

Les intersexualités.

Contributors

Gilbert-Dreyfus, 1902-

Publication/Creation

Paris : Presses universitaires de France, 1972.

Persistent URL

<https://wellcomecollection.org/works/r8t5nv76>

License and attribution

You have permission to make copies of this work under a Creative Commons, Attribution, Non-commercial license.

Non-commercial use includes private study, academic research, teaching, and other activities that are not primarily intended for, or directed towards, commercial advantage or private monetary compensation. See the Legal Code for further information.

Image source should be attributed as specified in the full catalogue record. If no source is given the image should be attributed to Wellcome Collection.



Wellcome Collection
183 Euston Road
London NW1 2BE UK
T +44 (0)20 7611 8722
E library@wellcomecollection.org
<https://wellcomecollection.org>

*que
sais-je?*

LES
INTERSEXUALITÉS

PAR GILBERT-DREYFUS



**PRESSES UNIVERSITAIRES
DE FRANCE**

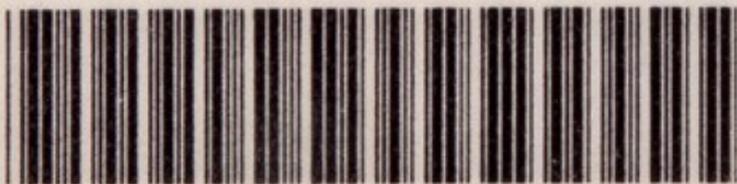
Que sais-je?

Collection dirigée par Paul Angoulvent

Derniers titres parus

1461. **Le Niger** (P. DONAINT et Fr. LANCRENON).
1462. **Le mariage et le divorce** (M. DELMAS-MARTY).
1463. **Les Alpes** (P. VEYRET).
1464. **La gauche en France de 1789 à nos jours** (J. DEFRAISNE).
1465. **Le droit international des affaires** (J. SCHAPIRA).
1466. **La philosophie allemande** (M. DUPUY).
1467. **La photométrie** (J. TERRIEN et F. DESVIGNES).
1468. **L'avenir de l'agriculture française** (P. LE ROY).
1469. **Le mimétisme** (G. PASTEUR).
1470. **L'Himalaya** (J. DUPUIS).
1471. **La gestion informatique** (Ch. BERTHET et W. MERCOUROFF).
1472. **Les politiques agraires** (R. GADILLE).
1473. **L'astrophysique nucléaire** (J. AUDOUZE et S. VAUCLAIR).
1474. **Le droit de la famille** (M. DELMAS-MARTY).
1475. **L'épistémologie** (R. BLANCHÉ).
1476. **L'athlétisme** (A. GARDIEN, M. HOUVION, R. PROST et R. THOMAS).
1477. **L'ionosphère** (A. HAUBERT).
1478. **Les maladies du squelette** (Fl. COSTE).
1479. **Les termes de marine** (P. SIZAIRE).
1480. **La fiabilité** (P. CHAPOUILLE).
1481. **Le siècle de saint Louis** (P. LABAL).
1482. **L'administration économique** (P. FOURNERET).
1483. **Histoire de la langue grecque** (J. HUMBERT).
1484. **Le budget de l'Etat** (J.-M. COTTERET et Cl. EMERI).
1485. **La littérature hispano-américaine** (J. JOSET).
1486. **La police** (M. LE CLÈRE).
1487. **Histoire de l'Ecosse** (J.-Cl. CRAPOULET).
1488. **L'informatique médicale** (M. ADIN).
1489. **Le Zaïre** (R. CORNEVIN).
1490. **L'escrime** (R. CLERY).
1491. **L'économie forestière** (R. VINEY).
1492. **Les styles du meuble français** (G. JANNEAU).
1493. **L'agriculture tropicale** (J. MAYER et L. DESCHAMPS).
1494. **Les intersexualités** (GILBERT-DREYFUS).
1495. **Les règlements internationaux** (A. NEURRISSE).
1496. **Les organes des sens** (A. GOUTOT).
1497. **Histoire de Monaco** (J.-B. ROBERT).
1498. **L'anthropologie criminelle** (P. GRAPIN).
1499. **Les transports maritimes** (A. BOYER).
1500. **La prospective** (A.-Cl. DECOUFLÉ).
1501. **Attila et les Huns** (L. HAMBIS).
1502. **Servomécanismes et régulateurs** (A. FOSSARD).
1503. **La dérive des continents** (M. ROUBAULT).
1504. **Les Incas** (H. FAVRE).
1505. **La chimie quantique** (R. DAUDEL).
1506. **Les enfants inadaptés** (R. PERRON).
1507. **Le Rhône** (J. P. RITTER).
1508. **L'amour** (P. BURNEY).
1509. **Les ondes hertziennes** (Th. KAHAN).
1510. **La pensée chrétienne** (H. ROUSSEAU).
1511. **L'esperanto** (P. JANTON).
1512. **L'aide sociale en France** (A. THÉVENET).
1513. **Grammaire de l'italien** (G. GENOT).
1514. **La drogue** (Y. PÉLICIER et G. THUILLIER).
1515. **Les transports routiers** (A. BOYER).
1516. **Le crédit à la consommation** (B. MOSCHETTO et A. PLAGNOL).
1517. **L'objection de conscience** (J.-P. CATTELAIN).
1518. **Le droit de la pharmacie** (B. CRISTAU).
1519. **Grammaire du chinois** (V. ALLETON).
1520. **La rage** (A. GAMET).

