologie moléculaire, de l'hormonologie et plus tard de la génétique que l'on aura la description clinique et physiopathologique la plus précise de l'état intersexué.

En Afrique, ce n'est qu'en 1948 que Patton (92) rapporte le premier cas d'hermaphrodisme vrai chez un négro-africain. On aura par la suite plusieurs auteurs tels que Chabal (24), Diakhaté (31), Baldachin (10) et Gentillini (41).

II- EMBRYOLOGIE

1- La différenciation sexuelle humaine normale (44, 68, 94, 115)(fig.2,3,4)

La différenciation sexuelle, phénomène séquentiel et ordonné, résulte de facteurs multiples et complexes (59). Des gènes présents sur les chromosomes X et Y et sur des autosomes sont indispensables au déroulement normal de ce processus.

On distingue quatre étapes successives, strictement ordonnées chronologiquement et dépendantes ; ce sont les étapes génétique, gonadique, gonophorique et phénotypique.

Il faut noter qu'à chacune de ces étapes, l'orientation vers une différenciation sexuelle masculine nécessite l'intervention de facteurs de mieux en mieux connus actuellement. L'absence de ces facteurs au moment opportun aura comme résultat une différenciation de type féminin.

1-1 Etape génétique

Elle établit le sexe génétique.

Le sexe génétique ou sexe chromosomique est déterminé au moment de la fécondation par l'union de deux cellules haploïdes (gamètes) des 2 parents :

- L'ovocyte, de la mère, qui contient 23 chromosomes dont un X : monogamétisme,
- Le spermatozoïde du père, qui contient également 23 chromosomes dont un X ou un Y : bigamétisme.

La rencontre du chromosome X de la mère et du X du père définit le sexe génétique homogamétique XX féminin.

La rencontre du chromosome X de la mère et du Y du père définit le sexe génétique hétérogamétique XY masculin.

1-2 Etape gonadique

1-2-1 Le stade indifférencié

La gonade primitive indifférenciée se développe chez l'embryon à partir de la 5ème semaine de gestation. Elle est alors représentée par une simple saillie du bord interne du mésonephros, saillie épithéliale constituée par un épaissement de l'épithélium coelomique qui recouvre le corps de Wolff. Elle surmonte un stroma conjonctif avec des cellules mésenchymateuses, l'ensemble réalisant la crête génitale.

Cette gonade primitive est bipotentielle jusqu'à la 6ème semaine de gestation. Elle est formée de 3 parties :

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

1-2-2 La différenciation testiculaire

Le déterminisme du sexe gonadique est sous le contrôle du chromosome Y qui porte le gène TDF «testis determining factor».

C'est devant l'absence des facteurs nécessaires à la gonade indifférenciée pour une différenciation testiculaire que celle-ci va s'orienter vers le type féminin.

L'organogenèse testiculaire commence chez l'embryon mâle à partir de la 7ème semaine.

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

Les cellules germinales sont entourées de cellules épithéliales qui vont se différencier en cellules de Sertoli. Ces dernières vont sécréter le facteur antimüllérien (hormone antimüllerienne) qui semble être aussi un cofacteur de différenciation testiculaire.

Les cellules de Leydig se différencient au cours de la 9ème semaine c'est-à-dire un peu plus tard à partir du mésenchyme. Une fois la gonade primitive différenciée en testicule, la prolifération des cellules germinales et leur évolution s'arrêtent au stade de spermatogonies.

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

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

1-2-3 La différenciation ovarienne (65).

L'organogenèse ovarienne est plus tardive c'est-à-dire vers les 11ème et 12ème semaines de gestation.

Elle survient en l'absence de déterminant Y (40).

Le blastème somatique commun migre vers la corticale, puis se segmente en unités morphologiques entourant chacune un gonocyte formant ainsi les follicules primordiaux.

Dans chaque gonocyte se réalisent les premières étapes de l'ovogenèse, conduisant, au moment de la naissance, à un stock d'ovocytes de premier ordre bloqués en dyotène de la 1ère mitose de la méiose. Ce sont des ovocytes dyctiés.

La différenciation ovarienne ne s'accompagne pas de synthèse hormonale. Elle nécessite la présence de deux chromosomes X pour être complète.

1-3 Etape gonophorique

Elle installe les voies génito-sexuelles.

1-3-1 Le stade indifférencié

Les structures indifférenciées, identiques dans les deux sexes à partir desquelles vont se développer le tractus génital et les organes génitaux externes, sont présentes très tôt dans l'embryon, dès la 4ème semaine.

Il s'agit des canaux de Müller qui donneront le tractus féminin. Les canaux de Wolff donneront le tractus masculin et le sinus urogénital. A partir du tubercule génital se développeront les organes génitaux externes (OGE).

1-3-2 La différenciation gonophorique masculine

La présence de testicules oriente la différenciation phénotypique dans le sens masculin.

Le testicule va intervenir selon deux mécanismes :

- L'hormone antimüllérienne sécrétée par les cellules de Sertoli va provoquer la régression des canaux de Müller, sauf à ses deux extrémités où se forme, au-dessus de la gonade, l'hydatide sessile et à sa partie terminale l'utricule prostatique ;

- La testostérone sécrétée par les cellules de Leydig va être responsable de la différenciation masculine des canaux de Wolff et du sinus urogénital.

La sécrétion de l'hormone antimüllérienne apparaît très tôt, dès la différenciation des cellules de Sertoli, et son activité est maximale à la 8ème semaine de gestation puis décline ensuite et est très basse à la naissance (58).

La sécrétion de la testostérone apparaît plus tardivement, la sécrétion globale atteint un maximum chez l'embryon entre la 11ème et la 17ème semaines avant de décliner. Cette sécrétion est indépendante de l'hypophyse fœtale et est stimulée par l'hormone chorionique gonadotrope (HCG).

Chez l'homme, les canaux de Wolff maintenus par la sécrétion de testostérone vont donner l'épididyme, le canal déférent, l'ampoule déférencielle et la vésicule séminale. Le sinus urogénital donne la prostate et l'urètre prostatique. Le tubercule génital est à l'origine du gland pénien. Le bourrelet génital devient le scrotum et les replis génitaux se soudent pour former l'urètre pénien et la verge ou corps du pénis.

L'ensemble de ces événements aboutit à une différenciation sexuelle masculine.

1-3-3 La différenciation gonophorique féminine

En l'absence de testicule, il n'y aura pas de sécrétion de testostérone, hormone nécessaire au maintien des canaux de Wolff, c'est ainsi que ces derniers vont régresser. Cette absence de testicule entraîne également une carence en hormone antimüllérienne, ce qui explique la persistance des canaux de Müller qui seront à l'origine de la formation des trompes de Fallope, de l'utérus et de la partie supérieure du vagin. Le sinus urogénital donne l'urètre et une partie du vagin.

1-4 Etape phénotypique (71)

C'est l'étape génitale externe.

1-4-1 Le stade indifférencié

Il est constitué par le sinus urogénital né du cloisonnement du cloaque primitif ; il reçoit les canaux de Wolff et de Müller à sa face profonde et se ferme à sa face périnéale par la membrane urogénitale. Celle-ci est située au

fond d'une dépression encadrée latéralement par les replis et bourrelets génitaux qui se rejoignent antérieurement au niveau du tubercule génital.

La différenciation des organes génitaux externes (OGE) débute vers la 10^{ème} semaine.

1-4-2 Chez le fœtus masculin

L'allongement de la distance anogénitale marque le début de la différenciation.

La fusion des bourrelets génitaux d'arrière en avant forme le scrotum et continue antérieurement pour donner l'urètre pénien. Le tubercule génital se développe et intègre les replis génitaux pour former le corps du pénis. La descente testiculaire ne sera achevée que vers la 32^{ème} semaine.

La masculinisation du sinus urogénital est sous la dépendance des androgènes testiculaires. En effet, la dihydrotestostérone, dérivé actif de la testostérone grâce à l'enzyme 5 α réductase, agit par l'intermédiaire d'un récepteur cytosolique pour compléter la formation des organes génitaux externes.

1-4-3 Chez le fœtus féminin

La différenciation féminine des organes génitaux est purement passive (40). La disposition anatomique primitive persiste, le sinus urogénital reste ouvert, bordé par les petites lèvres (issues des replis génitaux) elles-mêmes recouvertes par les grandes lèvres (issues des bourrelets génitaux). Le tubercule génital se développe peu et devient le clitoris. Le sinus urogénital va donner la partie inférieure du vagin.

La cavité vaginale reste séparée du vestibule par la membrane hyménéale, reliquat de la membrane urogénitale.

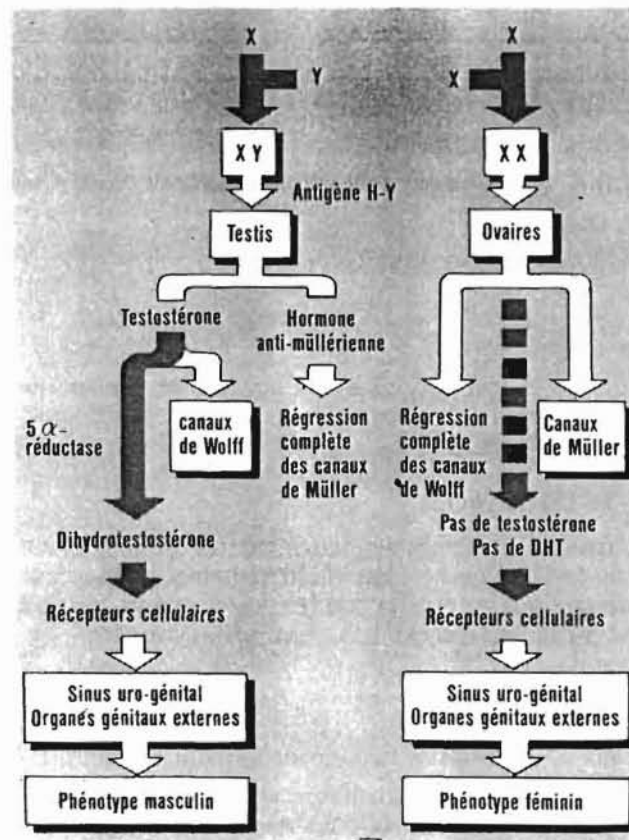


Fig. 2 : Processus de la différenciation sexuelle normale.

in *Ambiguïtés sexuelles*, David M., Floret D.

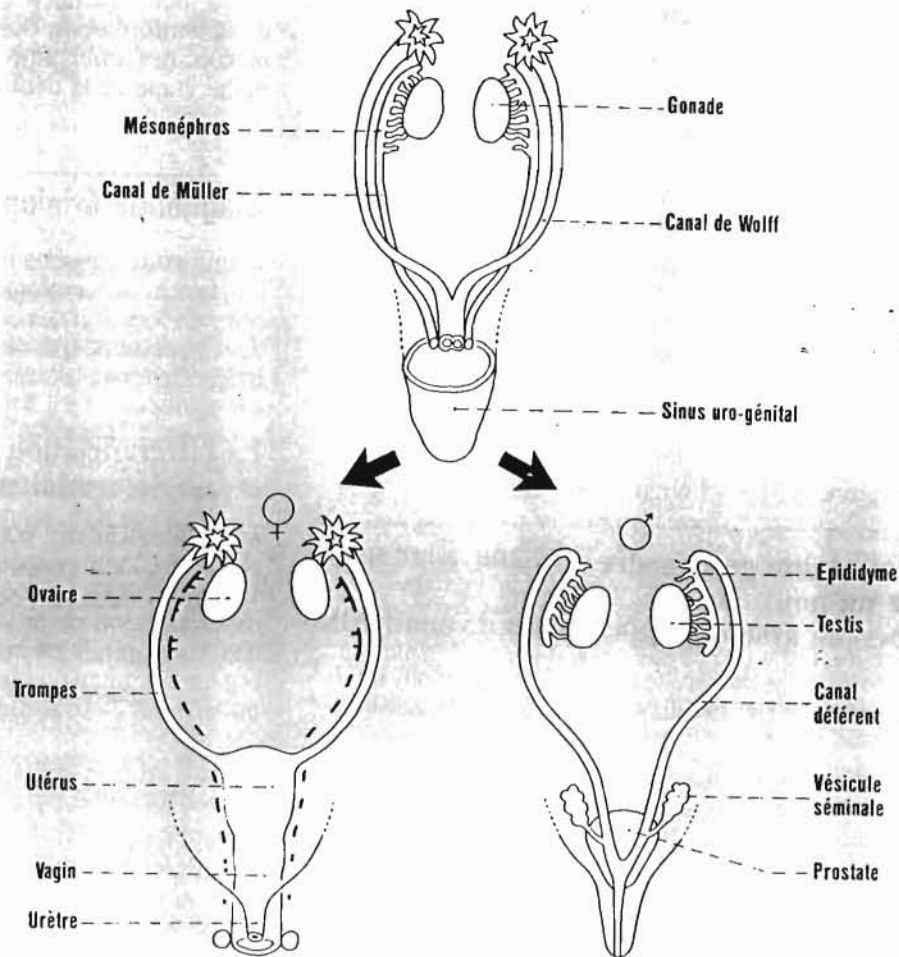


Fig.3 : Développement normal des voies génitales internes.

in *Ambiguïtés sexuelles*, David M., Floret D.

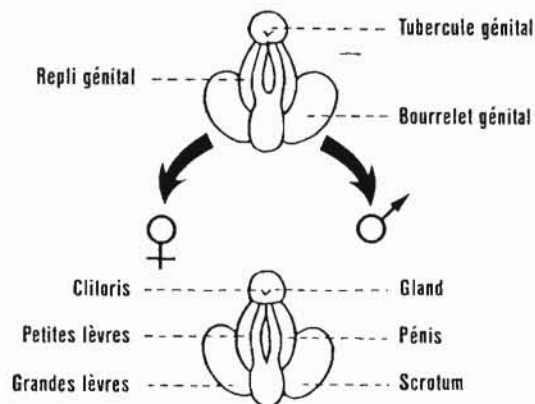


Fig.4 : Développement des organes génitaux externes

in *Ambiguïtés sexuelles*, David M., Floret D.

1-5 Les facteurs de la différenciation sexuelle (15, 27, 29, 102)

La biologie moléculaire a été d'un grand apport dans la connaissance des facteurs intervenant dans la différenciation sexuelle normale.

Ces facteurs sont essentiellement endocriniens et génétiques.

1-5-1 Les facteurs endocriniens

1-5-1-1 Les hormones sexuelles mâles

***La testostérone et ses dérivés**

Les cellules de Leydig responsables de la production androgénique sécrètent principalement la testostérone dès le début de la 7^{ème} semaine intra utérine. Le taux atteint progressivement entre la 15^{ème} et la 16^{ème} semaines intra utérine 3 à 4 ng/ml avant de diminuer sans jamais être inférieur aux valeurs de la femme. Le pic de cette production est dépendant de l'hormone chorionique gonadotrope. Après le 3^{ème} mois, le testicule fœtal est sous contrôle hypothalamo-hypophysaire (78, 83).

La biosynthèse des androgènes nécessite l'intervention d'un certain nombre d'enzymes qui agissent en cascade à partir d'un précurseur commun à tous les stéroïdes : le cholestérol. Cinq étapes sont nécessaires à la transformation du cholestérol en testostérone (27). Les gènes des enzymes responsables de la stéroïdogénèse sont actuellement clonés, séquencés, et leur situation chromosomique est connue.

Avec les progrès de la biologie et de la génétique moléculaire, la découverte des gènes codant pour ces enzymes, a permis une nouvelle approche améliorant nos connaissances sur les facteurs qui interviennent dans la différenciation sexuelle.

Gènes des enzymes de la stéroïdogénèse (106, 108)

■ La 21 hydroxylase : on distingue un gène situé sur le bras court du chromosome 6 en position 23 = gène CYP21B et un pseudo gène CYP21A. Les séquences des gènes CYP21A et CYP21B ont 98% d'homologie.

■ La 17 hydroxylase : c'est le cytochrome P450c17 porté par le gène CYP17 situé sur le chromosome 10 qui porte l'activité 17 hydroxylase et permet la transformation de pregnénolone et de progestérone en 17 hydroxy pregnénolone, 17 hydroxyprogestérone qui sont ensuite transformés respectivement en dihydroandrostène et $\Delta 4$ androsténedione par la 17-20 lyse.

■ Le gène de la 3 β - hydroxy-stéroïde déshydrogénase : elle a un rôle essentiel dans la synthèse des stéroïdes permettant la transformation des stéroïdes $\Delta 5$ en stéroïdes $\Delta 4$ seuls actifs.

■ Le gène 17 β -hydroxy-stéroïde déshydrogénase de type 3.

■ La 11 hydroxylase : deux isoenzymes ont été identifiés :

a) La 11 hydroxylase proprement dite codée par le gène CYP11B1, localisé sur le chromosome 8q22. Son expression est régulée principalement par l'ACTH.

b) le cytochrome P450c18 codé par le gène CYP11B2 et qui porte une activité 11hydroxylase. Son expression est sous le contrôle de l'angiotensine 2.

■ la 5 α réductase : c'est une enzyme membranaire à NADPH qui permet la transformation de la testostérone en 5 α dihydrotestostérone.

La biologie moléculaire a permis d'identifier un premier gène la 5 α R1 par l'équipe d'Anderson et al (8) à partir d'une banque d'ADNc construite à partir d'ARNm extraits de prostate humaine. Mais les discordances observées au cours de l'étude biochimique de la 5 α R1 et l'analyse des génotypiques des

sujets ayant un déficit en 5α réductase ont confirmé l'existence d'un autre gène. Labrie et al (62), ont réussi à isoler un deuxième gène la $5\alpha R2$. Il apparaît donc que la virilisation du sinus urogénital et des organes génitaux externes est principalement sous la dépendance de la $5\alpha R2$.

■ le récepteur des androgènes

L'action de la testostérone ou de la dihydrotestostérone s'exerce via leur récepteur spécifique unique qu'est le récepteur des androgènes, qui se comporte comme un facteur de transmission androgéno- régulé. Le récepteur des androgènes appartient à la famille des récepteurs nucléaires et son gène est situé sur le chromosome X en position q11-12.

Dans les tissus périphériques, la testostérone peut être transformée par une enzyme, la 5α réductase en dihydrotestostérone. Celle-ci présente une plus grande affinité que la testostérone pour les récepteurs androgéniques et est plus active. Le mécanisme d'action des androgènes sur les cellules cibles fœtales est actuellement bien établi (27). La testostérone a pour tissu cible les canaux de Wolff, la dihydrotestostérone agit au niveau du sinus urogénital et des organes génitaux externes.

Les androgènes interviennent aussi dans la régulation des gonadotrophines par le système hypothalamo-hypophysaire et dans la stimulation de la spermatogenèse et le développement des caractères sexuels secondaires à la puberté. Ils influent sur l'élargissement du larynx et la modification des cordes vocales, la croissance des muscles pectoraux caractéristiques du sexe masculin et l'augmentation de la libido et la puissance sexuelle à la puberté. Ils stimulent également la production de l'érythropoïétine.

*** L'hormone antimüllerienne ou HAM**

Elle est sécrétée par les cellules de Sertoli du testicule fœtal dès la 8^{ème} semaine. C'est Jost (59), précurseur du rôle du testicule fœtal dans la régression des canaux de Müller, qui a le premier préconisé l'existence d'un facteur différent et indépendant de la testostérone, et qui serait responsable de cette régression. Ce concept sera confirmé par des études supplémentaires (58). Le gène de l'hormone antimüllerienne a été cloné et localisé sur le chromosome 19 en position P133. Chez le fœtus masculin, sa production est à son maximum au moment où les canaux de Müller régressent avant de diminuer progressivement pour disparaître dans les premiers mois de la vie.

1-5-1-2 Les hormones sexuelles femelles

Les œstrogènes sont des hormones qui assurent le développement des organes génitaux et des caractères sexuels féminins sur le plan biochimique. Ils dérivent obligatoirement des androgènes par perte de C19 et aromatisation du noyau A. Les œstrogènes classiques sont l'oestrone (E1), le 17- β Oestradiol (E2) et l'oestriol (E3) qui est un métabolite des deux premiers. Les œstrogènes possèdent une action principalement trophique sur le tractus génital. Chez l'embryon, les œstrogènes sont nécessaires au développement du vagin et de l'utérus. Chez l'enfant, ils favorisent le développement de la vulve, du vagin, de l'utérus et des seins, l'élargissement gynoïde du bassin et la répartition féminine de la graisse.

Les hormones progestatives ne semblent pas jouer de rôle dans la différenciation sexuelle féminine.

1-5-2 Les facteurs génétiques (15, 19, 72,104, 116)

1-5-2-1 Le facteur TDF (SRY)

Le premier chromosome sexuel fut découvert il y a plus de cent ans par Henking, 1891. L'étude des drosophiles a permis d'élucider le mécanisme des chromosomes dans la détermination sexuelle et l'amélioration des techniques cytogénétiques dans les années 50 a élucidé ce mécanisme chez les humains.

En effet, grâce à ces techniques, le nombre des chromosomes qui avait été auparavant fixé à 48, a été ramené à 46 après les études de Tijo et Levan, en 1956. C'est à cette période que l'importance du chromosome sexuel Y dans la détermination sexuelle fut abordée.

Ces études, à côté des démonstrations sur le développement des souris femelles XO (en 1959) et des souris mâles XXY (en 1961), ont formellement établi le rôle du chromosome Y dans le développement sexuel chez les mammifères. Bien qu'il soit établi que le chromosome Y est l'unique déterminant génétique intervenant directement dans le développement de la gonade indifférenciée en testicule (en 1970), il reste incertain qu'il renferme tous les gènes nécessaires au développement sexuel mâle. D'autres gènes localisés sur d'autres chromosomes pourraient intervenir dans la formation du testicule. Le signal responsable de la formation du testicule sera rattaché au TDF (Testis Determining Factor).

L'identification du Testis Determining Factor a été assez longue et n'a pris fin qu'en 1990 avec le clonage de SRY (47, 89).

Mais les véritables progressions ont été établies lors d'études sur des mâles 46,XX qui développaient paradoxalement un phénotype mâle en présence d'un caryotype femelle normal (De la Chapelle et al, 1964) (29). L'explication simpliste sur ce renversement sexuel est la présence de séquences de chromosomes Y incluant le Testis Determining Factor chez ces individus. Ce

transfert aberrant des séquences du chromosome Y (incluant la zone de détermination sexuelle) sur le chromosome X par une translocation X-Y, a plus tard été retenu comme étant responsable de la plus part des phénotypes masculins chez les sujets à caryotype XX (Affara et al., 1987) (3).

Dans les années 90, des études supplémentaires avec l'examen des séquences SRY chez des femmes XY, ont permis d'identifier plus de 20 mutations (101).

1-5-2-1 Autres facteurs (28, 89, 101, 107)

D'autres gènes semblent impliqués dans la détermination sexuelle. Un certain nombre de situations cliniques ne peuvent pas être expliquées uniquement par une anomalie du SRY et cette certitude permet d'envisager l'intervention d'autres gènes autosomiques ou liés à l'X, en amont ou en aval de SRY.

Par exemple, 80% des dysgénésies gonadiques ne relèvent pas d'anomalies du gène et environ 10% des hommes XX ne possèdent pas le gène SRY. Cette existence d'autres gènes est renforcée par l'étude sur la détermination sexuelle chez les drosophiles (Hodgkin, 1990 ; Parkhurst and Meneely, 1994) (54).

- Le gène WT1 : il a été isolé en premier lors de l'examen des délétions chromosomiques chez des enfants atteints du WAGR, syndrome caractérisé par une tumeur de Wilms, une aniridie, des anomalies génito-urinaires, un gonadoblastome et un retard mental (Van Heynigen et Hastie, 1992) (110).