207 C



22900177814

LES INTERSEXUALITÉS

DU MÊME AUTEUR

Les accidents sériques (avec R. J. WEISSENBACH), Doin, 1927.

L'hyperthyroïdisme et son traitement, Doin, 1930.

Le diabète insipide, Doin, 1931.

Hygiène et régimes des obèses, Doin, 1934.

Manuel pratique du diabète, Flammarion, 1946.

Les thyroïdectomisés (avec R. LEIBOVICI), Doin, 1947.

Hormones et sexualité, Julliard, 1951.

Les médications des affections thyroïdiennes (avec M. ZARA), L'Expansion, 1961.

Les glandes endocrines (en 2 tomes), L'Expansion, 1962-1963.

Origines et devenir de la médecine, Calmann-Lévy, 1968.

Sous le pseudonyme de Gilbert DEBRISÉ

Cimetières sans tombeaux (préface d'ARAGON), La Bibliothèque Française, 1945.

Week-end à Dachau, FNDIRP, 1948.

« QUE SAIS-JE ? »

LE POINT DES CONNAISSANCES ACTUELLES

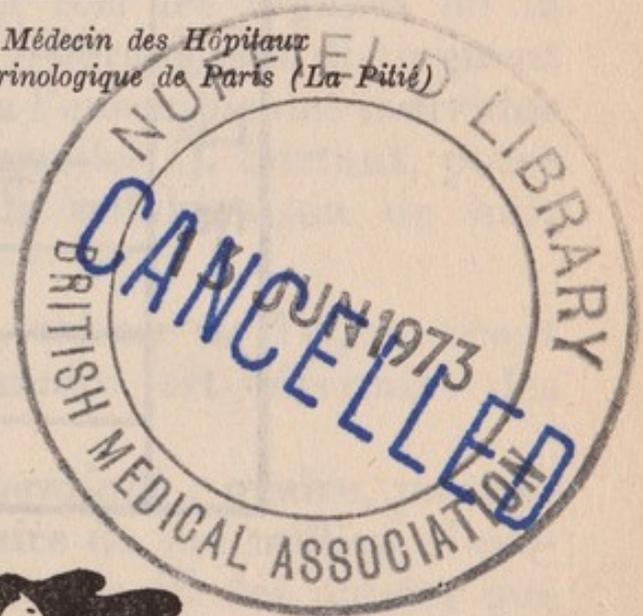
==== N° 1494 ====

LES INTERSEXUALITÉS

par

GILBERT-DREYFUS

*Professeur à la Faculté, Médecin des Hôpitaux
Médecin-chef de la Clinique endocrinologique de Paris (La Pitié)*



PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE

108, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS

1972

4425580

« THE BIBLE »

IN FRONT OF THE COURTESY OF THE

1972

LES TATERSXALLES

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY	
Coll.	welM0mec
Call	
No.	WJ

RECEIVED

Dépôt légal. — 1^{re} édition : 4^e trimestre 1972

© 1972, Presses Universitaires de France

Tous droits de traduction, de reproduction et d'adaptation réservés pour tous pays

La loi du 11 mars 1957 n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale, ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause, est illicite » (alinéa 1^{er} de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code Pénal.

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION A L'ÉTUDE DES INTERSEXUALITÉS

I. — Définition du sexe, développement de l'appareil génital

Aussi curieux qu'il en puisse paraître, définir le sexe n'est pas chose aisée. D'abord, parce que le mot de sexe désigne à la fois les organes de la copulation, les caractères généraux qui distinguent l'homme et la femme, enfin l'ensemble des individus de même appartenance sexuelle (1). Surtout, parce que le sexe résulte de la combinaison de huit éléments :

- 1) Le sexe *génétique*, qui, miroir de l'équipement chromosomial embryonnaire, est déterminé dès la fécondation.
- 2) Le sexe *gonadique et germinal* : ovaire, porteur dès le stade embryonnaire de son million d'ovocytes ; testicule, où c'est au fil des années que mûrissent lentement les spermatozoïdes.
- 3) Le sexe *gonophorique interne*, c'est-à-dire celui des conduits génitaux inclus dans le bas ventre : trompes, corps et col de la matrice ; ou bien déférents, vésicules séminales, canaux éjaculateurs et prostate.

(1) C'est évidemment cette dernière acception du mot sexe qui a inspiré le fameux vers de Legouvé : « Tombe aux pieds de ce sexe à qui tu dois ta mère ! »

- 4) Le sexe *gonophorique externe* appréciable à la vue par la simple inspection du périnée : grandes lèvres, vulve, bouton clitoridien et orifice du vagin ; pénis (verge) et bourses (poche scrotale) où sont venus se loger les testicules et les épидidymes.
- 5) Le *sexe hormonal*, déterminé par la prédominance des hormones masculinisantes (androgènes) ou des hormones féminisantes (œstrogènes), tant en ce qui concerne leur taux de sécrétion que leur utilisation par les « récepteurs ».
- 6) Le *sexe somatique ou corporel*, somme des caractères sexuels dits secondaires, qui apparaissent lors de la « formation » pour doter l'organisme tout entier des particularités propres à l'homme ou propres à la femme.
- 7) Le *sexe légal*, assigné par l'état civil d'après le « phénotype » (1) du nouveau-né, et qui aura, dès le plus jeune âge, les conséquences affectives, éducatives et sociales que l'on imagine.
- 8) Enfin, indépendant du sexe assigné, le *sexe psychologique* qui, chez l'adolescent, orientera le comportement libidinal.

*
* *

L'édification sexuelle s'effectue en deux étapes fort espacées dans le temps :

- durant la *vie intra-utérine*, où l'embryon subit une différenciation morphologique ;
- à la *puberté* où, après une longue phase de latence, l'achèvement de la différenciation morphologique se double d'une différenciation fonctionnelle.

(1) Ensemble des caractères apparents d'un individu, pouvant masquer les caractères réels qui lui étaient destinés (génotype).

*
* *

Si les embryons des deux sexes sont à leur origine identiques, ce n'est pas parce qu'ils sont asexués, mais parce qu'ils sont potentiellement *bisexués* — à telle enseigne que l'individu normal est en quelque sorte un intersexuel qui s'ignore. Leurs glandes génitales (ou gonades), apparues à la quatrième semaine sous la forme de petites éminences (crêtes génitales) situées dans la région lombaire, contiennent la totalité des éléments nécessaires à la constitution d'ovaires et à celle de testicules. Formées à distance dès le quinzième jour, les gonies primordiales — ancêtres communs des ovules et des spermatozoïdes — migreront pour coloniser les gonades aux environs du quarantième jour.

De même l'embryon possède-t-il, quel que soit son sexe futur, une paire de canaux de Wolff (préfiguration des conduits génitaux mâles) et une paire de canaux de Muller (préfiguration des conduits génitaux femelles), ainsi qu'un sinus uro-génital, né du cloisonnement du cloaque terminal, et dont la paroi antérieure (membrane urogénitale) se hérisse d'un tubercule médian, de deux plis et de deux bourrelets latéraux.

En un mot, *chacun de nous est doté de tout ce qu'il faut pour devenir indifféremment un garçon ou une fille.*

Lorsque, à la fin de la sixième semaine, seule se développe la partie centrale (médullaire) de la gonade, on assiste à l'édification d'un testicule, avec ses tubes séminifères et son tissu interstitiel : et c'est de la sécrétion des cellules interstitielles dites leydigiennes (activité sécrétoire vis-à-vis de laquelle l'intervention de l'hypophyse fait office de

« starter » mais n'est indispensable que pendant un très court laps de temps), que dépendront :