- Le gène SOX9 : La dysplasie campomélique est une pathologie congénitale de transmission autosomique dominante caractérisée par des malformations osseuses sévères parfois associées à une réversion sexuelle XY avec dysgénésie gonadique. C'est à partir de sujets atteints de cette affection que

des équipes de recherche ont démontré l'implication du gène SOX9 dans le développement testiculaire et osseux (46).

■ le DSS (Dosage Sensitive Sex reversal) : Le locus DSS a été identifié en position Xp21 chez des sujets 46,XY phénotypiquement féminins sans altération de SRY (46).

■ Le SF1 : ce facteur est exprimé dans tous les tissus stéroïdogènes. De récents travaux ont montré que le SF1 est un facteur de développement embryonnaire du cortex surrénal et des gonades, mais aussi un facteur d'expression de l'hormone antimüllérienne dans les cellules de Sertoli.

■ Autres « loci » candidats : (les délétions chromosomiques avec réversion sexuelle) En 1993 ont été décrit des cas de réversion sexuelle chez des sujets porteurs d'une délétion du 9p, tandis que Wilkins et al (119) décrivaient deux cas de dysgénésie complète et partielle avec délétion du 10q. Le gène Tda1 identifié sur le chromosome 4 au cours d'études sur la détermination testiculaire chez la souris, interviendrait en aval de Sry homologue mutin de SRY.

2- Anomalies de la différenciation sexuelle et considérations étiopathogéniques (45, 106, 117)

La différenciation sexuelle, phénomène séquentiel et ordonné, peut subir parfois des perturbations. Toute modification, lors de l'embryogenèse, d'une étape quelconque de ce développement, peut se traduire cliniquement par une anomalie de la différenciation sexuelle. Ainsi nous distinguerons les anomalies du sexe chromosomique, les anomalies du sexe gonadique et les anomalies du sexe phénotypique.

Les causes connues d'anomalies du développement sexuel comprennent :

- L'agression par le milieu, comme l'ingestion d'un médicament virilisant pendant la grossesse,
- Les observations non familiales des chromosomes sexuels,

- Le développement de défauts congénitaux, d'étiologies multifactorielles,
- Les anomalies héréditaires résultant de mutation d'un gène.

La connaissance encore imparfaite de certaines anomalies conduit parfois à les classer de manière empirique.

2-1 Anomalies du sexe chromosomique

2-1-1 Hermaphrodisme vrai (H.V)

L'hermaphrodisme vrai correspond à la présence d'un ovaire et d'un testicule ou d'une gonade ayant les caractères histologiques des deux : l'ovotestis.

Dans 2/3 des cas environ, un caryotype 46,XX est retrouvé, 1/10ème a un caryotype 46,XY et le reste a un caryotype constitué de mosaïques dans lesquelles on peut identifier une lignée de cellules Y.

Le mécanisme responsable du développement gonadique dans l'hermaphrodisme vrai est inconnu. Toutefois, les rares observations des fratries de cas multiples de caryotype 46,XX, suggèrent que cette forme d'hermaphrodisme vrai puisse être déterminée par une mutation autosomique ou liée à l'X.

2-1-2 Dysgénésie gonadique mixte (DGM)

La DGM est une entité dans laquelle les patients de phénotype mâle ou femelle ont un testicule d'un côté et une bandelette fibreuse de l'autre (4). La plupart ont une mosaïque 45,X/46,XY. Presque tous les patients ont une chromatine négative.

L'origine de la mosaïque 45,X/46,XY est expliquée, selon toute probabilité, par la perte d'un chromosome Y pendant une division mitotique

précoce d'un œuf XY comme la perte supposée du chromosome X dans la mosaïque 46,XY/ 47,XXY.

2-1-3 Mâles XX (25, 29)

Les individus atteints n'ont aucun organe génital interne féminin et ont une identité psycho- sexuelle masculine. On retrouve cependant une gynécomastie.

Le caryotype est 46,XX chez des sujets phénotypiquement masculins.

Quatre théories ont été proposées pour expliquer la pathogénie de cette anomalie :

- 1) Une translocation d'un fragment du chromosome Y sur le chromosome X ;
- 2) Une mosaïque pour le chromosome Y dans certaines lignées cellulaires ou perte précoce du chromosome Y ;
- 3) La mutation d'un gène autosomique ;
- 4) La délétion d'un fragment du chromosome X qui a un rôle régulateur empêchant le développement testiculaire normal.

La première théorie semble être la plus fréquemment retrouvée.

2-2 Anomalies du sexe gonadique

Elles surviennent lorsque le sexe chromosomique étant normal, la différenciation des gonades est anormale pour une ou plusieurs raisons. Ainsi, le sexe chromosomique ne correspond pas au sexe phénotypique et gonadique.

2-2-1 Dysgénésie gonadique pure

Ce sont des individus à phénotype féminin avec des organes génitaux internes et externes féminins infantiles, avec peu ou pas d'autres anomalies congénitales. Le caryotype est normal 46,XX ou 46,XY. On évoque parfois un caryotype en mosaïque.

Des études faites sur la pathogénie de la forme 46,XX de cette affection ont montré que cette dernière était souvent le résultat d'un mariage consanguin, ce qui suggère que l'affection soit transmise sur le mode récessif.

La transmission familiale de la variété XY a aussi été décrite.

Dans certains cas, la mutation semble transmise sur un mode récessif lié à l'X, alors que dans d'autres familles elle semble compatible avec une transmission automatique récessive liée au sexe masculin.

Chez certains patients possédant la forme 46,XY de la maladie, la région TDF du chromosome Y est « déléetée ».

2-2-2 Le testicule absent (Anorchidie, Régression testiculaire, Agénésie gonadique, Agonadisme).

Toute une variété de phénotypes a été décrite chez des mâles de caryotype 46,XY avec des testicules absents ou rudimentaires. Le phénotype varie de la complète absence de virilisation à différents degrés de virilisation incomplète des organes génitaux externes chez des sujets normaux par ailleurs, mais présentant une anorchidie bilatérale.

La forme la plus pure de cette affection est représentée par des individus de phénotype féminin 46,XY avec une absence concomitante des dérivés des canaux de Müller et des organes sexuels mâles accessoires.

La pathogénie de cette affection est inconnue. Les hypothèses d'une mutation génique d'agents tératogènes ou d'un traumatisme ont été émises.

2-3 Anomalies du sexe phénotypique

2-3-1 Pseudohermaphrodismes féminins (45, 52, 53)

2-3-1-1 Hyperplasie congénitale surrénalienne

Du point de vue de la pathologie de l'anomalie du développement sexuel, les déficits enzymatiques sont à l'origine d'un pseudo hermaphrodisme masculin

allant de la virilisation incomplète de l'embryon mâle à la virilisation presque complète de l'embryon femelle. Les organes génitaux internes sont normaux.

Cette affection s'explique par le fait que trois enzymes sont communes à la formation des glucocorticoïdes et des androgènes (20,22 – desmolase, 3 p – Hydroxystéroïde déshydrogénase et 17 – hydroxylase), l'absence d'une de ces enzymes aboutit à l'insuffisance à la fois en glucocorticoïdes et en androgènes entraînant une hyperplasie surrénalienne par augmentation des taux d'ACTH et des anomalies génitales chez l'embryon.

2-3-1-2 Pseudohermaphrodisme féminin non surrénalien

On retrouve cette affection chez les bébés nés de mères ayant une tumeur virilisante ovarienne (arrhénoblastome ou un lutéome de la grossesse par exemple), et plus rarement, nés de femmes ayant des tumeurs surrénaliennes.

Dans le passé, l'administration à des femmes enceintes d'agents progestatifs ayant des effets secondaires androgéniques, pour prévenir l'avortement (la 17 α éthinyl- 19- Nortestostérone par exemple), aboutissait à une virilisation des fœtus féminins.

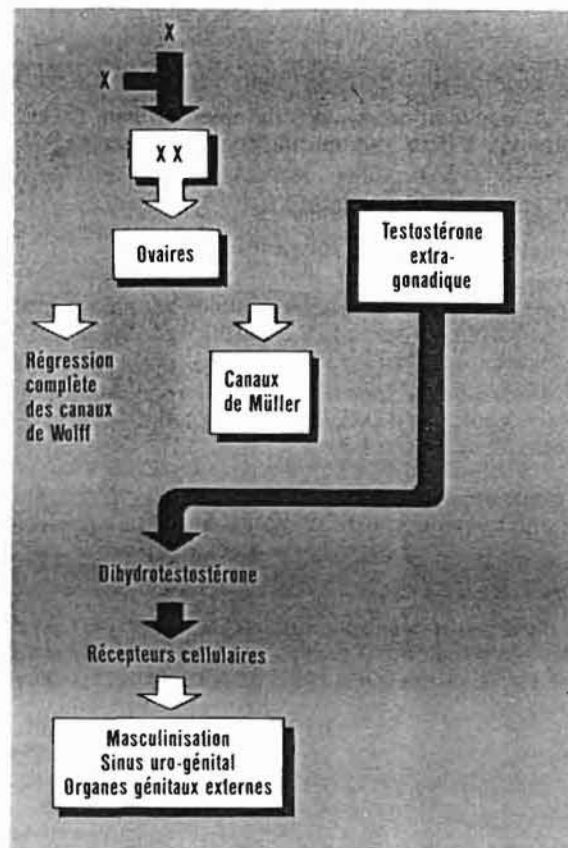


Fig.5 : Mécanisme d'une hyperandrogénie endogène responsable d'un pseudohermaphrodisme féminin par inflation androgénique extra-gonadique.

in *Ambiguïtés sexuelles*, David M., Floret D.

2-3-2 Pseudohermaphrodismes masculins (4,44,45,52)

2-3-2-1 Dysgénésies gonadiques XY (fig. 6)

On retrouve une ambiguïté des organes génitaux externes de degré variable selon la classification de Prader-associée dans la majorité des cas à la présence de vagin, d'utérus et de trompes.

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

Le caryotype montre la formule XY, soit une mosaïque détectée dès l'analyse du caryotype (XY/Xo par exemple), soit une délétion après translocation d'un fragment du chromosome Y impliqué dans la différenciation testiculaire.

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

2-3-2-2 Anomalies de la biosynthèse de la testostérone (fig. 7)

Elles sont dues à des déficits enzymatiques siégeant sur la voie de biosynthèse de la testostérone. Ces déficits sont responsables de pseudo hermaphrodisme pouvant être réduit à une dystopie testiculaire et à un hypospadias au minimum ; à un degré de plus l'urètre est périnéo-scrotal et il existe une absence de soudure des bourrelets scrotaux. Au maximum, il existe un phénotype féminin avec vagin borgne et hypertrophie clitoridienne.

Le degré des anomalies sexuelles est variable en fonction de l'importance du déficit enzymatique qui peut être complet, mettant alors en jeu le pronostic vital si la sécrétion des hormones surrénaliennes est atteinte, ou incomplet et alors polymorphe dans son expression.

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

- Le déficit en 20-22 desmolase et/ou 20 x - hydroxylase décrit par PRADER. C'est un syndrome rare. Le bloc empêche la transformation de cholestérol en 5 - pregnénolone.

- Le déficit en 3 β - Hydroxystéroïde déshydrogénase et 4-5 isomérase (syndrome de Bongiovanni) (21) syndrome rare également. Ce bloc enzymatique peut être complet et être responsable d'un syndrome de perte de sel souvent mortel. Quand il est incomplet, si l'opothérapie est débutée très tôt, il peut être compatible avec la vie.

- Le déficit en 17 - hydroxylase et/ou 17 - 20 desmolase. Il semble que le bloc porte en général sur les deux activités enzymatiques catalysées par un cytochrome P450 commun. Le gène du cytochrome P450 est situé sur le

chromosome 10. Des études de biochimie moléculaire montrent que les déficits sont en rapport avec différentes mutations ponctuelles.

- Le déficit en 17 β Hydroxystéroïde déshydrogénase. Ce bloc empêche la transformation de 4 - androsténone en testostérone mais aussi de l'estrone en oestradiol et est uniquement testiculaire. Il ne met donc pas en jeu le pronostic vital. Le déficit serait transmis de manière autosomique récessive, une série récente rapportant l'association dans une même famille de cas féminins et masculins.

Insensibilités complètes aux androgènes (77) (fig.8)

On l'appelle "testicule féminisant" également. Elle réalise une différenciation sexuelle dans le sens féminin, sans aucune virilisation ni pendant l'embryogenèse ni à la puberté.

Elle est due le plus souvent à une anomalie du récepteur par délétion complète du gène ou par mutations ponctuelles qui aboutissent à la formation d'un codon stop et à la synthèse d'un récepteur tronqué et donc incapable de lier l'hormone.

Insensibilités partielles aux androgènes (87) (fig. 9)

Par anomalie du récepteur

Chez ces patients, l'anomalie fonctionnelle du récepteur androgénique est sans doute plus limitée que précédemment. On a pu expliquer divers syndromes antérieurement décrits pour leurs caractères cliniques et qui vont du phénotype le plus féminin jusqu'au plus masculin.

Ce sont :

- Le syndrome décrit par Lubs : développement partiel des dérivés wolffiens, fusion scrotale partielle, existence d'une pilosité pubienne et axillaire et d'un squelette type masculin,

- Le syndrome de Gilbert-Dreyfus, Sebaoun, Belaisch : dérivés wolffiens incomplètement développés, petite verge hypospade, comportement masculin, une gynécomastie,

- Le syndrome de Rosewaters : apparence masculine avec des organes génitaux externes et internes normaux, gynécomastie et stérilité.

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

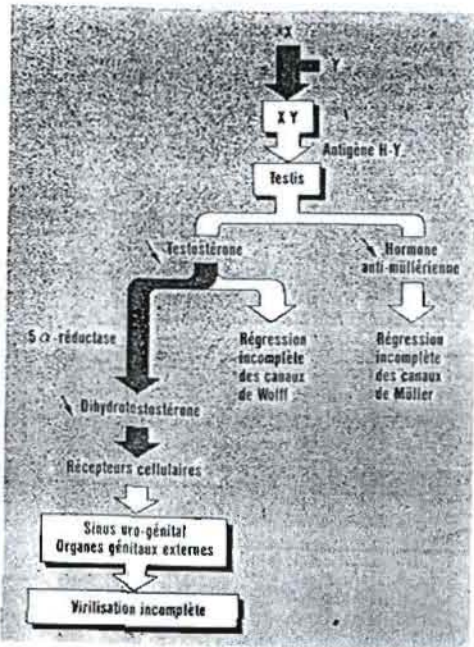


Fig.6 : Mécanisme d'une dysgénésie testiculaire.

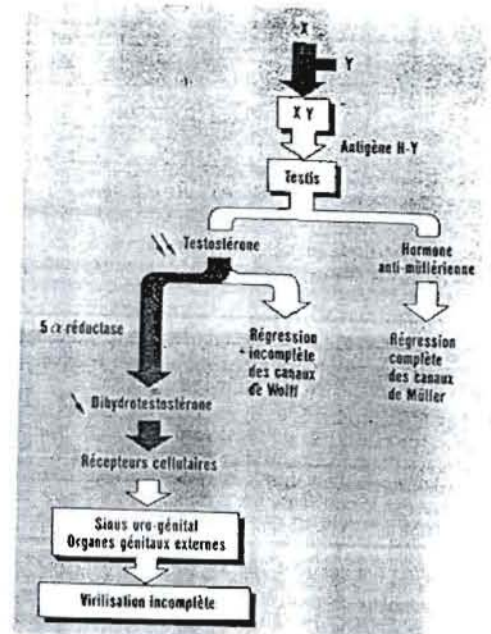


Fig.7 : Mécanisme d'un défaut de synthèse de la testostérone.

in *Ambiguïtés sexuelles*, DAVID M., FLORET D.

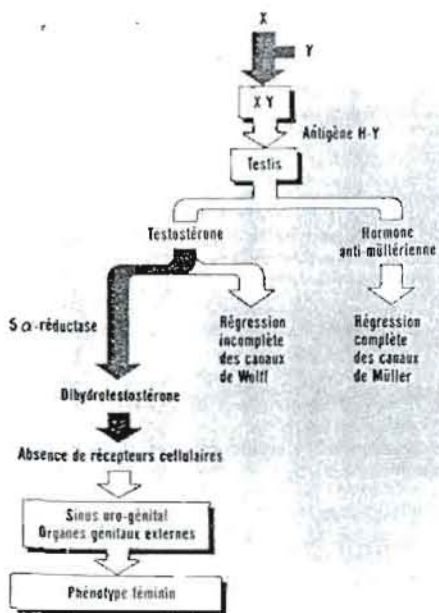


Fig.8 : Mécanisme d'une insensibilité complète aux androgènes.

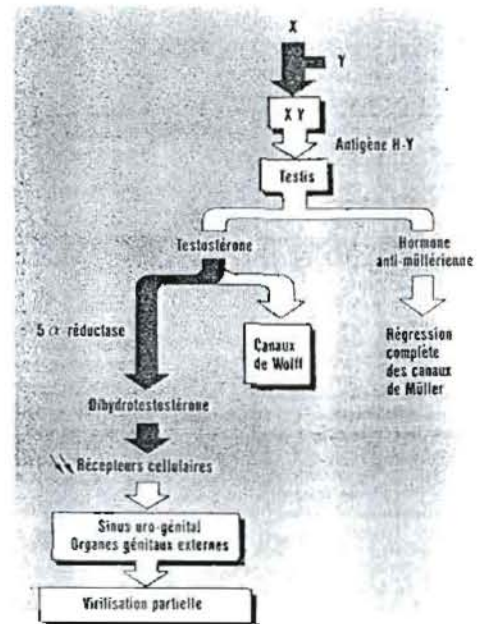


Fig.9 : Mécanisme d'une insensibilité partielle aux androgènes.

in *Ambiguïtés sexuelles*, DAVID M., FLORET D.

Insensibilité partielle par déficit en 5 α réductase (52)

C'est une pathologie caractérisée par la distorsion entre le développement normal masculin des dérivés wolffiens et la différenciation féminine des organes génitaux externes. C'est un pseudohermaphrodisme familial, transmis sur le mode autosomique récessif.

Des études de malades ont trouvé une délétion du gène de la 5 α Réductase, mais dans la majorité des cas, il n'a pas été trouvé d'anomalies importantes du gène.

2-3-2-3 Anomalies de l'hormone antimüllérienne ou de la LH (57, 58)

Syndrome des canaux de Müller persistants

C'est une cause rare de pseudohermaphrodisme associant un phénotype masculin normal mais avec une cryptorchidie, à des résidus müllériens, un utérus et parfois des trompes. Le caryotype est XY normal.

Chez certains patients, une anomalie génétique a été mise en évidence : il s'agit d'une mutation dans l'exon 5 du gène de l'hormone antimüllérienne donnant naissance à un codon stop.

La transmission génétique de cette forme est autosomique récessive, ce qui est compatible avec la localisation du gène de l'hormone antimüllérienne sur un autosome (chromosome 19). D'autres formes seraient liées au sexe, ce qui ferait évoquer une localisation du récepteur à l'hormone antimüllérienne sur le chromosome X (48).

Agénésie des cellules de Leydig (16, 78)

Le syndrome serait lié à une absence de sensibilité testiculaire à l'HCG maternelle. Il associe un morphotype féminin avec vagin court et pas de dérivés müllériens dont l'absence prouve la sécrétion normale d'hormone

antimüllérienne. Les testicules sont en position inguinale. Cette affection serait due à des mutations ponctuelles géniques.

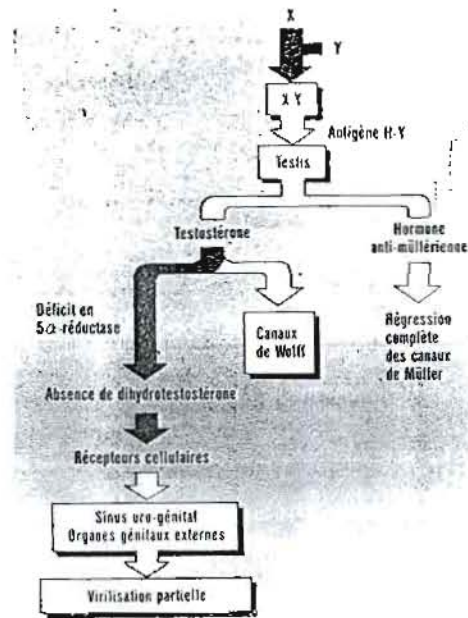


Fig.10 : Mécanisme d'un déficit en 5α réductase

in *Ambiguïtés sexuelles*, David M., Floret D.

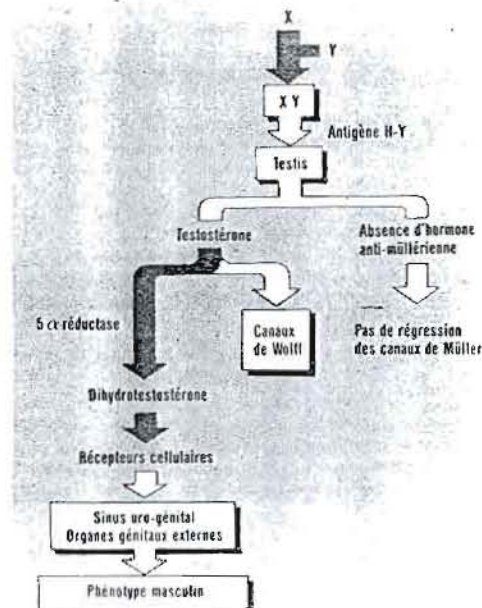


Fig.11 : Mécanisme d'un déficit en hormone anti-müllérienne.

in *Ambiguïtés sexuelles*, David M., Floret D.

3 Le diagnostic de l'ambiguïté sexuelle (12, 17, 26, 67, 84)

3-1 Diagnostic positif

3-1-1 De la naissance à la puberté

3-1-1-1 Examen clinique

L'examen clinique initial du périnée pose dans la majorité des cas le diagnostic. Il repose sur l'examen du bourgeon génital (pénis chez le garçon, clitoris chez la fille) et des bourrelets génitaux (bourses et scrotum chez le garçon, grandes lèvres chez la fille).

♣ Le bourgeon génital

Dans la très grande majorité des ambiguïtés sexuelles, le bourgeon génital présente une coudure qui siège sur les corps caverneux et un capuchon ou tablier préputial, dorsal, plus ou moins hypertrophique par rapport à la taille du bourgeon lui-même qui peut être légèrement ou franchement hypertrophié prenant un aspect péniforme.

L'orifice urétral est implanté soit à la base du bourgeon, soit en position franchement périnéale.

♣ Les bourrelets génitaux

Ils peuvent prendre des aspects différents : ils peuvent être striés transversalement, d'aspect scrotal ou, au contraire, lisses évoquant plutôt des grandes lèvres.

L'une et l'autre apparences peuvent être combinées sur le même sujet de façon totalement asymétrique. Les bourrelets génitaux peuvent contenir une ou deux gonades (s).

La présence d'une gonade de type testiculaire palpable dans l'un des bourrelets génitaux ne permet cependant pas de préjuger du sexe définitif de l'enfant.

♣ Le Sinus urogénital (SUG)

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

A ce stade nous pouvons reconnaître l'ambiguïté des organes génitaux externes et définir déjà le pseudohermaphrodisme féminin où il n'y a pas de gonade palpable, et le pseudohermaphrodisme masculin où une ou plusieurs gonades sont palpables.

3-1-1-2 Le syndrome de perte de sel

Il est souvent révélateur d'une ambiguïté sexuelle dans le cadre d'une hypertrophie congénitale surrénalienne. Il est caractérisé par une diarrhée, des vomissements responsables d'une déshydratation aiguë et de collapsus cardio vasculaire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital dans les premiers mois de vie. Cette perte de sel est provoquée par le déficit sévère en aldostérone.

Le bilan biologique montre une hypernatrémie et une hyperkaliémie supérieures à 6meq/l associées à une hypernatriurie importante. Ce syndrome s'observe dans le déficit en 21hydroxylase, 20-22 desmolase et aussi dans le déficit en 3 β hydroxy-stéroïde-déshydrogénase.