- à la huitième semaine le blocage des ébauches gonophoriques féminines, qu'il paraît légitime d'attribuer à l'élaboration par le testicule embryonnaire d'un principe antimullérien, de nature ignorée ;
- puis, de la neuvième à la onzième semaine, sous l'influence de l'hormone mâle que le testicule commence à fabriquer, et, selon un calendrier précis, la masculinisation des voies génitales (épididymes, vésicules séminales, canaux déférents et éjaculateurs) ;
- enfin, débutant à la fin du troisième mois, marquant le passage du stade embryonnaire au stade fœtal, la masculinisation du sinus et de la membrane uro-génitale qui font l'objet d'un véritable bouleversement. Le tubercule génital s' hypertrophie pour former le pénis et le gland, à travers lesquels chemine, démesurément allongé, un urètre, gouttière que la fusion des plis génitaux transforme en canal ; c'est dans le segment initial de l'urètre, d'où naissent les bourgeons prostatiques, que débouchent les canaux éjaculateurs, de sorte que, la voie génitale empruntant chez le mâle la voie urinaire, le méat urétral sert d'exutoire commun à l'urine et au sperme. Les bourrelets génitaux fusionnent en une poche scrotale qu'atteignent au neuvième mois, leur activité sécrétoire les rendant « automobiles », les testicules descendus de l'abdomen, coiffés de leur épидидyme.

C'est, au contraire, le développement exclusif de sa portion périphérique (ou corticale) qui, vers la neuvième semaine, va de la gonade indifférenciée faire un ovaire : la régression des structures wolf-

fiennes précède d'une quinzaine de jours le développement, à partir des structures mullériennes, des voies génitales internes : trompes, utérus et partie profonde du vagin.

Quant au sinus et à sa paroi membraneuse, ils ne subissent, contrairement à ceux du mâle, aucun bouleversement révolutionnaire, mais de simples modifications au cours desquelles la composante génitale l'emporte sur la composante urinaire. Dans l'orifice vulvaire, qui témoigne de la persistance de la fente uro-génitale, s'ouvrent séparément un urètre court et une large cavité vaginale ; le tubercule reste rudimentaire (clitoris) ; les plis génitaux deviennent les petites lèvres, et les bourrelets génitaux demeurent disjoints (grandes lèvres).

Cependant, au sein des ovaires, les cordons sexuels secondaires se sont formés puis fragmentés en de petits blocs contenant chacun une ovogonie qui, déjà chez l'embryon, atteint le stade d'ovocyte ; les ovocytes vont, en s'entourant d'une assise de cellules, se transformer en follicules primordiaux ; mais dès le cinquième mois de la vie intra-utérine, les follicules commencent à dégénérer et à subir une régression numérique, telle que, des 6 à 800 000 follicules fœtaux, il n'en persistera que 300 000 à la naissance et 15 000 aux approches de la puberté ; et il est remarquable qu'à ce flot de cellules reproductrices, correspond un nombre si restreint de pontes, la femme n'émettant que quelque 400 ovules durant sa vie entière.

Autrement lente apparaît la maturation des cellules reproductrices masculines (spermatogonies) : elle ne s'amorce guère avant l'âge de 10 ans, et, descendants des spermatocytes, les premiers spermatozoïdes ne feront leur apparition qu'à la fin de la période pubertaire, vers 15 ou 16 ans.

*
* *

On aurait pu penser *a priori* que la différenciation des voies génitales allait être conditionnée tant par l'ovaire que par le testicule de l'embryon. Il n'en est rien.

La féminisation des gonophores est un processus passif, une auto-évolution qui ne requiert pas l'existence d'un ovaire fonctionnel ni le secours d'aucune intervention hormonale : en effet, chez les sujets dont les glandes sexuelles ne se sont pas développées (agénésie gonadique) — comme d'ailleurs chez les embryons expérimentalement castrés (Raynaud, Jost) —, et quel que soit le sexe génétique, on voit s'édifier des trompes, un utérus, un vagin, et l'aspect du périnée sera celui d'une fillette normale.

C'est à la présence ou à l'absence d'un testicule fonctionnel qu'incombe l'entière responsabilité de la différenciation gonophorique : c'est aux seules sécrétions du testicule fœtal qu'est imputable l'inhibition de l'appareil mullérien, prélude à la masculinisation des voies génitales internes puis externes. L'édification d'un phénotype masculin est donc un phénomène actif qui procède par étapes successives, sources d'erreurs d'aiguillage.

Ainsi n'est-il pas besoin à l'embryon de posséder d'ovaire pour devenir une fille, tandis qu'il lui est indispensable de posséder un testicule pour devenir un garçon : celui-ci apparaît donc comme un être plus différencié que la fille, qui s'écarte peu du type neutre original.

Reste à se demander pourquoi et comment la gonade primitive développera exclusivement sa portion médullaire ou sa portion corticale, c'est-à-dire évoluera dans le sens testiculaire ou dans le sens ovarien.

*
* *

C'est l'*armature chromosomiale*, héritage génétique de l'embryon contenu dans le noyau de toutes ses cellules, qui va déterminer son sexe.

Visible au microscope électronique, un chromosome peut être considéré comme une succession de segments d'acide désoxyribonucléique (ADN) — unités de fonction qu'on appelle les gènes de structure, et qui sont les vecteurs de nos caractères héréditaires tant normaux que pathologiques.

Chaque espèce animale est stigmatisée par l'aspect et par le nombre de ses chromosomes (caryotype). Pour ce qui concerne l'espèce humaine, le nombre des chromosomes est de 46, soit 23 paires. Les chromosomes vont en effet par paires dans toutes les cellules de l'économie, y compris les gonies primordiales, à l'exception des gamètes ou cellules reproductrices arrivées à maturité (ovules et spermatozoïdes) qui ne contiennent que 23 chromosomes, donc un seul exemplaire de chaque paire. Cette singularité des gamètes tient au fait que les gonocytes possèdent un mode de division très particulier, appelé *méiose* et qui consiste en deux divisions mitotiques successives, dont la première est *réductionnelle* : en clair, à une double division de la cellule correspond une division unique des chromosomes. *Lors de la fécondation les 23 chromosomes paternels et les 23 chromosomes maternels s'additionnent pour doter l'œuf fécondé de 46 chromosomes.*

Parmi nos 46 chromosomes, il est 22 paires d'autosomes (dont dépend tout ce qui, dans la vie de nos tissus et de nos organes, est indépendant du sexe) ; chaque paire d'autosomes est constituée de deux chromosomes apparemment identiques entre eux et identiques chez l'homme et chez la femme.

En revanche, les deux chromosomes de la 23^e et dernière paire, qu'on appelle les gonosomes parce qu'ils déterminent le sexe de l'individu, sont semblables chez la femme (ce sont deux gonosomes X ; la femme est homogamétique), mais très dissemblable chez l'homme qui, hétérogamétique, possède un gonosome X et un gonosome Y, beaucoup plus court et plus petit. Le *gonosogramme* de la femme s'écrit XX et son *caryotype* 46 XX ; le *gonosogramme* de l'homme XY et son *caryotype* 46 XY (1).

Tous les ovules sont, de façon univoque, chargés d'un gonosome X. En revanche, il existe deux variétés de spermatozoïdes. Lors de la fécondation, et selon que l'ovule est pénétré par un spermatozoïde à gonosome X ou par un spermatozoïde à gonosome Y, l'embryon sera de sexe féminin (46 XX) ou de sexe masculin (46 XY). *Le père est, comme on le voit, seul responsable du sexe de son enfant.*

Il sied toutefois de rappeler que les cellules de l'économie sont toutes pourvues de la même panoplie chromosomiale : 44 autosomes et deux gonosomes, à l'exception des gamètes qui ont en quelque sorte la signification d'une demi-cellule possédant 22 autosomes et un seul gonosome. Or, lors de leur mitose réductionnelle, comme de toutes les mitoses, la séparation des paires chromosomiales n'obéit à aucune loi topographique ; les chromosomes paternels et les chromosomes maternels migrent, indifféremment, vers l'un ou l'autre pôle de la cellule en voie de division : il en résulte que les gamètes sont pourvus de chromosomes répartis au hasard, comme des cartes au cours de la « donne » de deux jeux mélangés et battus. *Notre hérédité se joue aux cartes,*

(1) Ce dimorphisme sexuel est inversé dans certaines espèces animales (invertébrés, oiseaux), où c'est la femelle qui se montre hétérogamétique (XY) et le mâle porteur de 2 X.

et l'on conçoit qu'un garçon puisse ressembler trait pour trait aussi bien à sa grand-mère maternelle qu'à son oncle paternel.

La distinction classiquement absolue entre autosomes et gonosomes appelle cependant quelques commentaires.

C'est ainsi que, par sa morphologie, par son comportement pendant la méiose, par sa richesse en gènes « somatiques » (qui commandent le développement général du corps), par sa dualité chez l'embryon féminin, le chromosome X mériterait peut-être d'être assimilé à un autosome.

D'autre part, c'est à tort que le deuxième X féminin est généralement appelé « inactif », puisque en son absence un ovaire est incapable de se développer ; toutefois s'il était porteur des mêmes gènes somatiques que le premier X, la femelle en posséderait une cargaison double de celle du mâle !

Aussi bien considérons-nous comme satisfaisante pour l'esprit une conception récente selon laquelle le *chromosome X commun* porterait la *totalité des gènes de structure, y compris les gènes de différenciation sexuelle*. Ce sont l'Y de l'homme et le deuxième X de la femme, seuls véritables gonosomes, qui serviraient de support, non pas à des gènes d'action directe, mais à des facteurs de régulation de l'harmonie somatique et à des facteurs d'induction sexuelle destinés à régir et à orienter dans le sens masculin ou dans le sens féminin l'activité génique de l'X commun aux deux sexes.