3-1-1-3 L'hypertension artérielle (HTA)

Une hypertension artérielle doit faire l'objet d'une grande attention ; il s'agit d'une hypertension artérielle d'apparition tardive, en dehors de la période néonatale.

On l'observe dans le déficit en 17 hydroxylase.

3-1-2 A partir de la puberté

L'ambiguïté sexuelle peut s'exprimer, à la puberté, chez des sujets qui ne présentaient jusqu'alors aucune anomalie cliniquement décelable ou chez des sujets déjà atteints ; le tableau clinique s'enrichit d'éléments plus ou moins évocateurs.

A cette période, le diagnostic est suspecté devant une absence d'apparition de caractères sexuels secondaires propres au sexe de déclaration civile. Chez le garçon, il n'y a pas de pilosité pubienne ou axillaire de type masculin, pas d'aggravation de la voix, etc. Chez la fille, on observe une absence de pilosité pubienne ou axillaire, une aménorrhée primaire qui constitue le motif de consultation le plus fréquent à cette période, une absence de développement mammaire.

Des signes de puberté hétéro- sexuel sont retrouvés chez des sujets déclarés appartenant à un sexe bien déterminé. Chez des mâles, survient une gynécomastie qui peut s'associer à une hématurie à début pubertaire, dont le caractère cyclique est évocateur de menstruations, accompagnée ou non d'algies pelviennes ; parfois, on a une pilosité pubienne de type féminin et un bassin de type gynoïde. Chez les filles, apparaissent une hypertrophie du clitoris augmentant de volume prenant un aspect péniforme, une pilosité de type masculin avec hirsutisme, une voix grave et parfois un développement poussé de la masse musculaire et une grande taille.

La palpation minutieuse du périnée retrouve dans certains cas des gonades dans les bourrelets génitaux, en position inguinale ou en position intra abdominale superficielle.

Ces anomalies génitales externes sont évaluées selon la classification de Prader.

La classification sexuelle anormale

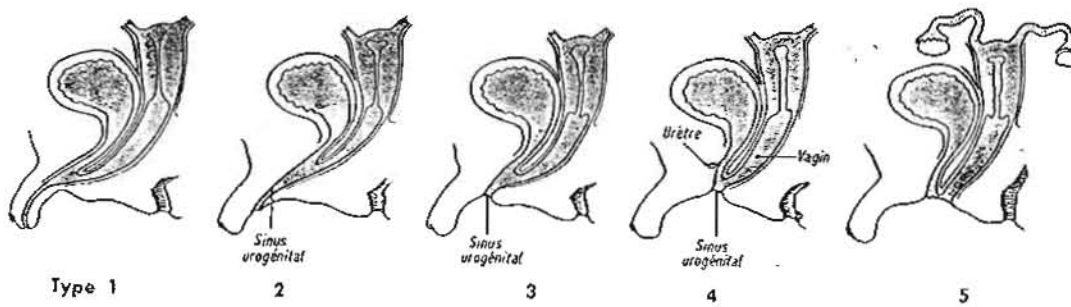


Fig.12 : Classification de Prader.

in *E.M.C. Pédiatrie*, 1978, 4107 B50.

Type.1 : hypertrophie isolée du clitoris.

Type 2 : il existe un petit organe péno-clitoridien coudé et un vestibule en entonnoir au fond duquel débouchent le vagin et l'uretère.

Type 3 : l'organe péno-clitoridien est recouvert d'un prépuce dorsal avec à sa base un méat qui se prolonge fréquemment sur sa face ventrale par une gouttière longitudinale. Les replis labio-scrotaux sont fusionnés.

Type 4 : aspect d'hypospade périnéal.

Type 5 : aspect « masculin »

3-1-3 Les examens complémentaires

Il s'agit en fait d'une enquête multidisciplinaire spécialisée comprenant les moyens d'étude de l'anatomie génitale interne et les explorations sanguines endocriniennes et la cytogénétique dans le but de confirmer le diagnostic suspecté et de typer l'ambiguïté sexuelle.

3-1-3-1 Les moyens d'étude des organes génitaux internes

L'échographie

Examen atraumatique mais d'interprétation délicate chez le nouveau-né et le nourrisson, outre l'objectif d'apprécier l'état du tractus génital, l'échographie évaluera les possibilités chirurgicales réparatrices basées sur les rapports entre un vagin éventuel et l'urètre postérieur.

Cet examen permet de rechercher la présence d'un utérus ou d'un reliquat utérin. Les gonades peuvent être mises en évidence mais il est difficile de définir leur type exact surtout chez les nouveau-nés et nourrissons.

La génitographie

C'est un examen long, agressif sur le double plan physique et psychique. Aussi, comporte-t-il un haut risque infectieux du fait du cathétérisme rétrograde de l'urètre.

Cependant, c'est un examen fondamental dans l'ambiguïté sexuelle. Il recherche un vagin par opacification et précisera le niveau de son implantation sur la face postérieure de l'urètre, en fonction de la longueur totale de ce dernier. C'est un argument pronostique de haute valeur quant aux possibilités chirurgicales.

L'endoscopie

L'endoscopie urogénitale, faite sous anesthésie générale dans des conditions d'asepsie chirurgicale parfaites, précise les données de la

génitographie, en particulier la hauteur d'implantation de la cavité müllerienne (vagin) lorsqu'elle existe.

La cœlioscopie

Un examen cœlioscopique de la cavité pelvienne peut, dans certains cas, se révéler utile pour préciser l'anatomie génitale interne, tant au plan des structures mülleriennes que des gonades. Il est nécessaire lorsque l'on recherche une dysgénésie gonadique asymétrique ou un hermaphrodisme vrai.

La cœlioscopie a actuellement supplanté la laparotomie exploratrice car beaucoup moins invasive.

La laparotomie exploratrice

Elle demeure un examen particulièrement agressif mais incontournable, sauf dans les cas exceptionnels où les deux gonades sont inguinales ou intrascrotales. Elle est faite sous anesthésie générale ou sous une rachianesthésie, de préférence par une incision sus pubienne transversale de Pfannenstiel et s'attache à :

- décrire très minutieusement l'aspect macroscopique et la situation des gonades qu'il faut savoir rechercher jusque dans l'orifice inguinal interne, le cul de sac de Douglas, voire dans la région lombaire ;

- apprécier le tractus génital interne : existence d'un utérus, d'un vagin, l'état des conduits gonophoriques ;

- réaliser des biopsies multiples des gonades, et parfois de toute structure dont l'apparence est douteuse.

Enfin, la laparotomie peut être le premier temps du traitement chirurgical : hystérectomie, castration, réduction clitoridienne ou cure d'un hypospadias. C'est dire qu'elle doit être précédée d'une orientation diagnostique suffisante, avec la présomption du sexe définitif du sujet.

L'histologie des gonades

C'est le maître - examen. Elle pose le diagnostic en retrouvant soit la coexistence de tissu testiculaire et de tissu ovarien, pouvant être diversement associés, soit l'un ou l'autre isolé.

3-1-3-2 Les explorations endocriniennes

L'étude hormonale est surtout justifiée par la hantise de l'hyperplasie congénitale des surrénales du fait du risque vital que comporte le syndrome de perte de sel.

Cette exploration doit être bien conduite afin de limiter les frais. Elle dépend de la présence ou non de gonades palpables, de l'existence ou non de dérivés müllériens à l'échographie pelvienne.

S'il n'existe pas de gonade palpable, on pourra rechercher :

- Dans le sang :
 - 17 hydroxyprogestérone (17OHP)
 - cortisol
 - ACTH
 - Aldostérone
 - Activité rénine plasmatique
- Dans les urines :
 - Pregnanétriol

S'il existe une ou deux gonades palpables, on pourra rechercher :

- Dans le sang :
 - le taux de testostérone et ses précurseurs (delta 4-androstéedione sulfate de DHA)
 - Oestradiol
 - LH et FSH

- Dans les urines :
 - 17 cétostéroïde
 - 17 Hydroxystéroïde

3-1-3-3 La cytogénétique

♥ La recherche du corpuscule de BARR ou chromatine sexuelle sur frottis buccaux est utile et rapide, mais insuffisante pour poser un diagnostic d'ambiguïté sexuelle. Elle permet d'explorer la garniture gonosomique du tissu organique utilisé, l'épithélium de la muqueuse jugale le plus souvent. Plusieurs techniques sont décrites, mais la plus utilisée est celle de Moore et Barr.

Bien qu'il s'agisse d'un examen simple, la lecture des préparations est délicate et sa négativité n'exclut pas forcément le sexe féminin.

On retrouve :

Chez un sujet 46,XY	0 corps de BARR
46,XX	1 corps de BARR
46,XXY	1 corps de BARR
46,XXX	2 corps de BARR

Cela a amené à confirmer l'hypothèse selon laquelle seul un X de chaque cellule de l'organisme s'exprime, l'autre étant inactivé.

♥ Le caryotype se fait sur culture de lymphocytes sanguins de fibroblastes ou de tissu gonadique et également sur les villosités chorales et dans le liquide amniotique. Il précise la formule et la morphologie des chromosomes.

La technique ordinaire consiste à une coloration par le GIEMSA qui permet le dénombrement des chromosomes, qui sont ensuite classés en fonction de leur longueur relative, de la position du centromère.

Le caryotype peut être normal 46,XX ou 46,XY ou en mosaïque XX/XY, XX/XXY, voire XO.

Les techniques de Banding permettent de révéler un matériel génétique étranger sur un chromosome morphologiquement normal.

♥ La recherche de chromosome Y fluorescent ou non fluorescent est de plus en plus délaissée en raison des nombreux faux positifs.

3-2 Classification clinique des ambiguïtés sexuelles (43)

Dans un but de simplification, les ambiguïtés sexuelles peuvent être divisées en 3 grandes catégories :

- les pseudo hermaphrodismes féminins
- les pseudo hermaphrodismes masculins
- les hermaphrodismes vrais

3-2-1 Les pseudo hermaphrodites féminins (53, 98)

Les pseudo hermaphrodites féminins sont des femelles génétiques ayant du tissu gonadique ovarien normal mais qui ont été exposées à des androgènes d'origine exogène ou endogène.

En l'absence de testicule, il n'y a aucune production d'hormone anti-müllérienne et de ce fait, l'utérus, la partie haute du vagin et les trompes se développent normalement. Il n'existe aucune trace de voie spermatique profonde masculine. En effet, leur développement n'est possible que par une imprégnation locale de testostérone au contact des canaux de Wolff.

Or, en l'absence de gonade testiculaire, la concentration en testostérone n'est jamais suffisante. Le degré de virilisation du sinus urogénital et des organes génitaux externes dépend de 3 facteurs :

- l'âge d'exposition aux androgènes,
- la quantité d'androgène présente,
- la puissance virilisante de l'androgène spécifique.

Quand l'imprégnation androgénique est tardive en cours de grossesse, lorsque cette imprégnation est faible ou le fait d'androgènes peu puissants, le vagin rejoindra le sinus urogénital à sa partie distale ou même s'ouvrira au périnée indépendamment de l'urètre. Dans certains cas même, la seule manifestation clinique sera une hypertrophie du clitoris.

Inversement, quand l'imprégnation androgénique est importante, particulièrement en début de grossesse, il en résultera une forte masculinisation de tubercule génital qui ressemblera à une verge et une ouverture très haute du vagin dans le sinus urogénital.

La cause majeure de cette ambiguïté est l'hyperplasie congénitale des surrénales (95% des cas). Les autres causes rares sont : l'absorption maternelle d'androgènes durant la grossesse ou les exceptionnelles tumeurs virilisantes de l'ovaire maternel (arrhénoblastome et lutéome).

3-2-2 Les pseudo hermaphrodites masculins (22, 43, 56)

Les pseudo hermaphrodites masculins peuvent avoir des cellules de caryotype variable (XY, XO/XY).

Cependant, au moins une des lignées cellulaires comporte le chromosome Y et par ailleurs, il n'existe aucune lignée cellulaire qui ait deux chromosomes sexuels X.

Le tissu gonadique est habituellement testiculaire mais quelques mâles pseudo- hermaphrodites ont des gonades «rubanées». Ainsi, par exemple, au minimum, certains peuvent se présenter avec un testicule non descendu ou un hypospadias très discret. A l'opposé, d'autres, au plus haut degré de la malformation, ayant un caryotype XY avec une dysgénésie gonadique pure, auront leurs organes génitaux internes et externes de type féminin et les deux gonades «rubanées». Dans cette catégorie on regroupe :

- Les dysgénésies gonadiques XY pures,

- Les dysgénésies gonadiques mixtes XO/XY ou XY,
- Les mâles dysgénétiques pseudo- hermaphrodites XO/XY ou XY,
- Les mâles XY porteurs d'un utérus dans une hernie inguinale,
- L'hypoplasie des cellules de Leydig,
- Les anomalies des récepteurs de la gonadotrophine,
- Les anomalies enzymatiques (20, 22 desmolase ; 3β hydroxystéroïde déshydrogénase ; 17α hydroxylase ; 17, 20 desmolase ; 17 cétostéroïde réductase),
- Le déficit de la synthèse de la dihydrotestostérone (déficit en 5α réductase),
- Le déficit des récepteurs androgènes.

3-2-3 Les hermaphrodites vrais (43)

Leur caryotype est variable, habituellement 46,XX mais parfois 46,XY ou de type mosaïque. Ils ont à la fois du tissu ovarien et testiculaire. L'ovotestis est la gonade la plus fréquemment rencontrée. Dans environ un tiers des cas d'ovotestis, la lésion est bilatérale. Dans certains cas, les gonades sont différentes d'un côté à l'autre, le testicule est plus fréquemment retrouvé à droite et la gonade ovarienne est plus souvent à gauche.

L'ambiguïté des organes génitaux est très variable d'un cas à l'autre, allant de l'aspect mâle normal avec un méat au bout du gland à l'aspect féminin normal à l'exception d'une hypertrophie du clitoris.

Les ovotestis contenant en majorité du tissu testiculaire sont plutôt localisés dans le canal inguinal ou dans les plis labio-scrotaux. Inversement, lorsque le tissu ovarien est prédominant, l'ovotestis se situe plutôt en position ovarienne normale.

Van Niekerk (43) a démontré qu'un ovotestis peut être associé soit à une trompe soit à un canal déférant mais pas aux deux.

Les ovaires sont habituellement associés à la présence d'une trompe et les testicules à la présence d'un canal déférent.

3-3 Diagnostic anténatal et conseil génétique

3-3-1 Diagnostic anténatal (36)

3-3-1-1 Les moyens du diagnostic anténatal

Le diagnostic anténatal est actuellement établi par quatre examens principaux :

- Le Caryotype fœtal : il permet le diagnostic fiable du sexe chromosomique. Son étude est possible dès la 10^{ème} semaine d'aménorrhée par biopsie des trophoblastes ou alors plus tard vers la 16^{ème} par amniocentèse.

- Les dosages biologiques dans le liquide amniotique : on effectue le dosage des récepteurs cytosoliques à la testostérone ainsi qu'un dosage de la 17 hydroxyprogestérone. L'amniocentèse est habituellement effectuée entre la 16^{ème} et la 18^{ème} semaines d'aménorrhée. On peut ainsi doser :

- les hormones stéroïdes en particulier la 17 hydroxyprogestérone dans le cadre de l'hyperplasie congénitale surrénalienne par déficit en 21hydroxylase.
- la 5 α réductase.
- les récepteurs cytosoliques aux androgènes.

Ces deux premiers examens ne sont concevables que lorsqu'il existe un cas index dans la fratrie et que le caryotype est compatible avec un risque d'intersexualité pour la pathologie donnée.

- L'échographie fœtale : pratiquée par des spécialiste entraînés, elle permet dès le troisième mois de voir le scrotum et la verge ou la fente vulvaire et les grandes lèvres. Mais pour un maximum de fiabilité dans la visualisation des organes génitaux externes du fœtus, cet examen se fait habituellement vers le 5^{ème} ou 6^{ème} mois de grossesse. Ce qui est un peu tardif dans le cadre d'un diagnostic anténatal. C'est un examen simple et non invasif qui permet la

détermination du sexe en particulier masculin, et pour une étiologie donnée, d'avoir une idée quantitative de l'ambiguïté sexuelle.

- Groupage HLA : la détermination des groupes HLA des cellules amniotiques est actuellement l'élément principal du diagnostic anténatal. Elle a permis le diagnostic prénatal de l'hypertrophie congénitale surrénalienne (HCS) par déficit en 21hydroxylase dès 1977 à partir des travaux de Dupond B. et al qui ont mis en évidence la liaison entre le locus de HLA notamment B et le gène responsable. Toutefois cette méthode n'est utilisable que pour les germains d'un enfant atteint dont on connaît les haplotypes HLA.

L'étude de l'haplotype HLA (ensemble des sérotypes présents sur chacun des chromosomes de la paire) des sujets suspects d'hypertrophie congénitale surrénalienne (les deux parents et l'enfant atteint), permet de déterminer les sérotypes liés à l'affection (41). Lors d'une grossesse ultérieure il est alors possible de rechercher chez le fœtus, l'haplotype pathologique et de faire in utero le diagnostic d'hyperplasie congénitale surrénalienne (79).

On dispose de deux méthodes :

- typage HLA dans le liquide amniotique qui a pour inconvénient d'être coûteux et long,
- typage HLA sur les villosités choriales qui permet un diagnostic plus précoce, d'un grand intérêt dans l'éventualité d'une interruption thérapeutique de grossesse.

3-3-1-2 Les indications du diagnostic anténatal

Le diagnostic prénatal ne peut être proposé qu'aux couples reconnus à risque, après la naissance d'un enfant atteint. Toutefois, pour les affections récessives liées à l'X, le risque peut concerner la descendance des femmes apparentées aux sujets atteints. Si elles ont été reconnues comme conductrices, ce qui semble possible pour l'insensibilité complète à la testostérone ou si leur

probabilité d'être conductrices est élevée, le diagnostic prénatal peut alors être envisagé.

L'intérêt du diagnostic anténatal est double :

- La possibilité d'une interruption thérapeutique de la grossesse par décision du couple si le fœtus est atteint d'intersexualité,
- La possibilité de traitement anténatal en particulier dans l'HCS où l'administration par voie orale de l'Hydrocortisone ou mieux, de la Dexaméthasone à la mère avant 9 semaines, permet de prévenir la masculinisation des organes par des androgènes surrénaliens chez le fœtus féminin homozygote atteint.

Le diagnostic de sexe à partir soit des amniocytes soit plus précocement de villosités choriales, permet d'interrompre le traitement s'il s'agit d'un garçon, ainsi que le typage HLA, également possible à partir des villosités choriales, et de ne le poursuivre que s'il s'agit d'une fille.

3-3-2 Dépistage néonatal du déficit en 21hydrolase(66).

Un dépistage néonatal a été proposé par certains auteurs à l'image de celui de la phénylcétonurie et de l'hypothyroïdie chez les nouveau-nés dès les 4 à 7 premiers jours de vie. Le dosage de la 17 hydroxyprogestérone serait effectué par méthode radio immunologique.

Plusieurs études pilotes ont été réalisées sur des populations esquimaudes, caucasiennes et asiatiques. Les avantages d'un dépistage néonatal paraissent évidents chez le garçon pour éviter la décompensation d'un syndrome de perte de sel. On peut par contre se poser la question de l'intérêt de ce dépistage chez la fille où le premier signe de l'affection est en règle généralement l'ambiguïté sexuelle qui attire l'attention à la naissance.

3-3-3 Le conseil Génétique (23)

Il ne peut être envisagé que sur la connaissance précise de l'étiologie de l'anomalie familiale déjà connue. Il doit tenir compte de l'évolution très rapide des possibilités de diagnostic, mais aussi de traitement.

3-4 Interprétation génétique

3-4-1 Anomalies chromosomiques

Dans la majorité des cas, le caryotype est le plus souvent normal 46,XY ou 46,XX. Une mosaïque associée ou non à un réarrangement du chromosome Y est rarement retrouvée et n'est pas spécifique d'un type particulier d'intersexualité. Elle est retrouvée dans les dysgénésies gonadiques.

3-4-2 Anomalies géniques

3-4-2-1 Hérité récessive autosomique

L'exemple le plus connu est l'hypertrophie congénitale surrénalienne avec soit un pseudohermaphrodisme féminin (déficit en 21hydroxylase ou en 11 β hydroxylase), soit un pseudohermaphrodisme masculin (déficit en 17 α hydroxylase, en 20-22 desmolase ou en 3 β hydrostéroïde déshydrogénase). L'enfant atteint est homozygote avec des parents hétérozygotes parfois avec une consanguinité. Le risque de récurrence est de 1/4 pour les frères et sœurs du probant (risque d'avoir un enfant exposé à un syndrome de perte de sel ou une hypertension artérielle), et si l'on ne considère que l'affection génitale, le risque est de 1/8 puisqu'elle n'affecte qu'un seul des deux sexes.

3-4-2-2 Hérité récessive liée à l'X ou dominante autosomique limitée par le sexe

Elle est transmise aux garçons par leurs mères conductrices. Mais du fait de la stérilité des sujets atteints, il est difficile de trancher entre ce mode de transmission et une hérédité dominante limitée par le sexe. Le risque de récurrence pour une conductrice est ici de un sur deux.

3-4-3 Les syndromes polymalformatifs

Dans un certain nombre de syndromes polymalformatifs, l'anomalie génitale peut y être associée. Le caryotype systématique fait à double titre (ambiguïté sexuelle, syndromes polymalformatifs) recherchera une anomalie chromosomique dont la présence conduit au conseil génétique systématiquement. Mais, quoi qu'il en soit, il faudra effectuer un interrogatoire précis pour rechercher un éventuel agent tératogène (drogues, affections maternelles telle qu'une tumeur virilisante, médicaments, alcool...).

4- Le traitement des ambiguïtés sexuelles

4-1 Le traitement médical

4-1-1 Anténatal (36)

Elle concerne essentiellement l'hypertrophie congénitale surrénalienne (HCS) dont le diagnostic anténatal du déficit en 21hydroxylase a ouvert la voie à un traitement anténatal qui va essayer de prévenir l'ambiguïté sexuelle des fœtus féminins atteints.

4-1-2 Post natal (12)

4-1-2-1 Le traitement des blocs surrénaliens.

Il s'agit d'une opothérapie substitutive en gluco et minéralocorticoïdes qui doit être poursuivie à vie. La posologie doit être adaptée à chaque cas particulier. La surveillance du traitement est clinique, biologique et radiologique.

4-1-2-2 Le traitement androgénique

En cas de déficit ou de castration, le traitement androgénique est nécessaire. Il trouve son indication essentiellement dans les cas orientés dans le sexe masculin soit :

- en préopératoire pour améliorer la longueur du pénis (2, 38).

- en post opératoire, chez les patients pubères élevés en mâle afin de conserver leurs caractères sexuels secondaires (7).

L'hormone de traitement est la testostérone (113).

4-1-2-3 Déclenchement de la puberté féminine.

Chez les patientes n'ayant pas encore leurs caractères sexuels secondaires malgré l'âge de la puberté dépassé, ou chez des patientes ayant subi une gonadectomie, l'administration régulière d'oestro-progestatifs va être utile, que ce soit en préopératoire ou en post opératoire (34).

4-2 Le traitement chirurgical

Le traitement chirurgical dans l'ambiguïté sexuelle doit être précoce, avec un nombre de temps opératoires limité, pour un résultat anatomique satisfaisant idéalement avant l'âge scolaire (42, 51).

Le programme thérapeutique comporte :

- La plastie des organes génitaux externes et de la partie basse du tractus génital féminin, conformément au sexe d'élevage.
- L'ablation des structures Wolffiennes ou mülleriennes gonadiques, contraires au sexe d'élevage.