*
* *

Après un travail sécrétoire qui, au moins chez le mâle, se révèle particulièrement intense pendant

les cinq premiers mois de la vie intra-utérine, les gonades entrent en *léthargie* durant toute l'enfance pour n'en sortir qu'aux approches de la puberté, où se révéleront nombre de malformations de l'appareil génital passées inaperçues à la naissance.

La *maturation pubertaire* des gonades qui se manifeste par un véritable *raz de marée hormonal* et par leur aptitude à la procréation (première ponte ovulaire, mutation progressive des spermatogonies en spermatocytes, spermatides puis spermatozoïdes), n'est que le reflet de la maturation du système nerveux central. Les sécrétions gonadiques sont en effet commandées par les gonadotrophines hypophysaires, et celles-ci ne sont libérées que sous l'impulsion de neuro-stimulines (*releasing factors* selon la terminologie anglo-saxonne) qui émanent de noyaux hypothalamiques jusqu'alors fonctionnellement inertes.

Les gonadotrophines hypophysaires sont au nombre de deux : la FSH qui assure la maturation de follicules chez la femme, et celle de l'épithélium germinatif chez l'homme ; et la LH dont dépendent la ponte ovulaire, la formation et l'activité sécrétoire du corps jaune, et, dans le sexe masculin, la stimulation des cellules de Leydig élaboratrices d'hormone mâle.

Ce sont les hormones gonadiques qui vont parachever les caractères sexuels primaires et présider à l'éclosion des caractères sexuels secondaires. La testostérone est l'hormone virilisante par excellence ; elle s'oppose aux œstrogènes (œstradiol et œstrone ou folliculine), hormones féminisantes. Mais tandis qu'il existe un seul type d'hormone mâle, sécrétée de façon continue par le testicule, l'ovaire sécrète, outre les œstrogènes (hormones de la féminité), de la progestérone (hormone de la maternité), et l'acti-

tivité ovarienne est une activité cyclique centrée sur la ponte ovulaire ; ce cycle ovarien, qui déclenche à son tour un cycle utérin (dont les règles sont l'aboutissant), n'est que le reflet d'un cycle hypophysaire qui obéit lui-même à un cycle hypothalamique propre à la gent féminine ; ainsi l'hypothalamus, formation nerveuse, possède-t-il une régulation différente d'un sexe à l'autre, imputable aux androgènes sécrétés par le testicule foetal et qui, masculinisant l'horloge hypothalamique, la privent de sa future activité rythmique.

Mais il ne faut pas perdre de vue que les hormones n'auraient par elles-mêmes aucun pouvoir — ce ne sont que des messagers, des *ambassadeurs chimiques* —, sans l'existence de tissus spécialement agencés pour les utiliser : versez une tonne de folliculine sur un caillou, vous ne le féminiserez pas ! Aussi doit-on tenir compte non seulement de la sécrétion des hormones par les gonades, mais aussi de leur périple à travers l'organisme, *dans le sang* (où happées par une protéine vectrice, seule une très petite proportion d'entre elles circule sous une forme libre et directement efficace), *dans le foie* (où, par sulfo et glycuco-conjugaison, elles sont pour une bonne part inactivées), et de leur utilisation par les *récepteurs* (peau, glandes mammaires, etc.) ; là encore elles vont se concentrer et subir certaines modifications chimiques qu'exigent les récepteurs pour répondre correctement à la sollicitation hormonale : ainsi semble-t-il aujourd'hui prouvé que le véritable agent virilisant n'est pas la testostérone mais la dihydrotestostérone (ou androstanolone) qui en dérive, et se forme en particulier au niveau de ce récepteur privilégié que représente la prostate. Parmi les multiples récepteurs hormonaux s'inscrivent d'ailleurs les gonades elles-mêmes, qui ne

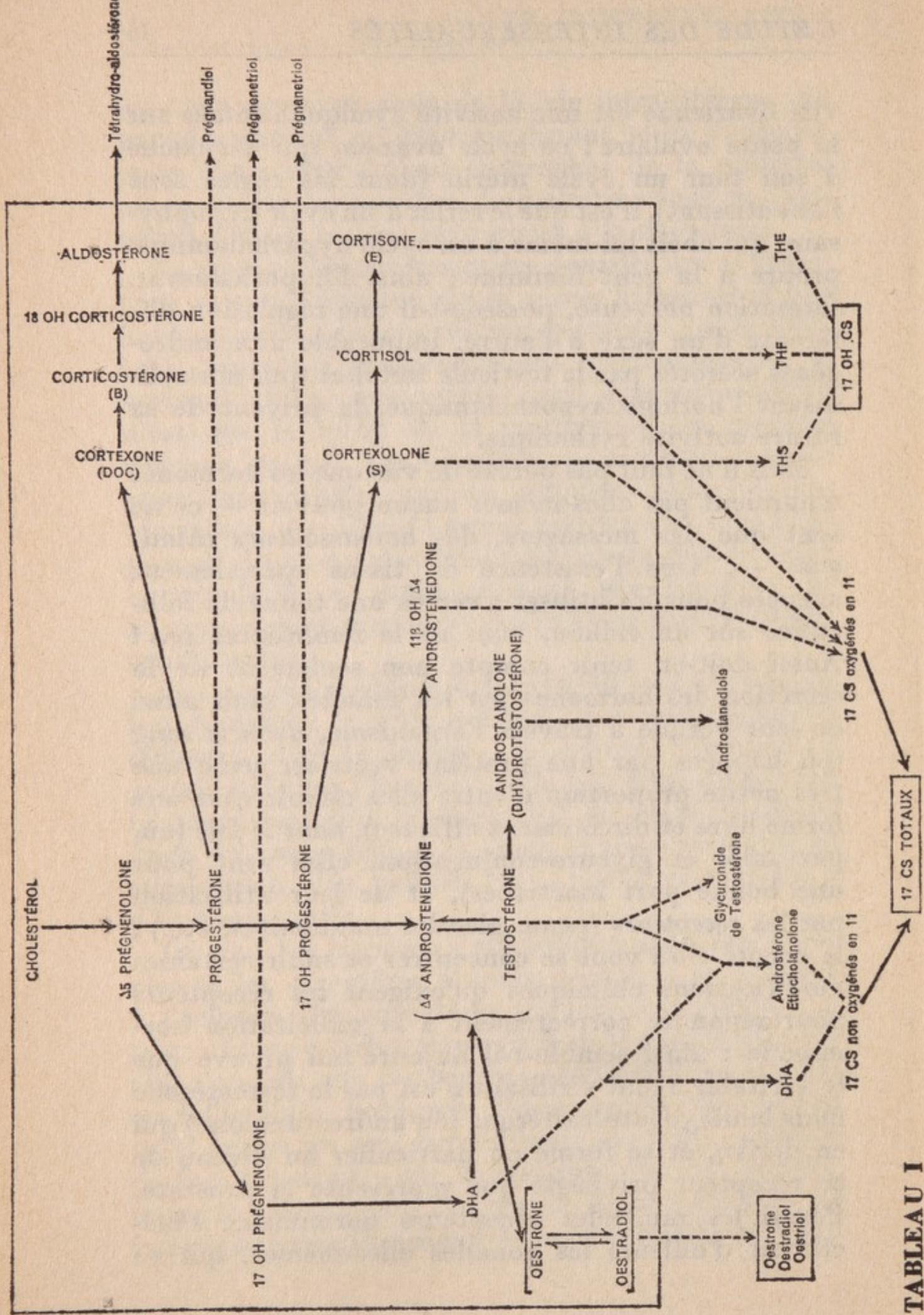


TABLEAU I

manquent pas de subir l'influence de leur propre sécrétion.

En jetant un coup d'œil sur le tableau I on voit combien complexe est la biosynthèse des hormones sexuelles. On voit aussi que, toutes issues du cholestérol, ces hormones sont très proches parentes : leur filiation et leur « finition » à partir de précurseurs communs sont sous la dépendance de *systèmes enzymatiques*, eux-mêmes pour une grande part communs, mais inégalement répartis dans le testicule, l'ovaire et la glande surrénale (à côté du cortisol et de l'aldostérone qui lui appartiennent en propre, la surrénale est en effet source de sexo-corticoïdes, œstrogéniques et surtout androgéniques, parmi lesquels domine la déhydroépiandrosterone ou DHA).

Sur le tableau II figurent celles dont, parmi les très nombreuses enzymes connues, le déficit est susceptible d'entraîner des manifestations intersexuelles.

Chacun de nous est donc bisexué sur le plan hormonal comme sur le plan embryologique.