Ce programme suppose une connaissance parfaite de l'anatomie lésionnelle des organes génitaux externes et internes.

4-2-1 La génitoplastie féminisante (6, 90, 91)

Elle comporte la périnéoplastie, la réduction de l'hypertrophie clitoridienne et la vaginoplastie en cas d'agénésie ou malformation vaginale.

Elle doit aboutir :

- à des organes génitaux externes esthétiquement féminins,
- à la création d'une cavité vaginale apte aux rapports sexuels.

Cette cavité doit être perméable depuis le col d'un éventuel utérus jusqu'au périnée pour permettre l'écoulement du flux menstruel, une grossesse voire un accouchement par voie basse (43).

- La périnéoplastie et la vaginoplastie

La périnéoplastie a pour but d'ouvrir le vagin à la peau périnéale, d'en modeler l'orifice et de le rendre praticable. Trois procédés peuvent être employés :

a) La périnéotomie simple qui consiste à inciser sur la ligne médiane des lèvres accolées, de manière à exposer parfaitement le méat urétral et l'orifice vaginal. Elle procure à la vulve un aspect proche de la normale et autorise un accouchement par voies naturelles ; elle convient aux types II et III de Prader.

b) Le lambeau cutané périnéal : il est à préférer lorsque le sinus urogénital est profondément situé.

Décrit en 1964 par Fortunoff, il est tracé sur la peau périnéale en forme de V inversé, puis disséqué d'avant en arrière en veillant à lui conserver une épaisseur et un support graisseux convenable. Après incision sagittale de la paroi muqueuse interne du sinus urogénital jusqu'à l'hymen, puis de la paroi postérieure du vagin, le lambeau cutané triangulaire est rabattu à l'intérieur du conduit génital et suturé aux berges écartées de l'incision muqueuse. Les bords latéraux muqueux et cutanés sont ensuite affrontés, au besoin après libération large de la muqueuse vestibulaire et vaginale pour éviter toute tension inopportune. Parfois, cependant, il y a grand avantage à abaisser les plis labio - scrotaux de part et d'autre du nouvel orifice vaginal.

L'aspect morphologique de la vulve est différent de la normale mais satisfaisant.

Un accouchement par les voies naturelles, facilité par une large épisiotomie, peut être envisagé lorsque l'orifice vaginal est ample et souple.

Habituellement, cependant, une césarienne est mise en œuvre pour ne pas compromettre le résultat de la plastie orificielle.

c) L'abaissement transpérinéal du vagin décrit par W.H. Hendren, s'adresse aux formes très masculinisées. Après dissection d'un lambeau cutané périnéal en V inversé, le clivage entre le sinus urogénital et l'urètre en avant et le rectum en arrière a permis la fermeture de la communication uréthro-vaginale, le sinus urogénital étant employé pour prolonger l'urètre. Puis le vagin a été libéré et légèrement abaissé, la paroi postérieure du clivage uro-rectal étant recouverte par le lambeau cutané périnéal, la paroi antérieure et les bords latéraux étant abandonnés à une épithélisation spontanée sous couvert de pansements gras fréquemment renouvelés pendant trois semaines.

Un éventuel accouchement se fera évidemment par césarienne.

En son absence ou en cas d'hypoplasie vaginale, la création d'un néovagin s'impose, elle ne sera cependant envisagée qu'à l'âge pubertaire (43).

Pour ce faire, il existe la méthode non opératoire de Frank (39) qui donne de bons résultats. Elle repose sur des séances de dilatations d'abord digitales, puis avec des bougies de Hegar de calibre croissant (90). Ce cas n'est possible que lorsque la patiente a un vagin hypoplasique.

C'est une méthode qui requiert de la part de la patiente une coopération et une sérieuse motivation. Elle est non agressive, longue, fastidieuse et parfois psychologiquement mal tolérée.

Les méthodes opératoires :

- Méthode de Dupuytren – Wharton par épithélisation ascendante de la néocavité à partir de la muqueuse vestibulaire par le maintien en place durant au moins 6 mois d'un moule intravaginal.

- Méthode de Mac Indor = introduction dans le dédoublement rectovaginal d'une prothèse revêtue d'une greffe cutanée.

Son taux d'échec est assez élevé.

- La réduction de l'hypertrophie clitoridienne

Elle est fort discutée dans ses modalités techniques :

- L'abstention chirurgicale si l'hypertrophie est modérée,
- L'imputation du clitoris, procédé classique, hâtif désormais historique et excessif.

Les procédés d'enfouissement du clitoris selon Glassberg en 1981 et Ansell en 1982 se sont révélés de mauvais procédés. L'intervention décrite par Pellerin en 1965 qui consiste, après section du ligament suspenseur, à dégager les corps érectiles de leur amarre osseuse et à les séparer l'un de l'autre dans la région du corps du clitoris avec les corps caverneux plicaturés transversalement en accordéon et réinsérés selon le monde féminin, c'est-à-dire à large insertion pubienne et court amarrage sous pubien, donne parfois des résultats plus satisfaisants que dans les cas précédents d'enfouissement du clitoris.

Les clitoridoplasties de réduction à lambeau ventral conservent l'extrémité du gland et son frein qui assure la vascularisation et résèquent la hampe du clitoris (Dapunt et Mabarger, Jones) ou le corps et les racines du clitoris (Spence et Allen). Le gland est ensuite fixé au moignon clitoridien ou au pubis. La section du pédicule vasculo-nerveux dorsal est source d'ischémie balanique parfois bénéfique sur le plan esthétique mais pouvant aller jusqu'à la nécrose secondaire, rendant aléatoire le résultat opératoire.

- Les clitoridoplasties de réduction préservant le pédicule vasculo-nerveux dorsal ont été décrites par Kiefer, Schmid, Mininberg. Le corps du clitoris est réséqué et le gland suturé aux racines du clitoris préalablement ligaturées. Mollard agit de même, mais clampé temporairement les racines du clitoris et suture l'albuginée de ces dernières à celles des moignons rétro-balaniques des

corps caverneux. Il espère ainsi une réperméabilisation des corps caverneux et leur érection lors de stimulations érotiques.

Cependant, tous ces procédés de clitoridoplastie replacent volontairement le clitoris trop haut, trop à distance du méat urétral et de l'orifice vaginal.

La technique de transposition en bonne place du gland clitoridien pédiculé a été décrite par Ferry et Sgro.

4-2-2 La génitoplastie masculinisante

Les techniques utilisées pour la réalisation d'une génitoplastie masculinisante dérivent de la chirurgie de l'hypospadias (43) 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 précocement possible, afin de rassurer la famille ;
- Diminuer le plus possible le nombre d'interventions ;
- Obtenir le meilleur résultat possible avant la scolarisation.

Compte tenu de l'anatomie lésionnelle, la génitoplastie en un temps doit nécessairement comporter :

- Un désenfouissement et une découdure de la verge ;
- Une urétroplastie en vue d'amener le méat urétral à l'extrémité du gland.

Cette reconstruction de l'urètre se fait, soit par l'intermédiaire de lambeaux de peau préputial ou de muqueuse vésicale, soit par reconstruction anatomique directe du corps spongieux de l'urètre.

Cette dernière intervention donne des résultats esthétiques et fonctionnels de meilleure qualité.

L'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 plus de 80 % des cas.

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

Cette plastie des organes génitaux externes doit s'associer à :

- Une ablation des dérivés müllériens notamment une colpohystérectomie.
- Une descente du tissu testiculaire suivie d'orchidopexie.

Si l'ablation de testicules s'impose, il faut installer une prothèse testiculaire qui donne un résultat psychologique non négligeable.

Il faut effectuer une mastectomie bilatérale chez le patient vu tardivement à l'apparition d'une gynécomastie.

DEUXIEME PARTIE

I PATIENTS ET METHODES

1- Cadre d'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective couvrant la période allant de décembre 1995 à octobre 1999. Il s'agit d'une série de dix (10) patients admis dans le service d'urologie et d'andrologie du CHU Aristidé le Dantec de Dakar pour état intersexué.

2- Méthodologie

Il s'agit d'une série non homogène, non consécutive de dix (10) patients.

Pour tous les patients, les paramètres anamnétiques cliniques et paracliniques ont été relevés. Ils ont fait l'objet d'un examen clinique ; des examens complémentaires ont été demandés :

- une échographie abdomino-pelvienne (10),
- un bilan hormonal avec dosage des taux de testostérone (5), d'oestradiol (2), de progestérone (2), de FSH (3), de 17 cétostéroïdes (2),
- un test chromatinien (1),
- un caryotype (4),
- la laparotomie exploratrice a été pratiquée 9 fois et la coelioscopie une fois,
- dans 8 cas, l'histologie des gonades biopsiées ou prélevées a été réalisée.

Les caractéristiques psycho-socioculturelles ont été recueillies et analysées.

3- Nos observations

OBSERVATION I

F.C, 25 ans, déclarée à l'état civil comme fille, a été adressée au service d'urologie du CHU HALD de Dakar par le service d'urologie du CHU de Conakry pour une meilleure prise en charge d'une ambiguïté sexuelle découverte depuis la naissance.

L'interrogatoire a retrouvé une aménorrhée primaire avec une notion de pesanteur hypogastrique évoluant de façon cyclique chaque mois.

Aînée d'une fratrie de 5 enfants dont 3 sœurs et 1 frère tous vivants.

Malinké de la Guinée, nous n'avons pas retrouvé pas chez notre patiente de notion de consanguinité entre les parents ni de notion de pathologie similaire dans la famille.

L'échographie abdomino-pelvienne faite le 14 mai 1992 à Conakry a conclu à une présence de testicule, de prostate et de 2 ovaires, et à une absence ou atrophie de l'utérus.

Dans les antécédents nous avons retrouvé une notion d'intervention chirurgicale en 1992 à Conakry pour une ablation de deux masses logées dans les grandes lèvres et dont l'examen anatomo- pathologique, fait à Conakry, a conclu à un testicule féminisant.

A l'entrée, F.C pesait 63 kg pour une taille de 1,76m.

L'examen physique a retrouvé :

- un morphotype masculin,
- une voix rauque,
- deux (2) seins bien développés,
- une absence d'orifice vaginal,
- la présence de deux grandes lèvres,
- une pilosité pubienne de type féminin et axillaire normale.

Les autres appareils n'ont présenté cliniquement aucune anomalie.

Les examens biologiques de routine se sont révélés normaux.

Les dosages hormonaux n'ont pas été effectués.

Le caryotype demandé n'a pu être réalisé.

Une autre échographie abdomino-pelvienne faite à Dakar a révélé l'absence d'utérus et de vagin.

La patiente a bénéficié d'une laparotomie exploratrice avec biopsie des gonades, suivie d'une vaginoplastie et de séances de dilatation sous anesthésie générale avec des bougies de calibre croissant.

L'histologie des gonades a montré des structures évoquant une « gonade rubanée ».

Il s'agit donc d'un patient âgé de 25 ans, présentant un pseudohermaphrodisme masculin, qui a été élevé en fille et se comportant comme telle, non caryotypé, opéré dans le sens de son sexe d'élevage selon sa volonté.

OBSERVATION II

M.C.D, nourrisson de 4 mois, d'ethnie sérère, déclaré fille à l'état civil, adressé au service d'urologie de l'Hôpital Aristide Le Dantec par une sage femme de Thiès pour ambiguïté des organes génitaux externes, sans symptomatologie fonctionnelle associée. L'enfant est né à terme après une grossesse marquée par des douleurs abdominales et des algies diffuses qui avaient nécessité un arrêt de toute activité, de la prise de Nivaquine et d'autres produits de nature inconnue prescrits par un infirmier.

Les trois consultations prénatales auraient été bien conduites (carnet non présenté). L'accouchement par voie naturelle s'est effectué à domicile avec l'aide d'une sage-femme. Une notion de rupture prématurée des membranes a été retrouvée. L'enfant serait correctement vacciné (carnet non présenté), il existe une cicatrice de BCG.

Dernier-né d'une fratrie de trois (3) enfants dont deux (2) vivants, l'un serait décédé 10 jours après sa naissance de maladie inconnue.

On n'a pas retrouvé de notion de consanguinité entre les parents ni de pathologie similaire dans la famille.

A l'admission, l'enfant était dans un bon état général et présentait un développement psychomoteur normal.

L'examen physique a montré :

- la présence de grandes lèvres,
- une coalescence des petites lèvres,
- la présence d'un clitoris péniforme (fig. 13, fig. 14).

Le reste de l'examen somatique ne révèle aucune anomalie cliniquement décelable.

Le bilan biologique de routine (NFS-VS, glycémie, azotémie ...) est revenu normal.

Il n'y a pas eu de dosages hormonaux.

Le caryotype n'a pas été fait.

L'échographie abdomino-pelvienne a révélé la présence d'un utérus.

La génitographie n'a pas été effectuée, ni la coelioscopie.

Malgré les problèmes pour « pousser » les investigations paracliniques, l'indication d'une plastie clitoridienne de réduction a été posée et effectuée.

Les résultats anatomiques sont satisfaisants.

Il s'agit donc, d'un nourrisson, présentant un pseudohermaphrodisme féminin avec anomalie des organes génitaux externes de type III de Prader, déclaré comme fille à l'état civil et élevé comme telle.

L'enfant est actuellement suivi dans le Service.



Fig. 13 : Hypertrophie clitoridienne



Fig. 14 : Hypertrophie clitoridienne

OBSERVATION III

A.C, nouveau-né de 12 jours, déclaré de sexe masculin à l'état civil, d'ethnie non précisée, suivi au service de pédiatrie d'Albert Royer (centre hospitalier de Fann- Dakar) pour ambiguïté sexuelle, sans signe fonctionnel associé, a été adressé au service d'urologie à l'âge de 9 mois pour correction chirurgicale.

Il est deuxième jumeau d'une grossesse qui se serait bien déroulée ; le premier jumeau est une fille vivante bien portante.

L'interrogatoire de la mère a révélé la prise uniquement de la quinine pendant la grossesse. Celle-ci aurait été bien suivie, trois consultations prénatales auraient été faites. Cependant la dernière échographie n'a pas été faite.

L'accouchement qui s'est déroulé à la maternité, a été dystocique avec une présentation du siège compliquée d'une fracture du fémur gauche.

Dernier enfant d'une fratrie de huit enfants dont trois décédés, les deux derniers hypotrophiques, issus d'une grossesse gémellaire sont décédés dans la première semaine de vie dans un tableau fait de vomissements incoercibles importants et de déshydratation.

On n'a pas retrouvé de notion de consanguinité entre les parents ni de pathologie similaire dans la famille.

A l'examen général on avait retrouvé :

- un état général passable, pas de pli de déshydratation ni de dénutrition,
- des réflexes archaïques présents, un plâtre au niveau du fémur Gauche,
- une conjonctivite,
- des constantes à la limite de la normale (poids : 2,530kg ; taille : 47cm)

L'examen physique retrouvait un syndrome polymalformatif avec :

♦ Au niveau des organes génitaux externes un tableau d'hypospadias vulviforme avec des bourrelets labio-scrotaux striés transversalement et vides, un bourgeon pénien petit, coudé, avec un prépuce incomplet et un orifice médian ayant un aspect de sinus urogénital.

♦ Ailleurs, nous avons retrouvé :

- une dysmorphie crânio faciale associant une enselure nasale à un nez aquilin écrasé au niveau de sa base et des narines antéversées,

- un effacement des piliers du philtrum et des oreilles légèrement bas implantées au niveau des extrémités inférieures,

- une hypoplasie bilatérale du premier orteil,

- au niveau oculaire une buphtalmie surtout marquée à gauche,

- au niveau cardio-pulmonaire de nombreux râles mais pas de souffle.

Le reste de l'examen clinique n'a découvert aucune autre anomalie.

Les examens sanguins de routine sont normaux.

La radiographie du thorax (Face) a conclu à une hypertrophie thymique bilatérale, les autres radiographies sont normales.

L'échographie abdomino-pelvienne a mis en évidence la présence de formations d'allure testiculaire, une absence de structure en rapport avec un utérus.

Le bilan hormonal fait à 7 mois (juin 97) montrera :

Progestérone : 8,76

Homme : 0,2 - 0,6 µg/l

Femme : Phase folliculaire 0,2 - 1,2 µg/l

Phase lutéale 2,5 - 29 µg/l

La 17 OH progestérone n'a pas pu être dosée du fait de la difficulté de collecter les urines de 24 heures.

Testostérone = 1 mmol/l

Le caryotype demandé a révélé un sexe génétique de type masculin XY.

Devant ce bilan clinique et paraclinique, il a été hospitalisé le 11 août 1997 à neuf mois en vue d'une laparotomie exploratrice et éventuellement d'un redressement de la verge. Il n'y a pas eu d'organes génitaux internes.

Le patient a été corrigé dans le sens du sexe masculin. Il est actuellement suivi dans le Service.

Il s'agit donc d'un enfant ayant un jumeau de sexe féminin vivant bien portant, déclaré garçon et suivi depuis sa naissance pour syndrome polymalformatif avec pseudohermaphrodisme masculin qui a été corrigé à neuf mois dans le sens de son sexe initial.

OBSERVATION IV

Un sujet M.S. de dix-huit ans, déclaré civilement garçon, a consulté pour gynécomastie apparue depuis dix-huit mois. On ne retrouve pas d'antécédents notables. Le patient est sénégalais d'ethnie ouolof, de confession musulmane.

Cliniquement, le poids était de 56 kg pour une taille de 1,82m. Il existait un développement mammaire complet bilatéral. On notait une pilosité pubienne de type féminin, une raucité de la voix, un micro pénis (24x15mm) avec un scrotum vide.

Par ailleurs, il existait des algies pelviennes basses cycliques, de rythme mensuel. Le phénotype était ambigu.

Le sujet avait été « circoncis » dans la petite enfance.

Le bilan sanguin standard est sans particularité.

Le bilan hormonal montrait des taux de testostérone à 1,5 mmol/l, très bas pour un homme pubère, avec des taux d'oestriol et d'oestradiol ne dépassant pas les valeurs normales pour un homme pubère (<20 et <0,02 nmol/l

respectivement). Le taux de FSH était normal à 4,12 UI/l, la LH élevée à 36,77 UI/l, prouvant l'insuffisance gonadique périphérique.

L'échographie abdomino-pelvienne a mis en évidence un utérus mesurant 46x24 mm, une masse latéralisée à droite de structure tissulaire associée à un kyste et l'absence de gonade à gauche.

Une exploration coelioscopique a permis la biopsie d'une gonade à droite et n'en a pas retrouvé à gauche.

Le caryotype réalisé sur douze mitoses était homogène 46,XX.

L'examen anatomo- pathologique des gonades biopsiées lors de la laparotomie exploratrice a montré une gonade constituée d'un stroma ovarien avec des follicules de développement variable et un corps jaune, associée à une trompe de Fallope. On remarquait, accolés à cette structure ovarienne, des tubes séminipares atrophiques, avec des éléments sertoliens typiques, et un stroma pratiquement dépourvu de cellules de Leydig. Il s'agissait d'un ovotestis, permettant de prouver l'hermaphrodisme vrai.

Le sujet ayant toujours été élevé comme un garçon et reconnu comme tel par son entourage familial et son milieu socioculturel, il a été prévu, à sa demande et à celle de son père, de conserver une orientation sexuelle masculine en réalisant une plastie de réduction mammaire et une androgénisation par énanthate de testostérone.

OBSERVATION V

N.F., 22 ans, déclarée civilement fille et élevée comme telle, adressée par un centre de santé au service d'urologie de l'Hôpital Aristide Le Dantec pour une meilleure prise en charge d'une ambiguïté des organes génitaux externes, découverte depuis la naissance.

L'interrogatoire a révélé une hypertrophie du clitoris augmentant sans cesse de volume, une aménorrhée primaire et l'absence de poussée mammaire qui ont d'ailleurs constitué les motifs de consultation au centre de Santé.

Aucun autre signe fonctionnel n'a été retrouvé.

Il existait une notion de consanguinité chez les parents qui sont d'ethnie sérère.

Aînée d'une fratrie de sept (7) enfants, tous vivants, le cinquième enfant (une sœur) présenterait une pathologie similaire.

L'examen a noté :

- un morphotype masculin,
- une absence de seins,
- une pilosité corporelle de type masculin.

On a également retrouvé :

- une hypertrophie clitoridienne de type péniforme,
- une vulve de petite taille,
- un sinus urogénital,
- une pilosité pubienne de type masculin et clairsemée.

Le reste de l'examen physique est sans anomalie cliniquement décelable.

Les examens sanguins habituels se sont révélés normaux en dehors du test d'Emmel qui est positif.

Les dosages hormonaux n'ont pas été effectués.

Le test chromatinien révèle qu'il n'y pas de corpuscule de BARR typique ce qui est évocateur soit de 0 CB $\Rightarrow$ 45,XO (Syndrome de Turner)

0 CB $\Rightarrow$ 46,XY (sexe masculin)

Le caryotype a été demandé mais n'a pas été effectué.

L'échographie abdomino-pelvienne faite le 19 mars 1997 n'a révélé aucune structure en rapport avec un utérus. Cependant, elle met en évidence une

petite structure à gauche pouvant faire évoquer un ovaire unique ou un testicule ou un ovotestis. Il n'y a pas eu d'image évoquant une prostate.

La patiente a bénéficié d'une laparotomie exploratrice qui, contredisant l'échographie, a montré :

- un utérus rudimentaire,
- à droite une trompe qui prolonge l'utérus et un ovaire à côté duquel on a retrouvé un testicule qui a été enlevé,
- à gauche aucune gonade.

Cette laparotomie a été combinée à une génitoplastie féminisante avec biopsie des gonades dont les prélèvements ont été envoyés en anatomie pathologie.

L'histologie a noté :

- Un testicule rudimentaire avec des tubes immatures, le plus souvent abortifs associés à des îlots de cellules de Leydig,
- Une structure histologique typique d'un pénis avec corps spongieux, fascias mais sans urètre central,
- Une absence de cellules productrices d'hormones dans l'ovaire.

Les suites opératoires sont simples.

La patiente est sortie de l'hôpital, sous hormonothérapie, le 9 avril 1997.

La patiente est suivie régulièrement dans le service.

Le 15 juillet 1997, elle a été revue en consultation au cours de laquelle a été constatée une apparition nette de glandes mammaires, une vulve normale, pas de repousse clitoridienne ni d'apparition de ménarches.

Il s'agissait donc d'une patiente de 22 ans, élevée en fille et qui présente un pseudohermaphrodisme masculin. Elle a été corrigée dans le sens de son sexe d'élevage selon sa volonté et compte tenu de son âge.

OBSERVATION VI

B.S 27 ans, d'ethnie toucouleur, déclarée du sexe féminin à l'état civil et élevée comme telle. Orientée au service d'Urologie de l'Hôpital Aristide Le Dantec pour ambiguïté sexuelle par un dermatologue qu'elle avait consulté à cause d'un hirsutisme. Anomalies constatées par elle-même depuis l'âge de 14 ans.

A l'interrogatoire, la patiente révèle une absence de ménarches, une absence de développement mammaire et un hirsutisme surtout facial à type de moustache et de barbe et qui avait motivé une consultation en dermatologie pour dépilation. La notion d'« excision » dans l'enfance est également retrouvée.

Troisième d'une fratrie de huit enfants dont cinq filles et trois garçons tous vivants bien portants, on ne retrouve pas de cas similaire dans la famille. Le père est vivant et bien portant. La mère est décédée par suite de césarienne en 1985. Il n'y a pas de notion de consanguinité entre les parents.

L'examen physique a retrouvé un état général bon, un morphotype masculin (fig. 15).

Il existe un hirsutisme et des tâches de dépigmentation due à une application de crèmes éclaircissantes.

Il y a une absence de développement mammaire bilatéral. (fig. 15)

Son poids était de 62 kg pour une taille de 1,70m.

Au niveau urogénital on retrouve :

- Une pilosité de type losangique ; (fig. 16)
- Un bourgeon pénien de 2cm de long sur 2cm de large ; (fig. 17)
- La présence d'un sinus urogénital avec un méat bien distinct où passent les urines;
- Une absence de vagin.

Le reste de l'examen physique est sans particularité.

Le bilan biologique standard est redevenu normal.

Les dosages hormonaux n'ont pas été effectués.

Le caryotype et le test chromatinien n'ont pas été effectués.

L'échographie abdomino-pelvienne a permis de noter :

- L'absence de structure en rapport avec un utérus,
- La présence d'une double structure pelvienne bilatérale faisant évoquer des ovaires ou des testicules,
- La présence d'une prostate dans son siège habituel.

La laparotomie exploratrice a permis de mettre en évidence un cordon spermatique avec un canal déférent, un testicule atrophique en position inguinale à droite comme à gauche, une prostate est palpée en position normale sous vésicale. Au terme de cette exploration, une orchidectomie bilatérale a été réalisée suivie d'une génitoplastie féminisante. Celle-ci a permis la résection du clitoris hypertrophié à sa base puis la pièce (fig. 19) a été envoyée en anatomie pathologique pour étude histologique. L'histologie a montré de vrais testicules. La génitoplastie a été suivie d'une plastie des grandes lèvres par l'excision de l'excès de peau et d'une vaginoplastie (fig.18).

Les suites opératoires sont simples.

La patiente est sortie de l'hôpital sous hormonothérapie à type de pommade d'oestrogel.

Trois mois après, elle a été revue, l'examen physique a retrouvé un début de poussée mammaire ; il y avait un aspect normal de la vulve, une diminution de l'hirsutisme. Elle déclare avoir une activité sexuelle correcte.

Revue deux mois plus tard, la poussée des seins n'était pas vraiment nette, la vulve présentait un aspect normal et il y avait cependant une reprise de la poussée d'hirsutisme.

Elle a commencé une dépigmentation artificielle qui lui a été déconseillée.

Les doses d'hormones ont été augmentées.

Il s'agit donc, d'une patiente de 27 ans, déclarée civilement fille et éduquée comme telle, qui a subi une « excision » dans son enfance et qui a été hospitalisée pour correction d'un pseudohermaphrodisme masculin mais compte tenu de son âge et selon sa volonté, elle a été « corrigée » dans le sens de son sexe d'élevage.

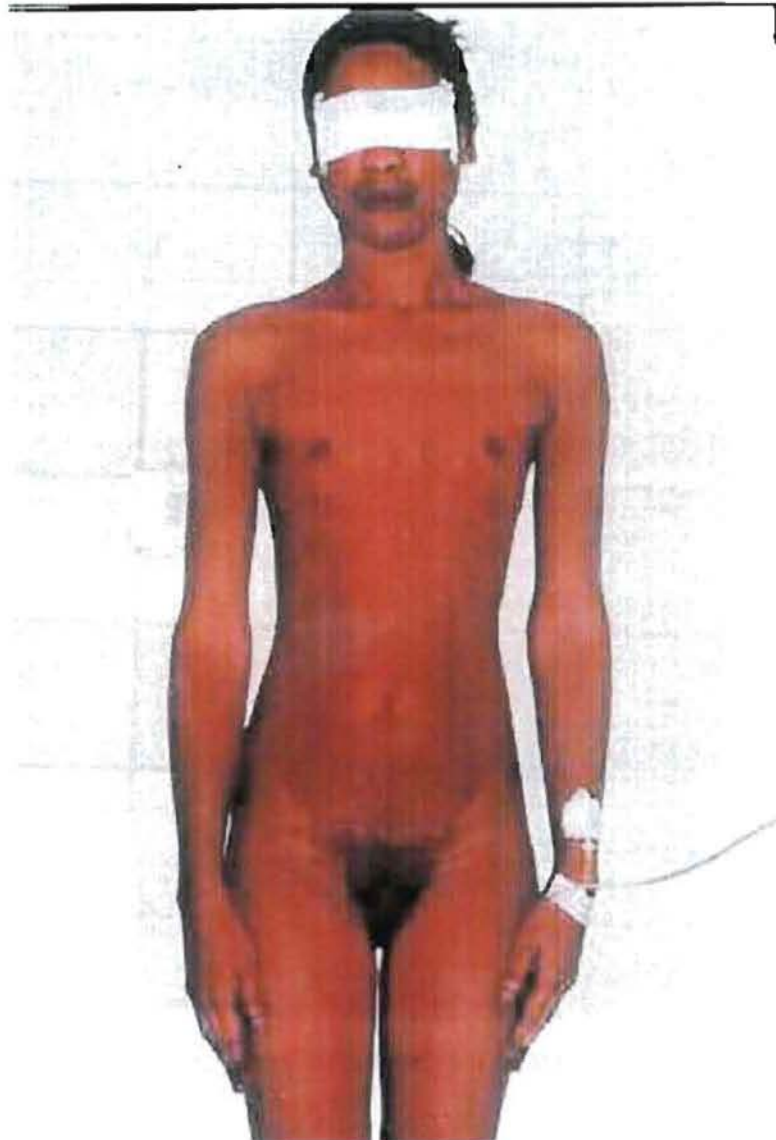


Fig.15 : Aspect d'un pseudohermaphrodisme masculin
(Obs. VI).



Fig. 16 : Aspect pré-opératoire de la région périnéale (Obs. VI)



Fig. 17 : Aspect en érection du bourgeon pénien amputé (excisé)
(Obs. VI).



Fig.18 : Vue opératoire montrant les deux testicules
et le bourgeon pénien (Obs. VI)



Fig. 19 : Moignon d'amputation du bourgeon pénien (Obs. VI)

OBSERVATION VII

D.S, 15 ans en 1997, déclaré civilement comme garçon, adressé au service d'Urologie de l'Hôpital Aristide Le Dantec par l'hôpital Albert Royer (HEAR) pour meilleure prise en charge d'une ambiguïté des organes génitaux depuis la naissance. Mais c'est l'apparition d'une gynécomastie bilatérale à la puberté qui a motivé une consultation. En 1995, le patient a bénéficié d'une laparotomie exploratrice qui a objectivé des organes génitaux internes de type féminin. La biopsie des gonades examinée en anatomie pathologique relève un aspect compatible avec un ovotestis.

Dernier enfant d'une fratrie de onze enfants dont huit garçons et trois filles tous vivants bien portants.

Une « circoncision » a été faite dans l'enfance.

Le patient signale un écoulement vaginal plus ou moins sanglant, type menstrues, ayant duré trois jours.

Il n'y a pas de notion de consanguinité parentale ni de cas similaire dans la famille.

L'examen physique retrouve un bon état général, un morphotype féminin, une gynécomastie bilatérale, une cicatrice de ligne médiane sous ombilicale (LMSO), un bassin gynoïde. La démarche est voûtée avec un habillement ample.

Le poids était de 50kg pour une taille de 1,64m.

Au niveau urogénital, on a retrouvé une pilosité de type féminin, une hypertrophie clitoridienne entrant en érection lors de la palpation, une vulve atrophique avec présence de deux grandes lèvres et une petite ouverture vaginale avec présence d'hymen. On note la présence de méat urétral distincte.

L'ensemble de ces anomalies correspond au type III de Prader.

Le reste de l'examen n'a retrouvé aucune autre pathologie cliniquement décelable. Le bilan biologique standard effectué est revenu normal. Il n'y a pas

eu de dosages hormonaux, de test chromatinien ni de caryotype. L'échographie abdomino-pelvienne montre une structure correspondant à un utérus.

Une autre laparotomie a été effectuée le 21 août 1997 ; le protocole opératoire n'a pas été retrouvé.

Devant la volonté ferme du patient de demeurer dans son sexe d'élevage, une mastectomie bilatérale a été effectuée le 13 janvier 1998. La deuxième étape de la génitoplastie masculinisante n'a pas encore été effectuée pour donner au patient un temps de réflexion assez long. En effet, « il » a menacé de se suicider si on devait le « transformer » en fille.

Les suites opératoires sont simples.

Le patient est sorti sous hormonothérapie.

Revu environ dix mois plus tard, on a noté une prise de poids très importante et une légère augmentation du volume pénien, par contre il n'y a pas eu de repousse mammaire ni de poussée de pilosité type masculin.

Le patient est toujours suivi dans le Service.

Il s'agit donc d'un sujet de 18 ans, déclaré masculin à l'état civil, « circoncis » à la naissance et qui présente un hermaphrodisme vrai. Compte tenu de sa volonté ferme et de son âge, la correction a été initiée dans le sens de son sexe d'élevage.

OBSERVATION VIII

F.N, patiente de 23 ans, mariée sans enfant, adressée au service d'urologie de l'Hôpital Aristide Le Dantec pour ambiguïté sexuelle par le service de gynécologie où elle a été consultée pour aménorrhée primaire.

L'interrogatoire n'a retrouvé aucune autre symptomatologie associée. Il existe une notion de consanguinité parentale. Il n'y a pas de notion de cas similaire dans la famille.

L'examen a retrouvé :

- Un bon état général, morphotype masculin ;
- Un sujet de grande taille : 1,80m pour 55kg ;
- Une hypotrophie des seins.
- Une absence de pilosité pubienne (fig. 20)

Au niveau urogénital :

- La présence de deux petites tuméfactions dans la région inguinale,
- Un vagin étroit et court, admettant à peine la moitié de la longueur de l'index.

Le reste de l'examen était sans particularité.

Le bilan biologique sanguin est normal.

Le dosage hormonal du LH est revenu normal à 8 UI/l (N = 1,5 à 20 UI/l).

Le caryotype est revenu 46 XY (TOF compétent).

L'échographie pelvienne a montré une absence d'utérus et d'ovaire et la présence de deux gonades en région ectopique (inguinale). Une orchidectomie est effectuée (fig.20) et les pièces envoyées pour examen anatomo pathologique. L'examen histologique a confirmé la nature testiculaire des gonades.

L'orchidectomie a été combinée à la vaginoplastie, suivie de séances de dilatation.

Les suites opératoires sont simples. La patiente est sortie sous traitement hormonal.

Le bilan hormonal de contrôle effectué un an plus tard a montré :

FSH : 4,18 mUI/ml	N = Phases folliculaire et lutéale : 1 à 9 Pic ovulaire : 6 - 26
LH : > 240 mUI/ml	N = Phases folliculaire et lutéale : 1 à 12 Pic ovulaire : 16 - 104.

Testostérone : 0,5 ng/ml N = hommes = (2,0 - 7,0)
Femmes = (<0,8)

En septembre 1999, on a noté une bonne poussée mammaire, l'apparition discrète de pilosité pubienne.

Au total, il s'agit d'une jeune femme mariée depuis deux mois et dont le mari est un émigré, sans enfant, élevée comme une fille et qui présente un testicule féminisant ou Syndrome de Morris. Elle a été traitée médicalement et chirurgicalement dans le sens de son sexe d'élevage selon son choix.



Fig.20 : Vue opératoire montrant les deux testicules situés en position inguinale dans un syndrome de Morris. (Obs. VIII).

OBSERVATION IX

Patiente de 12 ans, élevée en fille, d'ethnie non précisée, suivie au service de gynécologie de l'hôpital Principal depuis l'âge de 8 ans pour une ambiguïté des organes génitaux découverte à la naissance. Elle a été adressée au service d'urologie de l'hôpital Aristide Le Dantec pour prise en charge chirurgicale des malformations génitales.

Une laparotomie exploratrice faite en 1993 découvre des organes génitaux féminins. Il n'y a pas de notion de consanguinité entre les parents ni de cas similaire dans la famille.

Le bilan paraclinique effectué à l'hôpital Principal a montré :

- Examens sanguins standards normaux ;
- Dosages hormonaux : testostérone 02 ng/ml

(Hommes = 2,5 - 10,0 ; Femmes = < 0,8)
(avant la puberté < 0,3 ng/ml)

17 OH stéroïdes = 1,06 mg/24 h.
(N=3,00 - 6,00)

Oestradiol plasmatique = 2,480 pg/ml
N = hommes = 20 - 50 ;
Femmes = Phase folliculaire : 27 - 150
Phase lutéale : 40 - 300
Pic ovulatoire : 95 - 600

LH plasmatique : 0,8 mUI/ml
N = Hommes = 1,1 - 7,0
Femmes = Phase folliculaire = 2,0 - 11,0
Phase lutéale = 1,0 - 12,0
Pic ovulatoire : 16 - 65

FSH plasmatique : 4,6 mUI/ml
N = Homme = 1,7 - 12
Femme = P.F = 2,0 - 13,0
P.lutéale = 1,5 - 12,0

Progestérone plasmatique : 0,3 nmol/l
N = Hommes = 0,3 - 1,9
Femmes = P.F = 0,3 - 3,8
P.L = 15,9 - 92,0

A l'examen physique, on a noté :

- un bon état général, un poids à 38 kg pour une taille de 1,50m.
- un morphotype féminin,
- un développement mammaire normal, homogène bilatéral,
- pas de pilosité axillaire et pubienne,
- une cicatrice abdominale de laparotomie médiane sous ombilicale,
- au niveau du périnée on a une hypertrophie clitoridienne, un méat urétral distinct et un orifice vaginal.

Le reste de l'examen est sans particularité.

L'indication d'une plastie clitoridienne a été posée et réalisée le 30 septembre 1998.

Les suites opératoires sont simples. La patiente a bien cicatrisé.

Au total, il s'agit d'une patiente de 12 ans, déclarée civilement fille, qui présente un pseudohermaphrodisme féminin et qui a bénéficié d'une plastie clitoridienne de réduction.

OBSERVATION X

T. L., patient de 17 ans, d'ethnie toucouleur, élevé en fille, orienté en urologie par un dispensaire de Kaolack (200km de Dakar) pour ambiguïté sexuelle.

La consultation a été motivée par l'hypertrophie du clitoris et l'absence du développement mammaire.

On n'a pas retrouvé de notion de consanguinité entre les parents ni de pathologie similaire dans la famille.

L'examen a révélé :

- Un bon état général,
- Un morphotype masculin,

- Une absence de développement mammaire et de pilosité axillaire,
- Un poids de 50kg ; une taille de 1,60 m.

On a retrouvé également :

- Une absence de pilosité pubienne,
- Une hypertrophie clitoridienne de type péniforme, (fig. 4)
- Un sinus uro-génital,

Le bilan sanguin standard est sans particularité.

Le bilan hormonal révèle : 17 céstéroïdes = 103,8 ng/24H

Testostérone = 13,6 nmol/l.

Le caryotype et le test chromatinien n'ont pas été effectués.

L'échographie abdomino-pelvienne montre des organes génitaux internes féminins.

La laparotomie a mis en évidence deux gonades qui ont été biopsiées et envoyées en anatomie pathologique et un petit utérus.

L'analyse histologique a conclu à des testicules normaux.

L'indication d'une génitoplastie féminisante est posée mais n'est pas encore effectuée.

Au total, il s'agit d'un patient de dix-sept ans, déclaré fille, qui présente un pseudohermaphrodisme masculin et qui n'a pas encore été corrigé dans le sens de son sexe de choix, c'est-à-dire le sexe féminin. Il est toujours suivi dans le Service.

II- RESULTATS

1 - Age et motifs de la première consultation

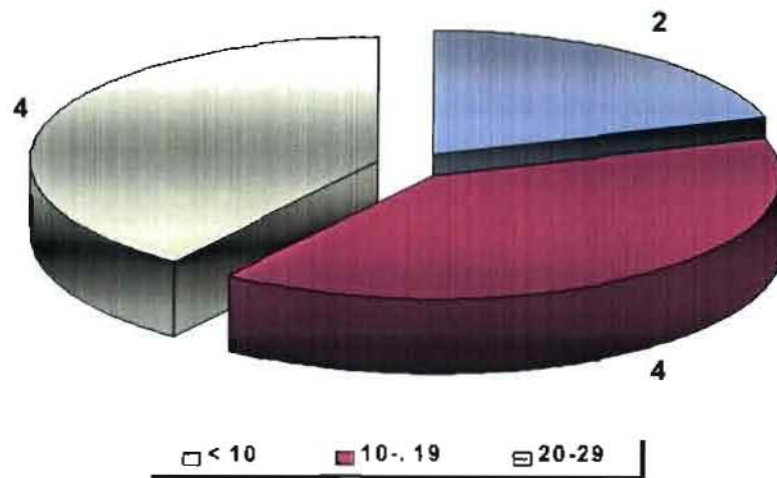


Fig. 21 : Répartition des patients selon l'âge

L'âge à la première consultation est de douze jours pour un malade.

Dans un cas, il s'agit d'un nourrisson de quatre mois (cas II).

Trois patients sont des adolescents de douze, quinze et dix-sept ans (cas XIII, VI, IX).

Quatre sont des adultes de vingt-deux, vingt-trois, vingt-cinq et vingt-sept ans (cas IV, VII, I et V).

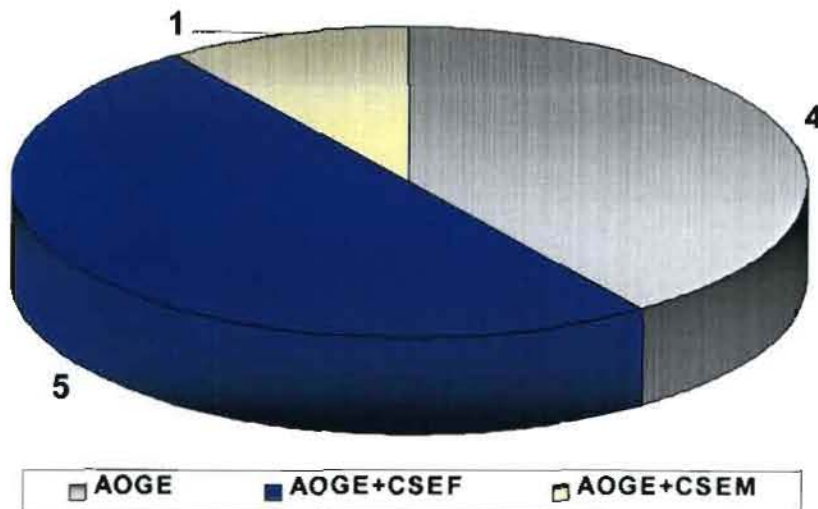


Fig. 22 : Répartition des patients selon le motif de consultation

AOGE : Anomalie des organes génitaux externes

CSEF : Caractères sexuels externes féminins

CSEM : Caractères sexuels externes masculins

Cette première consultation a été motivée pour le nouveau - né (cas III), le nourrisson (cas II) et chez deux adolescents (cas VII, IX) par l'anomalie des organes génitaux externes. Chez le troisième adolescent (cas VI), on a noté en plus une gynécomastie.

Chez les patients d'âge adulte, on a retrouvé comme motifs de consultation :

- dans les cas I (25 ans) et VII (23 ans), une aménorrhée primaire,
- dans le cas V (22 ans), une hypertrophie clitoridienne, une absence d'apparition des caractères sexuels secondaires (absence de développement mammaire et de ménarches).
- dans le cas VI (27 ans), une absence de caractères sexuels secondaires, un hirsutisme et une hypertrophie clitoridienne,

Par ailleurs, à l'exception d'un patient qui présentait un syndrome polymalformatif (nouveau - né de 12 jours), tous les autres patients présentaient un état intersexué isolé.

2 - Sexe assigné à la naissance et sexe d'élevage

Sept des dix patients ont été déclarés de sexe féminin à la naissance (cas I, II, V, VI, VIII, IX, X). Les trois autres (cas III, IV, VII) ont été déclarés appartenant au sexe masculin.

Il n'y a pas eu de réorientation sexuelle, tous les patients ont conservé leur sexe d'élevage.

3- Correspondance entre le sexe déclaré et le sexe réel

Pour-déterminer le sexe réel de nos patients, nous nous baserons sur le sexe chromosomique et/ou le sexe gonadique.

Tableau I : correspondance entre sexe déclaré et sexe réel

	Sexe déclaré	Sexe réel
Cas I	Féminin	Masculin
Cas II	Féminin	Féminin
Cas III	Masculin	Masculin
Cas IV	Masculin	Féminin
Cas V	Féminin	Masculin
Cas VI	Féminin	Masculin
Cas VII	Masculin	Féminin
Cas VIII	Féminin	Masculin
Cas IX	Féminin	Féminin
Cas X	Féminin	Masculin

C'est seulement dans trois cas que le sexe d'élevage correspondait au sexe réel.

4- Appartenance ethnique et religieuse ; aspects culturels

Neuf de nos patients sont sénégalais (cas II, III, IV, V, VI, VII, VIII et X) et un patient est de nationalité guinéenne d'ethnie malinké (cas I).

Chez les sujets Sénégalais, nous retrouvons : deux qui sont d'ethnie sérère, trois haal Pular, deux Ouolofs et deux d'ethnie non précisée. Ces patients sont tous musulmans.

Deux de nos patients ont été «circoncis», un a été «excisé».

5 - Notion de consanguinité et de cas familial similaire

Quatre de nos patients sont issus d'un mariage consanguin (cas IV, V, VIII et X). Cette notion n'a pas été retrouvée chez deux tandis qu'elle n'a pas été précisée chez les quatre autres.

Une pathologie similaire est retrouvée chez une jeune sœur du cas V.

6 - Organes génitaux externes (OGE)

Huit de nos patients présentaient une ambiguïté des organes génitaux externes. L'évaluation des organes génitaux externes selon la classification de Prader (cf. fig. 12) a permis de faire la distinction suivante :

- Type I observations II et IX ;
- Type II observation V ;
- Type III observations VI et X ;
- Type IV observations III et VII ;
- Type V observation IV.

Les observations I et VIII ne présentaient pas d'anomalies au niveau des organes génitaux externes.

7 - Examens complémentaires

L'hémogramme, l'ionogramme sanguin, la glycémie sont sans particularité dans tous les cas. Le test d'Emmel est positif dans un cas (patient IV). L'électrophorèse de l'hémoglobine n'a pas été effectuée.

8- Données hormonales

Cinq patients ont bénéficié d'un bilan hormonal (cas III, IV, VIII IX et X). Il a été recherché :

♥ Chez le cas III

Progestérone = 8,76 µg/l (o = 92 - 0,6 µg/l)
 (P.F. = 92 - 1,8 µg/l)
 (P.L. = 2,5 - 29 µg/l)

Testostérone = 1 nmol /l

♥ Chez le cas IV

Testostérone = 1,5 nmol / l

Oestriol = < à 20 nmol/l

Oestradiol = < à 0,02 nmol/l

FSH = 4,12 UI/l

LH = 36,77 UI/l

♥ Chez le cas VIII

FSH = 4,18 m UI/ml (Phases Fol. et Lu. = 1 à 9)
 (Pic ovulaire = T à 26)
 (Ménopause = 30 à 118)

LH = > 240 m UI/ml (phases Fol. Et lut & à 12)
 (Pic ovulatoire = 16 à 104)
 (Ménopause = 16 à 66)

Testostérone = 0,5 ng/m (Ho = (2,0 - 7,0))
 (Femme = (< 0,8))

♥ Chez le cas IX

LH = 0,8 m UI/ ml

FSH = 4,6 mUI /ml

Progestérone plasmatique = 0,3 nmol/l

Oestradiol plasmatique = 2,480 pg/ml

17 Hydroxystéroïde = 1,06 mg/24 H

Testostérone = 0,9 nmol/l
 (Avant puberté < 1,0 nmol/l.)

♥ Chez le cas X

17 cétostéroïdes = 103,8 ng/24 H

Testostérone = 13,6 nml/l

Ces dosages hormonaux ont permis d'écarter une hyperplasie congénitale des surrénales, cause la plus redoutée

9 - Données cytogénétiques

Nous avons pu réaliser un caryotype chez quatre patients (cas III et IV, VII et VIII) et un test chromatinien chez un autre (cas VI). Le caryotype a montré la formule 46,XY dans trois cas, la formule 46,XX dans un cas. Le test chromatinien a conclu à une absence de corpuscule de Barr évocateur soit d'un 45,XO soit d'un 46,XY dans un cas.

10- Données radiologiques

Tous les patients ont bénéficié d'une échographie abdomino-pelvienne qui a mis en évidence les organes génitaux internes :

Cas I : Testicules, prostate, deux ovaires ; pas d'utérus, vagin hypoplasique.

Cas II : Présence du tractus génital féminin ; pas d'organes sexuels masculins.

Cas III : Présence de testicules dans les bourrelets ; pas d'utérus, ni de trompes, ni de vagin.

Cas IV : Un utérus de petite taille (46 x 24 mm), une masse latéralisée à droite de structure tissulaire associée à un kyste et l'absence de gonade à gauche.

Cas V : Pas d'utérus ; ovaire unique ou testicule unique ou un ovotestis.

Cas VI : Pas d'utérus ; présence de testicule intra abdominal et de prostate.

Cas VII : Présence de tractus génital féminin ; pas d'organes génitaux internes masculins.

Cas VIII : Pas d'organes génitaux internes féminins ; présence de deux testicules en région inguinale.

Cas IX : Organes génitaux internes de type féminin ; pas d'organes génitaux internes masculins.

Cas X : Présence de deux testicules et d'un utérus rudimentaire.

Tableau II : Répartition des patients en fonction du type d'organes génitaux.

	PATIENTS
Organes génitaux internes féminins	II, VII, IX
Organes génitaux internes masculins	III, VI, VIII
Organes génitaux internes mixtes	I, X
Nature de gonades non précisée	IV, V

Un patient a bénéficié d'une coelioscopie (cas IV) suivie d'une exérèse de la gonade droite ; rien n'a été trouvé à gauche.

La génitographie et l'endoscopie n'ont pas été pratiquées.

11- Laparotomie exploratrice

Huit patients ont bénéficié d'une laparotomie exploratrice combinée à une biopsie de gonade ou de structure suspecte dans six cas. Dans cinq cas sur les huit, la laparotomie a constitué le premier temps du traitement chirurgical. Cette exploration a objectivé :

Cas I : une prostate en position normale, deux gonades ayant l'aspect des ovaires qui ont été biopsiées, une agénésie utérine et un vagin atrophique borgne.

Cas III : pas de tractus génital féminin, pas de testicule retrouvé.

Cas V : un utérus rudimentaire à droite avec une trompe et un ovaire, un testicule qui a été enlevé et le prélèvement sur le clitoris péniforme qui ont été envoyés pour examen histologique en anatomie pathologique. A gauche, rien n'a été trouvé.

Cas VI : pas d'utérus, ni de vagin, ni d'ovaire, des canaux déférents gauche et droit terminés chacun à leur portion distale par un testicule atrophique qui seront prélevés pour l'anatomie pathologique ; une prostate est palpée en position normale.

Cas VII : des organes génitaux internes de type féminin, les gonades retrouvées ont été biopsiées pour analyse histologique.

Cas VIII : à gauche, un testicule de taille et d'aspect normaux, à droite un testicule atrophique dans le canal inguinal. De chaque côté, ces testicules sont reliés à un cordon spermatique. L'orchidectomie bilatérale a été effectuée et les pièces opératoires ont été envoyées en anatomie pathologique.

Cas IX : organes génitaux internes de type féminin.

Cas X : 2 gonades qui seront biopsiées pour l'examen histologique et un petit utérus.

12- Histologie des gonades

Cas I : l'histologie a conclu à une « gonade rubanée ».

Cas IV : Une gonade constituée d'un stroma ovarien avec des follicules de développement variable et corps jaune associé à une trompe de Fallope. On remarquait, accolés à cette structure ovarienne, des tubes séminipares

atrophiques, avec des éléments sertoliens typiques et un stroma pratiquement dépourvu de cellules de Leydig. Il s'agissait d'un ovotestis.

Cas V : un testicule rudimentaire avec des tubes immatures, le plus souvent abortifs associés à des îlots de cellules de Leydig ; une structure histologique typique d'un pénis avec corps spongieux, fascias mais sans urètre central ; absence de cellules productrices d'hormones dans l'ovaire.

Cas VI : des testicules rudimentaires avec des tubes immatures, pas de cellules de Leydig.

Cas VII : l'examen histologique des gonades montre une présence de tissu ovarien et des tissus testiculaires donnant un aspect compatible avec un ovotestis.

Cas VIII : un testicule est histologiquement normal avec des tubes séminifères, avec des cellules de Leydig normales, l'autre testicule comporte des éléments tubulaires rudimentaires avec des cellules de Leydig hyperplasiées.

Cas IX : l'examen histologique des gonades biopsiées a conclu à un tissu testiculaire à la limite du normal.

13- Conséquences psychologiques

Deux de nos patients ont accepté de se faire suivre par un psychologue à l'hôpital de Fann. L'un présentait des troubles accentués de l'humeur, l'autre avait une tendance suicidaire.

Le patient DS (observation VII) menace de se suicider si une réorientation est effectuée. La patiente F.N (observation VIII), mariée à un émigré qui n'a pas encore « consommé » le mariage, semble très perturbée. Elle s'interroge sur la fonctionnalité du néo vagin et d'une éventuelle possibilité d'avoir des enfants.

Les autres patients ne présentaient apparemment aucun signe et ont refusé la proposition de psychothérapie de soutien. B.S (observation VI) est la seule patiente ayant une activité sexuelle qu'elle juge satisfaisante.

14- Répartition des patients

Nous avons regroupé nos patients en trois catégories :

- Pseudohermaphrodisme féminin : cas II et IX,
- Pseudohermaphrodisme masculin : cas I, III, VI, VIII, et X,
- Hermaphrodisme vrai : cas IV, V et VII.

15 - Traitement et évolution post thérapeutique

Cas I : La patiente a bénéficié d'une vaginoplastie suivie de plusieurs séances de dilatations. Cependant des fréquentes récidives de rétrécissement du néo vagin imposent des séances de bougirage itératives.

Cas II : Une clitoridectomie a été effectuée. A court terme, il y a eu une fermeture partielle de la vulve. La patiente a été revue pour une cure de coalescence des petites lèvres.

Cas III : Un désenfouissement de la verge a été réalisé. Les suites opératoires ont été simples.

Cas IV : Une plastie de réduction mammaire et une androgénisation par Enanthate de testostérone ont été effectuées.

Cas V : La patiente a bénéficié d'une plastie vaginale, d'une réduction clitoridienne. Les suites opératoires ont été simples. La patiente est sous hormonothérapie à type d'oestrogel crème.

Cas VI : Une génitoplastie féminisante avec vaginoplastie et une réduction clitoridienne ont été effectuées. La patiente est sous hormones féminines.

Cas VII : Le patient a bénéficié d'une mastectomie bilatérale. Il est sous hormonothérapie.

Cas VIII : Une vaginoplastie a été réalisée. Les suites opératoires sont simples. La patiente est sous hormones féminines.

Cas IX : La patiente a bénéficié d'une plastie clitoridienne de réduction. Les suites opératoires ont été simples.

Cas X : Le patient est programmé pour une plastie des organes génitaux externes dans le sens féminin.

III- COMMENTAIRES

1- Fréquence

Les 10 patients de notre série ne reflètent pas la fréquence réelle de l'ambiguïté sexuelle à Dakar. Qui plus est, notre étude n'étant pas de nature épidémiologique, nous ne pouvons tirer de conclusion significative quant à la fréquence. François R (37), en effet, sur l'étude de 304 cas d'ambiguïté sexuelle colligés de 1964 à mars 1985 dans deux services de Pédiatrie de l'hôpital de Lyon, a noté :

- 161 cas de pseudohermaphrodisme masculin, soit 52,9 %,
- 136 cas de pseudohermaphrodisme féminin, soit 44,7 %,
- 7 cas d'hermaphrodisme vrai, soit 2,3 %.

Cela place le pseudohermaphrodisme féminin juste après le pseudohermaphrodisme masculin dans l'expérience lyonnaise. Ce qui n'est pas du tout le cas dans notre étude où l'hermaphrodisme vrai vient après le pseudohermaphrodisme masculin dans la fréquence.

Cependant, Aaronson (1), à partir d'une étude prospective portant sur 10 ans à Capetown, note sur 75 cas d'ambiguïté sexuelle, 35% d'hermaphrodisme vrai. Une telle prévalence fait de l'hermaphrodisme vrai l'étiologie la plus fréquente d'intersexualité dans son étude,-- alors que Nihoul Feketé (83) à Paris et Ramsay (97) en Afrique du Sud trouvent respectivement 11% d'hermaphrodisme vrai, 25% de pseudohermaphrodisme féminin et 40% de pseudohermaphrodisme masculin.

Dans notre série la fréquence moyenne/année d'ambiguïté sexuelle est 2,85 patients. Celle effectuée par les services de Pédiatrie de Janvier 1981 à Juin 1990 est de 4,21 patients/année.

Ailleurs, dans l'étude François R. (37), on retrouve une fréquence moyenne de 14,48/année. Aaronson (1), sur 10 ans, a une fréquence moyenne de 7,5/année à Capetown en Afrique du Sud.

Nous constatons que notre fréquence moyenne est largement inférieure à celle trouvée à Lyon en France et en Afrique du Sud ; cela pourrait s'expliquer par un biais de recrutement car notre étude ne se fait que sur une partie des patients vus en consultation en urologie à l'Hôpital Aristide Le Dantec, rendant l'échantillon assez restreint contrairement aux autres études qui se sont effectuées dans 2 ou plusieurs services. De plus, il s'agit d'une étude rétrospective, certains dossiers étant perdus ou inexploitable.

Nous pourrions expliquer nos résultats par le fait que l'ambiguïté sexuelle étant un sujet mythique et tabou dans nos sociétés, les patients ne viennent en consultation que lorsque leur pathologie ne peut plus rester « un secret ». Tel est le cas devant un pseudohermaphrodisme masculin et un hermaphrodisme vrai où, en dehors de l'anomalie des organes génitaux externes, il peut apparaître des seins chez un sujet élevé en garçon, un hirsutisme très prononcé et une virilisation chez un sujet élevé en fille.

Le cas du pseudohermaphrodisme féminin, moins fréquent dans notre étude, pourrait s'expliquer par le fait que la pathologie se situe uniquement au niveau des organes génitaux externes, partie bien cachée du corps humain.

Cependant, nous pensons que la fréquence des ambiguïtés sexuelles est certainement sous estimée dans notre pays du fait de :

- Certains aspects socioculturels tel que le mythe qui tourne encore autour de cette pathologie dans nos sociétés ;
- L'ignorance des populations quant aux possibilités thérapeutiques de ce « mal » ;

- La mauvaise orientation des malades vers les services de l'hôpital car nombreux sont des malades adultes pour la plupart qui viennent en consultation pour une hernie inguinale, une hématurie, une gynécomastie et qui sont orientés vers la médecine interne ou en chirurgie générale sans avoir bénéficié d'un examen clinique complet ;

- L'orientation vers les services de chirurgie infantile, de pédiatrie ou d'autres structures sanitaires des enfants présentant une ambiguïté sexuelle.

A tout cela s'ajoutent que nombre de patients présentant un état intersexué interrompent leur suivi à l'hôpital à cause de l'accès difficile aux structures de santé qui se retrouvent presque toutes dans la capitale, des difficultés d'accès aux examens complémentaires par manque de moyens financiers, et par la pauvreté de l'environnement technique médical.

2- Age et motif de la première consultation

L'anomalie des organes génitaux externes est le seul motif de la 1^{ère} consultation chez les 3 patients les plus jeunes de 12 jours, 4 mois et 8 ans. Chez les patients un peu plus âgés c'est-à-dire les adolescents de 15, 17 et 18 ans qui avaient déjà amorcé la phase pubertaire, on retrouve en plus des anomalies des organes génitaux externes, une gynécomastie chez deux d'entre eux et l'absence de développement mammaire chez le troisième.

Chez les 4 adultes de 22, 23, 25 et 27 ans, on retrouve une aménorrhée primaire comme motif de consultation, aménorrhée associée dans 2 cas à une absence de développement mammaire et une hypertrophie clitoridienne et dans 1 cas à un hirsutisme.

Au total, sur 10 patients, 8 ont consulté après l'âge de 2 ans considéré comme l'âge limite supérieur à ne pas dépasser si l'on veut éviter les conséquences psychologiques (37, 55).

Cette prise en charge tardive ne contraste pas avec les données de la littérature où il est habituellement déploré la consultation tardive volontiers, à l'occasion d'une puberté hétérosexuelle (1, 37, 63).

Van Niekerk (111), sur une revue de la littérature en 1976 rapporte que 75 % de ses 367 patients ont consulté après l'âge de 20 ans. Quant à Ramsay (97), sur les 38 hermaphrodites vrais colligés de 76 à 85, seuls 16 ont consulté avant l'âge de 5 ans.

Dans notre étude, ce délai de consultation tardif chez plus de 2/3 de nos patients, pourrait traduire le déni par les parents de l'ambiguïté dès les premières années de la vie. Cela peut être une réaction au traumatisme psychologique d'avoir mis au monde un être différent des autres car n'étant ni homme ni femme.

Le contexte socioculturel privilégiant la naissance d'un mâle dans un pays à prédominance musulmane est à relever. L'ignorance des possibilités thérapeutiques, les difficultés institutionnelles quant au changement de sexe devant la loi et les problèmes de socialisation ultérieure prévisible sont autant de motifs de retard de consultation. Plus particulièrement, on notera « l'excision » qui en fait était une amputation de la verge alors peu développée à cet âge et qui a été confondue avec un clitoris (observation VI). Ce geste a non seulement retardé le diagnostic, mais a réduit à néant toute possibilité de prise en charge précoce et adéquate de cette malformation par une réparation correcte des organes génitaux externes de type masculin. En effet, si l'excision n'avait pas été pratiquée, le bourgeon génital se serait développé dans la petite enfance et aurait pu motiver une consultation.

3 - Antécédents familiaux

Tous nos patients sont de race noire, 2 sont d'ethnie sérère, 2 Ouolofs, 3 pulars, 1 malinké de Guinée et 2 cas non précisés.

Quatre de ces patients sont issus d'un mariage consanguin, dont deux avec une consanguinité de 1er degré (oncle- nièce ; cousins germains) ; il n'y a pas de précision pour les deux autres.

Dans un cas, nous avons retrouvé une pathologie similaire chez une petite sœur.

Avec l'avènement de la biologie moléculaire, l'isolement de gènes intervenant dans la différenciation sexuelle (celui de la détermination testiculaire SRY, celui du récepteur des androgènes, de la 5α réductase, de l'hormone anti-müllérienne) et des gènes de la stéroïdogénèse surrénalienne génique, la part de l'hérédité dans la genèse de la plupart des ambiguïtés sexuelles est prouvée (108). Berta et al (15) ont détecté une mutation Met - ile chez une femme XY, mutation retrouvée également dans les travaux de Sultan et al (109) qui ont rapporté des cas d'insensibilité complète aux androgènes (ICA) et d'insensibilité partielle aux androgènes (IPA) familiales.

Des cas d'hermaphrodisme vrai familial ont été décrits (45, 69), coexistant parfois avec des mâles XX (1, 21, 22,24) ainsi que des cas de pseudohermaphrodisme masculin par insensibilité partielle aux androgènes (24, 44). Ces cas familiaux constituent des arguments importants en faveur d'une transmission génétique des anomalies, transmission qui se ferait dans la majorité des cas sous le mode autosomique récessif.

Une anomalie génitale ambiguë a été retrouvée dans la famille d'un seul patient. Cela n'exclut pas que cette pathologie se retrouve dans les autres familles. Malheureusement, cette notion n'a pas été systématiquement recherchée dans les observations à notre disposition. Les patients peuvent, par ailleurs, ignorer l'existence d'une telle anomalie qui doit rester secrète dans nos sociétés.

D'après Ramsay (97), bien que l'hermaphrodisisme vrai avec caryotype 46,XX soit particulièrement fréquent au sein des populations bantoues d'Afrique du Sud, la notion de consanguinité n'y est qu'exceptionnellement signalée ; l'affection y conserve plutôt un caractère sporadique.

4- Organes génitaux externes

A l'examen des organes génitaux externes de nos patients, il ressort que l'hypertrophie clitoridienne est l'anomalie la plus retrouvée. Trois présentent les types I et II de Prader les plus proches de l'aspect féminin, deux le type III intermédiaire, deux autres le type IV de Prader où la masculinisation est assez prononcée, un le type V, masculin « normal ». Une des patientes a présenté dans ses antécédents des bourrelets labio- scrotaux contenant des testicules, la dernière ne présentait aucune anomalie génitale externe.

A l'anomalie clitoridienne, était souvent associée une vulve atrophique avec de grandes lèvres, avec ou sans petites lèvres et imperforation vaginale, avec parfois un méat urétral distinct (dans 2 cas), les autres cas n'ont pas été précisés.

On note parfois une pilosité pubienne anormale ou absente.

En fait, quel que soit le type d'ambiguïté sexuelle, tous les types de Prader peuvent se voir allant de l'hypertrophie clitoridienne isolée au type V le plus masculin (45).

5- Organes génitaux internes

5-1 Vagin, utérus

L'utérus a été retrouvé dans cinq cas, il est hypoplasique dans deux cas.

Un vagin a été retrouvé dans trois cas, il était borgne chez deux patients.

Ces organes féminins sont retrouvés aussi bien dans le pseudohermaphrodisme féminin, dans l'hermaphrodisme vrai que dans le pseudohermaphrodisme masculin.

Nous retrouvons le plus souvent des ovaires et/ ou une trompe chez nos patients classés comme pseudohermaphrodites masculins. Cela n'est pas surprenant du moment que dans cette catégorie, le phénotype peut aller du féminin au plus masculin (12).

Pour le pseudohermaphrodisme féminin, la connaissance de la physiopathologie nous fait comprendre aisément la présence des organes génitaux internes féminins sans une trace d'organe masculin.

Quant à l'hermaphrodisme vrai, la présence d'un utérus chez nos 3 patients corrobore les références de la littérature (12, 83) selon lesquelles un tractus génital interne féminin est le plus souvent retrouvé.

Ramsay (97) a retrouvé un utérus, toujours hypoplasique ou rudimentaire chez 91 % de ses patients. Dans notre étude, nous avons retrouvé un utérus presque normal dans un cas et rudimentaire dans deux cas.

Van Niekerk (111) dans son étude portant sur les ambiguïtés sexuelles retrouve 85 % de patients présentant un utérus.

Aaronson (1) a trouvé un vagin chez 85 % de ses patients hermaphrodites vrais, vagin associé à un utérus chez 70 % des cas de Lalau Keraly (63).

Ramsay (97) a insisté sur la grande fréquence des fibromyomes utérins et d'une métaplasie squameuse et extensive de l'épithélium endocervical des patients pubères.

L'examen clinique et l'échographie n'ont pas mis en évidence de myome utérin chez aucun de nos patients pubères portant un tractus génital féminin.

5-2 Prostate

Dans notre étude, une prostate en position normale a été retrouvée dans deux cas de pseudohermaphrodisme masculin. Cela rejoint les données de Kriplani et al.(61).

Nous ne retrouvons pas de prostate dans notre étude, dans l'hermaphrodisme vrai. Cela est conforme aux résultats de l'étude de Van Niekerk (111) sur la recherche de prostate dans l'hermaphrodisme vrai. Par contre Manouvrier (69) l'estime à 30 % au cours de l'hermaphrodisme vrai familial.

Une prostate n'est jamais retrouvée en cas de pseudohermaphrodisme féminin car il n'y a pas de testicule pour une sécrétion hormonale de testostérone adéquate pour la différenciation des canaux de Wolff en organes génitaux masculins.

5-3 Conduits gonoductaux

Une seule trompe est retrouvée dans deux cas et deux trompes dans trois autres cas.

Nous avons trouvé des canaux déférents dans deux cas.

Au total, nous notons dans cinq cas des conduits gonoductaux féminins : deux cas de pseudohermaphrodisme féminin et trois cas d'hermaphrodisme vrai.

Dans deux cas de pseudohermaphrodisme masculin, nous avons des conduits gonoductaux masculins.

La recherche des conduits gonoductaux n'étant pas systématique, nous pensons que ces données sont sous estimées.

La « cohabitation » trompe et canaux déférents a été décrite dans certains cas de pseudohermaphrodisme masculin (12).

Dans notre étude nous n'avons pas retrouvé de « cohabitation » trompes et canaux déférents, même chez les vrais hermaphrodites. Selon Van Niekerk (111), dans l'hermaphrodisme vrai, un ovaire est associé à une trompe, un testicule à un canal déférent, un ovotestis le sera soit à l'un soit à l'autre mais jamais aux deux à la fois. Toutefois, Williams et Hugnes (120) ont retrouvé ces deux différents conduits gonoductaux reliés à un ovotestis chez un hermaphrodite vrai. Cette observation originale a été expliquée par un retard de la sécrétion de l'hormone antimüllérienne par les cellules de Sertoli associé à une insuffisance de la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig.

Enfin, la ou les trompe(s) de Fallope serai(en)t anormale(s) dans 90% des cas entraînant une hypofertilité ou une infertilité malgré une bonne ovogenèse (112).

5-4 Gonades

Notre étude a pu mettre en évidence :

- un ou deux ovaires chez trois patients,
- un ou deux testicules chez cinq patients,
- un ou deux ovotestis chez deux patients,
- une gonade rubanée.

Il faut noter que chez un patient il y a aussi bien un ovaire qu'un testicule. C'est un cas d'hermaphrodisme vrai.

Cette observation peut s'expliquer par la présence de testostérone à l'origine des dérivés Wolffiens et par l'absence ou l'inefficacité de l'hormone antimüllérienne ou par sa production tardive.

Devant cette « cohabitation » de dérivés de Wolff et de Müller, on pourrait se demander s'il n'existe pas un défaut ou un retard de réceptivité des canaux de Müller à l'hormone antimüllérienne (85).

Le diagnostic différentiel entre un ovaire et une gonade « rubanée » est essentiel pour le traitement et la classification. La présence de gonade rubanée classe le sujet dans les dysgénésies gonadiques mixtes appartenant à la catégorie des pseudohermaphrodismes masculins (43).

6- Histologie des gonades

Sur les trois «ovaires» retrouvées lors de la laparotomie seulement un seul a fait l'objet d'un examen histologique. Le tissu ovarien trouvé était anormal. Les autres ont été classés comme des ovaires, en nous basant sur les données de l'échographie et surtout sur la macroscopie lors de la laparotomie.

Trois gonades (une chez un patient et deux chez l'autre), après examen histologique se sont révélés être des ovotestis comportant un tissu testiculaire et un tissu ovarien. Le troisième cas d'hermaphrodisme vrai possédait un testicule et un ovaire. Cela rejoint l'étude de Van Niekerk (112) qui montre une fréquence nettement plus élevée d'ovotestis par rapport aux autres gonades dans l'hermaphrodisme vrai. Lalau Keraly (63) l'a également montré dans son étude. La topographie des gonades nous permet de distinguer l'hermaphrodisme vrai unilatéral (gonades sur un seul côté), l'hermaphrodisme alterné (un testicule d'un côté et un ovaire de l'autre côté), l'hermaphrodisme bilatéral (un ovaire ou un ovotestis de chaque côté). Comme dans la littérature, nous avons plus d'hermaphrodisme vrai unilatéral (deux cas sur trois) dans notre étude (24, 63, 112).

Les quatre gonades rappelant les testicules se sont révélées être effectivement des testicules. Dans un cas (patient de 17 ans), les testicules intra-abdominaux ont révélé un tissu testiculaire normal avec tubes séminifères et cellules de Leydig.

Dans deux cas (patients de 22 et 27 ans), les testicules intra- abdominaux sont apparus rudimentaires avec des tubes immatures et des îlots de cellules de Leydig chez l'un et sans cellules de Leydig chez l'autre.

Dans le 4ème cas, sujet de 23 ans, un des deux testicules qui se logeaient dans le canal inguinal était tout à fait normal alors que l'autre testicule comportait des éléments tubulaires rudimentaires avec des cellules de Leydig hyperplasiées.

Dans notre série, le degré d'altération du parenchyme testiculaire est sans parallélisme avec la situation de la gonade ni avec l'âge du patient, contrairement à ce que retrouve Aaronson (1).

7- Tumeurs gonadiques

Chez aucun de nos patients il n'a été découvert de cellules malignes à l'histologie des gonades. Cependant, la fréquence de dégénérescence maligne des gonades ectopiques, en particulier testiculaire est décrite dans la littérature depuis Daube en 1919.

Rajfer (43), dans sa série d'étude sur les pseudohermaphrodismes masculins a trouvé que la fréquence des tumeurs gonadiques est élevée tant sur le testicule que sur les gonades rubanées. La tumeur la plus fréquente est le gonadoblastome, tumeur habituellement bénigne mais parfois invasive sur le plan local et exceptionnellement métastatique (43). Chez les hermaphrodites vrais, la fréquence de ces tumeurs est estimée à environ 2% par Van Niekerk (112) et à 4 % par Fournier (71). Ces tumeurs intéresseraient le plus souvent l'ovotestis réalisant des dysgerminomes, des séminomes, des gonadoblastomes ou des cystadeno carcinomes ovariens ou des tumeurs mixtes développées aux dépens de 2 ou 3 lignées différentes de tissus gonadiques (20).

Deux facteurs, l'âge et l'existence d'un chromosome Y, semblent présider à la survenue des tumeurs gonadiques. Rare dans la 1^{ère} enfance, leur fréquence augmente rapidement après la puberté (71).

Manuel (70) évoque la rareté des tumeurs gonadiques chez l'intersexué non porteur du chromosome Y.

Cependant, Nichter (81) rapporte un cas de séminome chez un hermaphrodite vrai à caryotype 45,YO antigène HY positif ; cette observation jette le doute sur la nécessité d'un chromosome Y dans l'oncogénèse des gonades dysgénétiques.

Le tissu ovarien isolé ne subirait jamais de dégénérescence maligne (22, 71).

Tout compte fait, notre série ne retrouve aucun cas de dégénérescence maligne des gonades.

Toutefois, notre échantillon étant assez restreint, il devient difficile d'affirmer qu'il n'existe pas de dégénérescence maligne chez nous. Laquelle justifie selon Nichter, la castration prophylactique des gonades dysgénétiques quel que soit le caryotype 46,XY, 46,XX ou caryotype en mosaïque (81).

8- Etude cytogénétique

Ces examens, capitaux dans le typage de l'ambiguïté sexuelle n'ont malheureusement pu être effectués que chez cinq de nos patients : quatre caryotypes (2 pseudohermaphrodites masculins et 2 hermaphrodites vrais) et un test chromatinien (1 hermaphrodite vrai).

Pour dix patients, quatre caryotypes et un test chromatinien nous paraissent très insuffisants pour nous prononcer par rapport au profil caryotypique dans notre série. Cependant la formule 46,XY est la plus retrouvée (4 fois sur 5).

Dans les dossiers que nous possédons, le caryotype qui est le test cytogénétique le plus fiable, a été demandé pour 8 malades et seulement 4 ont pu effectuer cet examen.

Nous l'expliquons certainement par la cherté de l'examen qui revient à 93.000 FCFA au malade mais également le temps long mis pour avoir les résultats, les prélèvements étant envoyés en France.

Il est aussi important de noter que nos patients arrivant en consultation tardivement, la réorientation en fonction du sexe chromosomique ne se pose plus laissant la place à d'autres considérations surtout socioculturelles. Ce qui rend à la limite la formule chromosomique presque « inutile » pour le malade.

Les caryotypes ont révélé les formules 46,XY dans trois cas et 46,XX dans un cas.

Le test chromatinien n'a pas trouvé de corpuscule de Barr faisant évoquer soit 45,X0 ou 46,XY qui est beaucoup plus probable en nous fiant à la clinique.

Dans un pseudohermaphrodisme masculin, un caryotype ou un test chromatinien XY est habituel, à la limite normal, mais on peut retrouver un caryotype en mosaïque (43) sans jamais mettre en évidence une lignée cellulaire XX.

Dans l'hermaphrodisme vrai, plusieurs auteurs tels que Van Niekerk (112), Aaronson (1), ont retrouvé une prédominance du caryotype 46,XX.

Des auteurs tels que Lalau Keraly (63), Nihoul Fekété (83), Tazaki (109) au Japon, rapportent une prédominance du caryotype 46,XY.

Ainsi, toutes séries confondues, le caryotype 46,XY est le plus fréquemment rencontré dans cette anomalie (71).

Dans la littérature les auteurs restent partagés quant à la corrélation entre le caryotype et le phénotype dont la réalité est encore controversée (63, 71, 111).

9- Explorations radiologiques

9-1 Echographie abdomino pelvienne

C'est un examen qui a pris beaucoup d'importance tant sur le plan diagnostique que thérapeutique dans l'ambiguïté sexuelle.

C'est un examen d'autant plus intéressant qu'il est atraumatique, d'accès facile car se faisant dans presque tous les hôpitaux, de prix relativement abordable et pouvant être répété à volonté. La limite de cet examen se situe au niveau de l'opérateur qui doit être expérimenté.

Tous nos patients ont bénéficié d'une échographie abdomino pelvienne qui a permis de montrer la présence ou l'absence d'utérus, de trompes, d'ovaires, de vagin, de testicules, de prostate, mais également l'aspect des organes.

C'est un examen indiqué dans tous les types d'ambiguïté sexuelle. Combiné à la clinique, il peut permettre de poser le diagnostic et le type d'ambiguïté sexuelle parfois.

Il faut noter que l'échographie est peu performante dans la recherche des gonades intra abdominales, surtout chez les jeunes enfants (9, 83) et parfois même pour rechercher une cavité vaginale.

♣ Discordance de résultats entre l'échographie et la laparotomie exploratrice.

Dans deux cas, des différences entre les résultats ont été notées.

Chez le cas III, les testicules visualisés à l'échographie n'ont pas été retrouvés à la laparotomie exploratrice. Chez le cas V, la laparotomie a mis en évidence un utérus rudimentaire et deux gonades non retrouvés à l'échographie.

Ces différences de résultats peuvent s'expliquer par le fait que l'échographie demeure un examen très opérateur- dépendant.

9-2 Génitographie

Cet examen fondamental dans l'étude des ambiguïtés sexuelles, n'a malheureusement pu être réalisé chez aucun de nos patients. Cet examen, certes agressif et non dénué de risque infectieux (9), reste très performant dans l'identification d'une cavité vaginale, d'un utérus, voire de trompes de Fallope. Il précise aussi les rapports entre un éventuel vagin et le conduit urétral.

La génitographie peut être pratiquée même chez le nouveau-né. Son importance réside dans le fait que, réalisée dans de bonnes conditions, elle peut peser lourdement sur la discussion des indications thérapeutiques et sur le choix de sexe d'élevage de l'enfant (35).

L'exécution de cet examen rencontre chez nous d'énormes difficultés qui tiennent d'abord au manque de matériel adéquat et ensuite à la délicatesse de la manipulation parfois exécutée par des agents peu habitués à ce type de pathologie.

Cela a relégué au second plan cet examen au profit de l'échographie abdomino pelvienne.

9-3 Coelioscopie ou laparoscopie (11, 61)

Cet examen a été réalisé chez un de nos patients.

C'est une technique moins traumatique et moins lourde que la laparotomie dans l'exérèse ou la biopsie d'organes intra- abdominaux.

Elle permet de visualiser les organes génitaux internes. Chez notre malade elle a permis l'exérèse d'une gonade à droite et n'en a pas retrouvé à gauche.

En raison de ses avantages, elle devrait supplanter la laparotomie exploratrice.

9-4 Endoscopie (11)

C'est une technique qui peut s'avérer utile pour confirmer ou infirmer les données de la génitographie, bien que non indispensable au diagnostic.

10- Etude hormonale

Cinq de nos patients ont pu bénéficier d'une étude hormonale.

Chez le cas III, le taux de progestérone était élevé pour un garçon, le taux de testostérone était par contre très bas pour un sujet mâle, même s'il s'agissait d'un nouveau-né. Ces deux taux pourraient expliquer l'ambiguïté des organes génitaux externes.

Chez le cas IV, on a retrouvé un taux normal pour l'oestriol, l'Oestradiol et le FSH, le taux de testostérone bas pour un sujet pubère couplé au taux élevé de LH indique une insuffisance gonadique périphérique.

Le cas VIII présente un taux d'hormone follicule stimulante (FSH) normal, un taux d'hormone luthéinisante (LH) très élevé et celui de testostérone bas pour un homme. Le couplage testostérone basse et LH très élevé nous permet de situer également le niveau de l'atteinte au testicule.

Les résultats obtenus dans le cas IX sont normaux pour une patiente entamant sa puberté.

Le taux de testostérone normal et le taux de 17 cétostéroïdes élevé pour un homme, chez le cas X, prouvent que le tissu testiculaire est fonctionnel, responsable de la virilisation de cette patiente, alors que les 17 cétostéroïdes « travaillent » à maintenir les organes génitaux internes féminins.

Chez le cas III, le nouveau-né de 12 jours, l'étude hormonale a probablement été motivée par la hantise d'une hyperplasie congénitale des surrénales qui peut se traduire par une perte de sel avec hyponatrémie sévère par déficit en aldostérone mettant en jeu le pronostic vital. Chez ce nouveau-né, le

taux de testostérone étant normal, l'hyperplasie congénitale des surrénales a été écartée.

En fait, le dosage à l'état basal des stéroïdes sexuels plasmatiques ou de leurs métabolites urinaires a peu d'intérêt dans le diagnostic de l'ambiguïté sexuelle.

En effet, les gonades, plus ou moins altérées et diversement associées, peuvent coexister avec des profils endocriniens très variables ; à cela s'ajoute la disparité des résultats en fonction de l'âge (71).

Ces raisons, combinées à la cherté des examens hormonaux, ont certainement limité la demande par le médecin traitant.

11-Sexe d'élevage

Nous avons sept patients déclarés et élevés en fille et trois déclarés et élevés en garçon.

En raison du délai de consultation tardif de nos patients, les considérations socio culturelles ont prévalu faisant conserver au malade son sexe initial d'élevage.

Aucune réorientation sexuelle n'a été effectuée, même chez le nourrisson et le nouveau-né pour lesquels le sexe réel correspondait au sexe déclaré.

Dans nos observations d'hermaphrodisme vrai, le sexe assigné à la naissance est masculin dans deux cas et féminin dans un cas.

En nous basant sur la clinique, les examens complémentaires effectués, les possibilités réparatrices chirurgicales et la fertilité, l'orientation sexuelle adéquate de ces patients aurait dû être féminine, malheureusement, deux d'entre eux ont été déclarés garçons et élevés comme tels. Ils sont venus consulter tardivement pour une prise en charge thérapeutique, compliquant ainsi la rectification de l'erreur dans laquelle ils se trouvaient.

La « circoncision » chez nos deux patients qui en fait étaient des filles a contribué à retarder la consultation et leur prise en charge.

Actuellement, tous les auteurs reconnaissent que l'orientation féminine est le meilleur choix du sexe d'élevage d'un nouveau-né ou d'un nourrisson hermaphrodite vrai (63, 82, 85, 112).

Ainsi, pour le choix du sexe de l'élevage, chaque cas doit être discuté en tenant compte de plusieurs paramètres.

- L'âge du patient à la 1^{ère} consultation

Ce paramètre fait intervenir la notion d'identité sexuelle dont la date d'installation est diversement estimée à 2 ans et ½ selon Money et Hampson (76) et 18 mois selon Pagon (88).

C'est à cet âge que l'enfant prend conscience de ses singularités corporelles, de son appartenance à un genre (96).

Toute modification du sexe initial au-delà de 2-3 ans peut entraîner des perturbations graves de la différenciation psychologique (60). On comprend alors tout le désarroi de l'hermaphrodite vrai élevé en mâle qui, à l'âge pubertaire, voit s'ajouter à son ambiguïté des organes génitaux externes une gynécomastie.

L'âge apparaît ainsi comme un critère essentiel dans l'assignation d'un sexe d'élevage. Il simplifie ce choix chez le nouveau-né et le nourrisson où la décision dépendra du désir des parents et des possibilités chirurgicales réparatrices, comme c'est le cas chez nos deux petits patients (42).

Par contre, lorsque la psychosexualité est déjà nettement différenciée, comme chez les ambigus sexuels vus tardivement, le respect du sexe initialement assigné et l'adéquation conséquente du phénotype à ce sexe par diverses méthodes constitue la moins mauvaise des solutions.

- Les possibilités chirurgicales réparatrices.

Elles découlent de l'état des organes génitaux externes (taille de l'organe pénoclitoridien, les bourrelets génitaux, l'orifice vaginal), de l'état du vagin et des rapports entre un éventuel vagin et le conduit urétral et un éventuel vagin et les canaux déférents reliés à des testicules fonctionnels mêmes ectopiques.

En pratique, il est plus facile de créer un néo vagin fonctionnel et de réduire un organe pénoclitoridien que de redresser un micropénis coudé et hypospade ou de construire un phallus dont les valeurs fonctionnelles à l'âge adulte ne peuvent être prédites (18, 39, 93).

C'est pour cela que les cas des patients atteints d'hermaphrodisme vrai élevés en garçon s'avèrent compliqués car tous les organes génitaux internes étaient féminins et au niveau des organes génitaux externes on retrouvait un clitoris péniforme dans un cas et un micropénis dans l'autre.

- Le désir des parents

Il prend son importance lorsque l'enfant est jeune.

En effet, une orientation sexuelle contraire à celle souhaitée par les parents peut compromettre le résultat anatomique le plus parfait.

Cela peut se comprendre dans la mesure où la différenciation de l'enfant est soumise à des facteurs socioculturels et familiaux au sein desquels le rôle des rapports mère - enfant est prépondérant car c'est le désir parental, notamment maternel, qui moule et façonne la réalité de l'enfant et qui lui permet l'acquisition d'une identité psychique claire (99).

Ces réactions parentales sont toujours présentes, s'exprimant d'une façon ou d'une autre, de manière franche ou non, entraînant souvent un déséquilibre psycho affectif (99, 100, 105).

Le vif souhait d'avoir un enfant de tel sexe, l'inégalité de valeur accordée aux sexes en fonction du milieu socioculturel sont des motifs nécessitant la prise en compte du désir des parents dans le choix du sexe de leur enfant.

Ainsi, dans plusieurs sociétés négro-africaines, le passage du sexe masculin au sexe féminin est vécu comme une dégradation d'autant plus que des éléments tels que l'héritage ou la succession ont une grande valeur socioculturelle dans nos sociétés (49).

Dans notre étude, les patients étant dans la majorité relativement âgés, le désir des parents n'a pas primé sur la volonté des patients. Fort heureusement il n'y a pas eu de discordance entre les deux volontés. Dans plusieurs cas, les parents n'ont même été jamais vus.

Chez les plus jeunes, les parents ont choisi de conserver le sexe d'élevage de leurs enfants, ce qui, au vu des possibilités réparatrices, était judicieux.

- La fertilité

Elle devrait constituer un critère de choix (82) quant à l'assignation définitive du sexe du patient ; malheureusement, elle est supplantée par les considérations socioculturelles la reléguant au dernier plan du fait de la prise en charge tardive des patients.

Chez les jeunes patients, la fertilité prend tout son sens surtout depuis que des possibilités de procréation chez certains ambigus sexuels ont été confirmées et publiées dans la littérature (73, 80).

Cependant, le problème éthique se pose quant à la reproduction de patients atteints d'ambiguïté sexuelle. Il est prouvé de nos jours que presque toutes les ambiguïtés sexuelles ont une origine génique, pouvant se transmettre de façon autosomique ou gonosomique récessive aux descendants. Avec du

recul, peut-être insuffisant, l'on peut se demander si ces patients devaient se reproduire.

En somme, le choix définitif du sexe du patient nécessite une étroite collaboration entre le chirurgien, l'endocrinologue, le cytogénéticien parfois le pédiatre et/ ou le gynécologue et le psychologue (74).

12- Aspects psycho-socioculturels (49, 75, 95, 96, 99, 100, 105)

Depuis les travaux du psychanalyste Stoller (105), nous savons qu'il faut distinguer outre un sexe génétique (chromosome 46,XY ou 46,XX), un sexe gonadique (la structure des gonades mâles ou femelles), un sexe corporel (caractères sexuels primaires et secondaires), un sexe de l'état civil et enfin un *sexe vécu*. En fonction de ces repères, Stoller a distingué deux composantes de l'identité : une identité de sexe ou sexuelle et une identité de genre. La première renvoie à la biologie, la deuxième se rapporte plutôt au psychosociologique.

Les troubles de l'identité sexuelle et de l'identité de genre qui apparaissent après l'âge de trois ans, sont observables soit en l'absence d'anomalies anatomiques (homosexualité, transsexualisme,...) soit au cours d'anomalies anatomiques (ambiguïté sexuelle).

Lorsque la prise en charge est tardive (après trois ans), l'évolution psycho-sexuelle se fait selon le sexe attribué au sujet à la naissance. Il est confronté à des questions sur son identité corporelle et psychologique à l'adolescence pouvant entraîner des états dépressifs graves, des conduites suicidaires et quelquefois des décompensations psychotiques.

Sur le plan de la religion musulmane, le statut de l'ambigu sexuel est particulier par rapport à l'héritage, au port de voile, à la place dans la prière à la mosquée, etc.

Cela nous donne une idée quant au statut social des ambigus sexuels dans notre société sénégalaise à forte dominance musulmane.

De ce fait, les parents préfèrent ne pas en parler, ne pas « voir » une ambiguïté sexuelle d'un bébé qui vient de naître.

Il est important de noter le rôle primordial que la société joue sur la différenciation psycho-sexuelle. A la naissance, le prénom donné au bébé l'inscrit dans l'ordre social et le fixe en tant que sujet de sexe féminin ou masculin. Le langage fixe et renforce cette imprégnation psychique par ses lois syntaxiques et grammaticales, ses oppositions entre le masculin et le féminin. En tout état de cause, des noms à consonance mixte comme Adama, Maguette sont attribués (observation III). Certaines pratiques traditionnelles, propres à nos cultures, peuvent également renforcer cette imprégnation psychique. Il s'agit en particulier de l'excision pour les filles et de la circoncision pour les garçons. Après la puberté, les difficultés psychosociologiques vont aller se renforçant face au choix du mariage.

Nos sociétés, essentiellement agricoles, privilégient la naissance d'un mâle pour prêter main forte lors des travaux champêtres.

13 - Considérations thérapeutiques —

Sur les sept patients ayant choisi le sexe féminin, six ont déjà subi la génitoplastie féminisante. Le dernier patient est programmé pour une intervention chirurgicale.

Il apparaît ainsi que le choix du sexe féminin entraîne au moins deux interventions à deux âges différents pour les enfants :

- * une clitoridoplastie le plus tôt possible,
- * une vulvovaginoplastie à la puberté.

Chez les adultes l'intervention peut se faire en un temps.

Pour « parfaire » la féminité, tout tissu testiculaire et les dérivés Wolffiens ont été éliminés, ce qui évite une perturbation du développement féminin attendu et constitue également une mesure prophylactique quant aux tumeurs gonadiques survenant sur la ou les gonade(s) ectopique(s).

Pour les trois patients ayant choisi le sexe masculin, le nouveau-né a bénéficié d'un redressement de la verge, les deux autres, après une mastectomie bilatérale, observent un temps de latence de réflexion avant l'exécution des corrections finales qui elles, sont irréversibles, contrairement à la mastectomie.

Les résultats post opératoires sont anatomiquement satisfaisants. On ne déplore qu'une accentuation de la coalescence labiale chez le nourrisson de 4 mois. Celle-ci sera traitée dans un deuxième temps opératoire.

Au traitement chirurgical, on associe le traitement médical qui aura comme objectif de réaliser l'adéquation la plus parfaite possible entre les caractères sexuels du sujet et le sexe qui lui est assigné. Il tentera de restaurer les organes copulatoires de telle sorte qu'ils puissent procurer au sujet une activité hétérosexuelle satisfaisante à l'âge adulte et de préserver les possibilités procréatrices (32).

Cependant, cette hormonothérapie complémentaire indispensable se heurte au manque de disponibilité de produits et à leur coût. Ce qui rend aléatoire les possibilités d'un traitement continu à dose suffisante chez les patients indigents.

CONCLUSION

CONCLUSION

L'ambiguïté sexuelle, définie comme un état dans lequel l'aspect de l'appareil génital est équivoque, parce qu'il existe une intrication de caractères anatomiques appartenant aux deux sexes chez un même individu, est une affection rare.

Cette étude rétrospective a porté sur dix cas d'état intersexué en quatre ans suivis au service d'urologie et d'andrologie de l'hôpital Aristide le Dantec.

Cette série ne reflète pas du tout la fréquence réelle des ambiguïtés sexuelles, d'une part du fait des difficultés d'orientation, d'autre part, à cause de l'aspect mythique qui entoure l'ambigu sexuel dans nos sociétés faisant de ce phénomène un sujet tabou, de l'ignorance par les sujets concernés des possibilités de correction par la médecine moderne et de l'accès difficile aux structures sanitaires compétentes aggravé par le coût financier des examens complémentaires.

Toutefois, les difficultés de la prise en charge de tels patients et le retentissement psycho-socioculturel justifient notre étude.

Les délais de consultation prolongés chez la plupart des sujets dont la psychologie sexuelle est déjà différenciée, nous ont amenée à conserver le sexe assigné à la naissance au détriment du sexe adéquat parfois.

Les motifs de consultation étaient constitués chez les plus jeunes patients par l'anomalie des organes génitaux externes alors que, chez les plus grands, ils étaient caractérisés par des anomalies des caractères sexuels secondaires.

Cette anomalie demeure un cas isolé dans les familles de neuf patients. Chez quatre d'entre eux issus de mariage consanguin, un seul aurait une pathologie similaire dans sa famille.

La «circoncision» a été pratiquée chez deux de nos patients qui étaient en fait des filles (DS et MS) et «l'excision» a été effectuée chez un patient qui se trouve être un garçon (B.S.). Cela a contribué fortement au retard de consultation.

L'aspect des organes génitaux externes de nos patients varie du type I de Prader qui correspond à l'hypertrophie clitoridienne isolée au type V de Prader qui est l'aspect masculin normal.

L'exploration radiographique, en particulier la génitographie et la coélioscopie, auraient pu nous permettre de mieux évaluer les possibilités chirurgicales réparatrices. Cette exploration s'est heurtée à la pauvreté du plateau technique médical dans nos régions mais également au manque de moyens financiers de nos patients.

La consultation tardive pour la plupart des patients «psychosexuellement» différenciés n'a pas facilité le choix définitif du sexe. Face à la volonté des patients et de leurs parents, et prenant en compte leur âge, le choix de la conservation du sexe d'élevage qui a été retenu, a nécessité parfois une intervention chirurgicale «lourde».

Le traitement a consisté en une génitoplastie masculinisante ou féminisante selon les cas. Les résultats anatomiques des organes génitaux externes sont satisfaisants dans l'ensemble. Nous ne pouvons cependant rien avancer quant aux résultats fonctionnels de ces néo-organes, étant donné qu'une seule patiente a une activité génitale qu'elle juge assez satisfaisante.

Le traumatisme psychologique pour le sujet et pour son entourage est certain chez tous nos patients psychosexuellement différenciés.

On comprend aisément toute la «tragédie» d'un sujet élevé dans un sexe donné qui, à l'âge pubertaire ou post pubertaire, voit s'ajouter à son ambiguïté

des organes génitaux externes des caractères sexuels secondaires appartenant au sexe opposé.

Le contexte socioculturel avec ses pratiques traditionnelles et ses conceptions, les lois institutionnelles mal connues ont une grande part quant à la survenue d'un traumatisme psychologique chez l'ambigu sexuel.

C'est ainsi qu'une prise en charge psychologique revêt tout son sens.

Cette étude permet de rappeler à quel point est importante la précocité du diagnostic des ambiguïtés sexuelles afin d'orienter rapidement le sexe du sujet et éviter des traumatismes psychologiques pour lui et son entourage.

Pour cela, les sages-femmes, les matrones, les pédiatres ou toutes les personnes qui assistent une parturiente doivent redoubler de vigilance quant à la détection d'anomalies génitales et l'attribution du sexe du nouveau-né. Ils seront tenus d'orienter toute ambiguïté sexuelle vers les services de spécialité.

Il serait souhaitable, par ailleurs, que les autorités sanitaires et politiques œuvrent ensemble pour l'information des populations sur les possibilités de prise en charge et de correction des états intersexués. Des mesures adéquates devraient être prises pour rendre les examens complémentaires et les soins accessibles aux populations.

Enfin, la prise en charge de l'ambiguïté sexuelle nécessite une collaboration pluridisciplinaire avec la participation du chirurgien, du pédiatre, de l'anatomo-pathologiste, de l'endocrinologue, du cytogénéticien, du radiologue et du psychologue.

Une telle collaboration devrait, sans aucun doute, améliorer le sort de ces patients présentant un sexe ambigu et qui réclament une orientation dans un sexe adéquat, bien défini et sans ambiguïté, afin de se sentir bien dans leur corps et leur esprit.

BIBLIOGRAPHIE

1) AARONSON IAN A

True hermaphroditism. A review of 41 cases with observations on testicular histology and function.

B. J. Urol., 1985, 57, 775-779

2) AARONSON IAN A.

Micropenis : Medical and surgical implications.

B.J. urol, 1994, 152, 4-14

3) AFFARA N.A., FERGUSON SMITH M.A.

Mapping the testis determinants by an analysis of Y specific sequences in males with apparent XX and XO females with XY karyotypes

Nucleid Acids Res., 1987, 15, 7325-42

4) AKIN J.W., THO S.P.T. ; MC DONOUGH P.G.

Reconsidering the difference between mixed gonadal dysgenesis and true hermaphroditism.

Adol. Pediat.. Gynecol., 1993, 102-114.

5) AKOUN A.

Mythes et croyances du monde entier.

Tomes 1 et 4, Ed. Lidis Brépols

6) ALIZAI N.K., THOMAS D.F.M, LILFORD R.K., BATCHELOR A.G.G., JOHNSON N.

Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia : what happens at puberty ?

J. Urol., 1999, 161, 5, 1588-1591.

7) AMRANI M., RENOIRTE P.

Hermaphrodisme vrai. Diagnostic tardif : traitement chirurgical et suivi de 15 ans.

Chir. Péd, 1990, 31, 4 - 5, 279-283.

8) ANDERSON S., RUSSEL D.

Structural and biochemical properties of cloned and expressed human and rat steroid 5 α reductase

Proc. Natl.Acad. Sci., 1993, 87, 3640-44

9) ANDRE C., KHALIFA G.

Exploration radiologique des ambiguïtés sexuelles.

In *Les ambiguïtés sexuelles*, Paris, 1988, Ed SEPE-FRH, 12-21.

10) BADACHIN B.J., HOUSTON W.

Intersex in an infant.

Cent. Afr. J. Med., 1965, 2, 276-277.

11) **BARGY F.**

La chirurgie des pseudohermaphrodismes masculins.

In *Les ambiguïtés sexuelles*, 1988, Ed SEPE-FRH, 50-55.

12) **BARGY F., BOUVATIER C. et LEFEVRE H.**

Ambiguïtés sexuelles.

E.M.C (paris) -Péd., 2000, 4-107-B-50, Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, 8p.

13) **BARTSOCAS C.S.**

Genetics in Greek antiquity.

J. gén. Hum., 1988, 36, 279-293.

14) **BAUMANN HERMANN**

Das doppelte geschlecht ethnologische studien zur bisexualität in ritus and mythos.

Mit Füng Karten Dietrich Reimer Nerlag in Berlin, 1956, 420 p.

15) **BERTA B., HAWKINS J.R., SINCLAIR A. H.**

Genetic evidence equating SRY and the testis determining Factor.

Nature, 1990, 348, 448-450.

16) **BERTHENEZE F.**

Leydig cell agenesis : a cause of pseudohermaphroditism.

New Engl. J. Med., 1976, 296, 969-972.

17) **BIGGOZZI U., MOUTALI E.**

Les ambiguïtés sexuelles : définition, CAT, classification.

J. gén. Hum., 1987, 35., 88-89.

18) **BLAIR O.R.**

History of external genital surgery. Plastic and reconstructive surgery of genital area.

Boston, 1973, Ed. ch. E. Horton little, Brown and cie.

19) **BLYTH B., DUCKETT J.W. Jr**

Gonadal differentiation : a review of the physiological process and influencing factors based on recent experimental evidence.

J. Urol., 1991, 145, 4, 689-694.

20) **BOCZKOWSKI K., TETER J.**

Occurrence of tumors in dysgenetic gonads.

Cancer, 1984, 20, 130.

21) **BONGIOVANNI A.M.**

The adrenogenital syndrome with deficiency of 3 beta hydroxysteroid deshydrogenase

J. Clin. Invest., 1962, 41, 2086-2092.

22) **BORER J. G., NITTI V. W. and GLASSBERG K. I.**

Mixed gonadal Dysgenesis and Dysgenetic male pseudohermaphrodisism.
J. urol., 1995, 153, 1267-1273.

23) **BRIAD M.L.**

Le conseil génétique dans les états intersexués.
J. Gén. Hum., vol. 35, 2-3, 91-104.

24) **CHABAL J., DIOUF B., BRETON P.H.**

Hermaphrodisme vrai avec ovotestis bilatéral.
Bull. soc. Med. Afr. Noire, Lang franç., 1967, 12, 3, 625-629.

25) **COTINOT C., PAILHOX E., VAIMAN D., BARBOSA A., CRIBIU E. FELLOUS M.**

Syndromes des mâles XX : contribution des modèles caprin et porcin.
Contr. Fert sex., 1996, 24, 624-628.

26) **DAVID L., DODAT H., SOLIS E.**

Les ambiguïtés sexuelles : étiologie, diagnostic, problèmes d'orientation sexuelle.
Med. Infant., FRA, 1997, vol. 84, pp. 991-1010.

27) **DAVID M., FLORET O.**

Ambiguïtés sexuelles.
In *Endocr, Croiss, Péd*, 1984, 2, Ed. SIMEP, 266-281.

28) **DE LA CHAPELLE A.**

The Y chromosomal and autosomal testis determining genes.
Develop., 1987, suppl. 101, 33-38

29) **DE LA CHAPELLE A.**

XX Sex chromosomes in human male : First case.
Acta. Med. Scand. 1964, suppl. 412, 175, 25-38

30) **DELCOURT M.**

Hermaphrodite : mythes et rites de la bisexualité dans l'Antiquité classique.
P.U.F., 1958, 65-80.

31) **DIAKHATE L.**

Hermaphrodisme vrai : à propos de 7 observations (statistiques de la Clinique chirurgicale du CHU de Dakar) de 1964 à 1971.
Thèse Méd., Dakar, 1971, n°5.

32) **DIAMOND M.**

Intersexuality : recommendations for management.
Arch. Sex. Beh., 1998, 27, 6, 634-641.

33) **DREGER A. D.**

A history of intersexuality : from the age of gonads to the age of consent.
J. Clinl. Eth., 1998, 9, 345-355.

34) **DREGER A. D.**

Hermaphrodites and medical intervention of sex.
New engl. J. med., editorial reviews, 1999, 36.

35) **FAUREC C., FORTIER BEAULIEU, JOSSO N.**

La génitographie dans les états intersexués. A propos de 86 cas.
Ann. Radiol. 1969, 12, 3-4, 259-277.

36) **FOREST M.G., DAVID M., BETUEL H.**

L'HCS, son diagnostic anté et périnatal. Le traitement précoce anténatal.
Prog. Néon., 1985, 5, 20-28.

37) **FRANCOIS R.**

Ambiguïté sexuelle. Expérience lyonnaise de 304 cas de 1964 à mars 1985 du service des Professeurs R. François, L. David, du Pr P. Chatelain et du service des Prs Jeune et M. David.

Rev. Franc. Gynécol. Obstét., 1986, 81, 9, 445-450.

38) **FRANCOIS R., DAVID L., GUGLIEMI A.**

A propos de l'étude de 88 observations de micropénis.
Ann. Péd., 1980, 27, 2, 123-128.

39) **FRANK R. T.**

The Formation of an artificial Vagin without Operation.
Am. J. Obstet. Gynecol., 1938, 35, 1053-1055.

40) **GAREL L., VAN VLIET G., SAINT ANDRE M., TIDMARSH L.**

La différenciation sexuelle chez le fœtus: une question de tempo: «simple e naturelle» chez la fille, «vivace e hormonale» chez le garçon.

Prisme. Psychiatrie, 1998, 8, 4-32.

41) **GENTILLINI M.**

Hermaphrodisme vrai unilatéral chez un africain de race noire.
Bull. Soc. Path. Exot., 1968, 61, 6, 889-902.

42) **GLASS K.C., SAINT ANDRE M., TIDMARSH L.**

L'enfant de sexe ambigu : à quels choix est-il exposé ?
Prisme. Psychiatrie, 1998, 8, 82-88.

43) **GLASSBERG K.I.**

Classification des ambiguïtés sexuelles.

Journées urologiques –NECKER, 1990, Ed. Masson, 2, 12-22.

44) **GOMPEL A., I. MOWSZOWICZ et Ph. POITOUT**

Pseudohermaphrodismes masculins

E.M.C., Paris, Endocrinol. Nutr., 1993, 10-033-B-10, Editions techniques, 8p.

45) **GRIFFIN J.E., WILSON J.D.**

Disorder of sexual differentiation.

Campbell's text book of urology, Philadelphia Saunders, 1986, 5th ed, PC WALSH et al. (eds), 1819-1855.

46) **GRUMBACH M. M., CONTE F.A.**

Disorders of sex differentiation

In Text book of endocrinology, *Williams R.H., Ed. Saunders, Philadelphia W.B.*, 1981

47) **GUBBAY J., COLLIGNON J., KOOPMAN P.**

A Gene mapping to the Sex determining region of the mouse Y chromosome is a member of a novel of embryologically expressed genes.

Nature, 1990, 346, 245-250.

48) **GUSTAFSON M L., LEE M.M., ASMUNDSON L., MACLAUGHLIN D.T., DONAHOE P.K., PENA A.**

Muellerian inhibiting substance in the diagnosis and management of intersex and gonadal anomalies – discussion.

J. ped. Surg., 1993, 28, 439-444.

49) **HADJADJ S., TALARMIN F., ANDREU J-P, M'BAYE P.S.**

Hermaphrodisme vrai au Sénégal : influences culturelle et religieuse sur l'orientation sexuelle.

Méd. Trop., 1996, 56, 4, 411-412.

50) **HARBISON MD., MAGID M.L., JOSSO N., MININBERG D.T., NEW M.I.**

Anti – müllerian hormone in three intersex conditions.

Ann. Gén., 1991, 34, 226-232.

51) **HINES M.**

Anormal sexual development and psychosexual issues.

Bailliers Clinical Endocrinology & Metabolism, London, 1998, 12, 173-189.

52) HOANG N. M., BELAISCH J., SMADJA A., HERVE DE SIGALONY J.P.

De l'embryogenèse à la morphologie du tractus génital dans le syndrome de pseudo hermaphrodisme mâle par déficience de la 5 alpha - réductase (changement de sexe, mythe ou réalité).

Gynéc., 1991, 42, 91-94.

53) HOANG N. M., BELAISCH J., SMADJA A.

Pseudohermaphrodisme féminin.

Presse méd., 1993, 22, 34, 1735-1740.

54) HODGKING J.

Sex determination compared in *Drosophila* and *Caenorhabditis*

Nature, 1990, 344, 721-728

55) HOURTANE M., LEHEUZEU MF.

Trouble de l'identité de genre chez une enfant porteuse d'une dysgénésie gonadique asymétrique avec anomalie caryotypique complexe.

Arch. Péd., 1994, 1, 659-662.

56) JOB J.C., CHAUSSAIN J.L., TOUBLANC J.E.

Ambiguïtés sexuelles avec dysgénésies gonadiques.

Péd., 1990, 45, 83-86.

57) JOSSO NATHALIE

Interspecific character of the müllerian inhibiting substance action on the human foetal testis, ovary and adrenal on the foetal rat müllerian duct in organ culture.

J. urol. Nephrol., 1979, 6, 345-356.

58) JOSSO N., VIGIER B., PICARD JY.

L'hormone anti - müllerienne

Act. Gyn., Paris, 1971, 22, 115-119.

59) JOST A.

Recherche sur la différenciation sexuelle de l'embryon du lapin.

Arch. Anat. et morphol. Expér., 1947, 36, 151.

60) KREISLER L.

L'enfant et l'adolescent de sexe ambigu ou l'envers du mythe.

Nouvelle revue de psychanalyse, 1973, 7, 117-133.

61) KRIPLANI A.

Laparoscopic gonadectomy in male pseudohermaphrodites.

Eur. J. Obstet., Gyn. & Repr. Biol., 1998, 81, 37-41.

62) LABRIE F., SIGIMOTO Y., LUU the V.

Structure of human type II 5 α reductase gene
Endocrinology, 1992, 131, 1571-1573

63) LALAU K.

L'hermaphrodisme vrai.
Ann. Péd., 1986, 33, 2, 87-91.

64) LASCARATOS J., KOSTAKOPOULOS ATHANASIOS

Operations on hermaphrodites and castration in Byzantine times (324-1453 AD).
Urol. Intern., 1997, 58, 4, 232-235.

65) LAURENT J.L., BERAUD J.C.

Embryologie
E.M.C., Paris - Obstétrique - 5001 A50, 4-7-05, 7-8.

66) LEHEUP B. P., PIERSON M.

Aspects génétiques de l'HCS par déficit en 21OH.
J. Génét. Hum., 35, 2-3, 145-148.

67) LORGE F., WESE F.X., SLUYSMANS T., HENNEBERT P.N., MALVAUX P., MAES M. et al.

Sexual ambiguity : Urologic aspects.
Act Urol Belg., 1989, 57, 2, 647-61.

68) MARTINEZ P. A., MONTOYA F., MONTOYA P., LAFFARGUE F., VIALA J.L.

Pseudohermaphroditismes masculins. Facteurs anténataux.
J. Gynécol. Obst. Biol. Repr., 1990, 19, 285-289.

69) MANOUVRIER S.,

L'hermaphrodisme vrai familial (à propos de 2 familles)
J. Génét. Hum., 1987, 35, 2-3, 131-144.

70) MANUEL M., KATAYAMA K. P., JONES H.W.

The age of occurrence of gonadal tumours in intersex patients with a Y chromosome.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1976, 124, 293-300.

71) MBAYE NG.

L'hermaphrodisme vrai : à propos de 3 cas colligés au service de pédiatrie du CHU de Dakar.
Thèse Méd., Dakar, 1990, n°75.

72) **MCELREAVEY K., VILAIN E., ABBAS N., HERSKOWITZ I., FELLOUS M.**

A regulatory cascade hypothesis for mammalian sex determination : SRY represses a negative regulator of male development.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1993, 90, 3368-3372.

73) **MINOWADA S.**

Childbirth in true hermaphrodite.

Eur. Urol., 1984, 10, 6, 44-45.

74) **MOLOSHOK R. E., KERR J. M.**

Le nourrisson dont les organes génitaux sont ambigus.

Pediatr. Clin. N. Amer., 1972, 19, 529-542.

75) **MONEY J.**

Gender, History, theory and usage of the term in sexology and its relationship to nature.

J. Sex Marital Ther., 1985, 11, 2, 71-79.

76) **MONEY J., HAMPSON J.C.**

Hermaphroditism : recommendations concerning assignment of sex and psychologic management.

Bull. Johns Hopkins Hosp., 1995, 97, 284-300.

77) **MORRIS J.**

The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites.

Am. J. Gynecol., 1953, 65, 1192-1211.

78) **MORRIS J.**

Intersexuality.

J. Amer. Med. Assoc., 1957, 163, 7, 538-542.

79) **NAGEL RA., LIPPE B N., GRIFFIN JE.**

Androgen resistances in the neonate : Use of hormones of hypothalamic – pituitary – gonadal axis for diagnosis.

J. ped., 1986, 109, 486-488.

80) **NARITA O.**

Pregnancy and childbirth in a true hermaphrodite.

Obst. Gynecol., 1975, 45, 593-594.

81) **NICHTER LARRY S.**

Seminoma in a 46,XX true hermaphrodite with positive H-Y antigen.

Cancer, 1984, 53, 1181-1184.

82) NIHOUL FEKETE C.

Preservation of gonadal function in true hermaphroditism.

J. ped. Surg., 1984, 19, 1, 50-54.

83) NIHOUL FEKETE C., JOSSO N.

Ambiguïtés sexuelles.

Urol. Péd., 1985, Flammarion, 274-286.

84) NIVOT S., BRAUNER R., RAPPAPORT R.

Hermaphrodisme vrai : Approche clinique, biologique, génétique et thérapeutique.

Méd. Inf., 1990, 23-27.

85) NJEH M., KOUBAA A., MASMOUDI M.L., HADJ KACEM F., JLIDI R., MHIRI M.N.

Le pseudohermaphrodisme mâle interne ou homme à utérus.

Ann. Urol., 1994, 28, 5, 277-279.

86) OMBREDANNE L.

Historique. Les hermaphrodites et la chirurgie.

Paris, Masson, 1939.

87) ONG Y.C., WONG H.B., ADAIKAN G., YONG E.L.

Directed pharmacological therapy of ambiguous genitalia due to an androgen receptor gene mutation.

Lancet - (Brit. Ed.), 1999, 354, 1444-1445.

88) PAGON R.A.

Diagnostic approach to the new born with ambiguous genitalia.

Ped. Clin. of North America, In *Les ambiguïtés sexuelles*, 1988, 34,

Ed SEPE-FRH.

89) PALMER M. S.

Genetic evidence that ZFY is not the testis determining Factor.

Nature, 1989, 342, 937-939.

90) PANIEL B.J.

Genitoplasties féminisantes chez l'adulte intersexué.

Ann. Urol., 1990, 4, 64-69.

91) PANIEL B.J., HERBALOT D., POITOUT Ph.

Plastie vaginale chez les sujets intersexués.

In *Les ambiguïtés sexuelles*, 1988, éd. SEPE-FRH, 60- 66.

92) PATTON W. H. C.

A Case of true Hermaphroditism in an adult African.
Anat. Rec., 1948, 101, 479-486.

93) PELLERIN D.

In table ronde : Traitement chirurgical des ambiguïtés sexuelles.
J. urol., 1982, 88, 10, 757-765.

94) PINSKY L., DUCHARME J.R. et COLLU R.

Les ambiguïtés sexuelles.
E.M.C. (Paris), *Pédiatrie*, 3-1978, 4107 B.50.

95) RAIMBAULT G.

Malformations génitales et castration. Féminité, sexualité à l'adolescence.
Arch. Franç. Pédiat., 1985, 42, 181-185.

96) RAJON AM.

La naissance de l'identité dans le cas des ambiguïtés sexuelles.
La psychiatrie de l'enfant, 1998, 41, 5-35.

97) RAMSAY M.

True Hermaphroditism in Southern Africa Blacks : an enigma of primary sexual differentiation.
Am. J. Hum. Genet., 1988, 43, 4-13.

98) RAPPAPORT R., NIHOUL FEKETE C.

Pseudohermaphroditisme féminin: étiologie et physiopathologie.
Ann. Endocrinol., 1980, 41, 345.

99) REJEB BEN R.

Adolescent et ambiguïté sexuelle.
Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence, 1991, 39, 7, 284-290.

100) SAMAMA E., BUISSON J.F.

A propos d'un cas de dysgénésie gonadique mixte : l'ambiguïté sexuelle, suppléance à la psychose.
Ann. Psychiat., 1989, 4, 357-358.

101) SCHAFER ALAN J.

Sex Determination and its pathology in man.
Advances in genetics, 1995, 33, 275-329.

102) SERVY G., BYRD JR., GREEN BLATT R.B.

Cytogénétique et ambiguïté sexuelle.

Bordeaux Med, 1972, 5, 1775-1784.

103) SEXSON M., BAZOPOULOU K. E.

Mythos and Logos in Hesiod's theogony, circa 700 B.C.

Am. J. med. Genet., 1996, 62, 124-144.

104) SHIMITTNEY M., THIEL H., KALTWASSER P.

Two novel SRY missense mutation reducing DNA binding identified in XY females and their mosaic fathers.

Am. J. Hum. Genet., 1995, 56, 862-869.

105) STOLLER R.J.

Recherche sur l'identité sexuelle.

Paris, 1978, Gallimard

106) SULTAN C., LOBACCARO J.M., BELON C., TERRAZA A., LUMBROSO S.

Molecular biology of disorders of sex differentiation.

Horm. Res., 1992, 38, 3 - 4, 105-113.

107) SULTAN C., LOBACCARO J.M.

Les principales mutations génétiques associées aux ambiguïtés sexuelles, aux insensibilités aux androgènes, aux hyperplasies congénitales des surrénales.

Act. Gyn., 1992, 23, 39-50.

108) SULTAN CH., LOBACCARO J. M., LUMBROSO S., BELON C., CHEVALIER C., TERRAZA A. et al

Ambiguïté sexuelle : apport de la génétique moléculaire.

Arch. Franç.Péd., 1993, 50, 69-80.

109) TAZAKI H., IKEDA ONORI N.

True hermaphrodites in Japan. Report of a case and review of the literature.

Keio. J. med., 1964, 13, 143-151.

110) VAN HEYNINIGEN and HASTIE N.D.

Wilm's tumor : Reconciling genetic and biology

Trends Genet., 1992, 8, 16-21

111) VAN NIEKERK W.A.

True hermaphroditism, an analytic review with a report of three new cases.

Am. J. Obst.Gyn., 1976, 126, 890-904.

112) VAN NIEKERK W.A., RETIEF A.E.

The Gonads of human true Hermaphrodites.

Hum. Genet., 1981, 58, 1, 117-122.

113) VELASQUEZ-URZOLA A., LEGER J., AIGRAIN Y., CZERNICHOW P.

Hypoplasie de la verge: Diagnostic étiologique et résultat du traitement par testostérone retard.

Arch. Péd., 1998, 5, 844-850.

115) VERLOES A.

Sexual ambiguity. Physiology and physiopathology of sexual differentiation.

Acta urol. Belg., 1986, 54, 314-327.

116) VILAIN E., MCELREAVEY K., VIDAUD M., RICHAUD F., FELLOUS M.

L'analyse de SRY n'explique pas toute la pathologie du déterminisme du sexe.

Ann. Endocrinol., 1991, 52, 6, 435-436.

117) WIENER J.S.

Insights into causes of sexual ambiguity.

Curr. Opin Urol, 1999, 9, 6, 507-511.

119) WILKINS L.

The diagnosis and treatment of endocrine disorder in childhood and adolescence

Ch. Thomas Ed., Springfield, 1957, 2^{ème} ed.

120) WILLIAMS C., HUGNES S.A.

Unusual dual genital duct remnants in a true hermaphroditism.

J. Med. Genet., 1988, 25, 3, 206-208.