Le *testicule* est composé d'un tissu interstitiel peuplé de cellules de Leydig qui constituent le testicule « endocrine », et de tubes séminifères contenant l'épithélium germinatif (testicule « exocrine ») auquel les cellules de Sertoli servent de soutien et d'agent nourricier. C'est des cellules de Leydig que provient la testostérone ; mais comme les injections de LH, stimulant spécifique des dites cellules, augmentent l'élimination urinaire des œstrogènes autant, sinon plus, que celle des androgènes (17 cétostéroïdes), on admet généralement que les cellules de Leydig sont capables de fabriquer directement

← TABLEAU I

**Chaînes de biosynthèse des hormones stéroïdiennes
(sexuelles et surrénaliennes) à partir du cholestérol**

En pointillé, les éliminations urinaires
des sécrétions hormonales

(D'après GILBERT-DREYFUS, G. SCHAISON et F. DRAY)

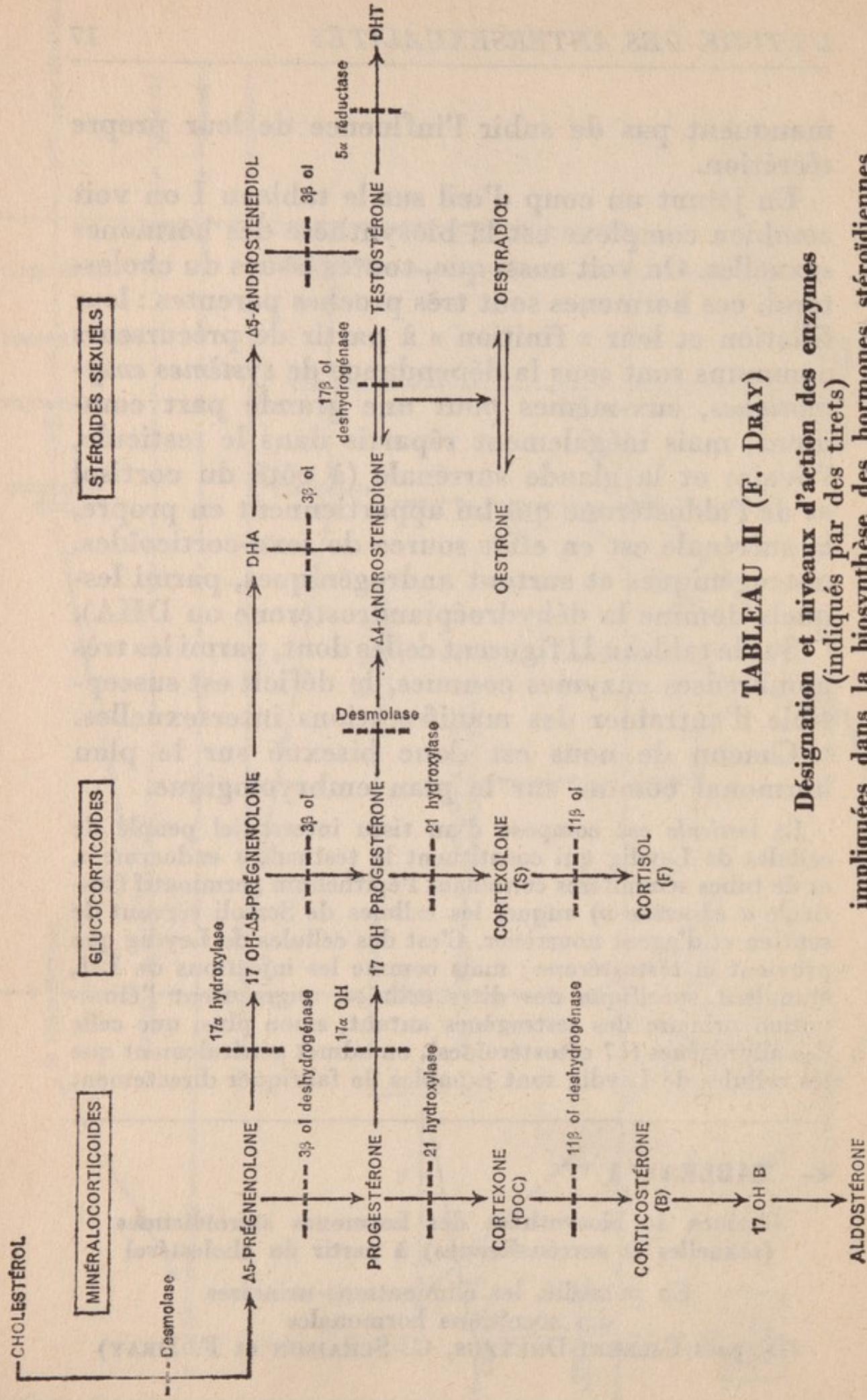


TABLEAU II (F. DRAY)

Désignation et niveaux d'action des enzymes (indiqués par des tirets) impliquées dans la biosynthèse des hormones stéroïdiennes

de l'œstradiol en même temps que de la testostérone ; il n'est néanmoins pas exclu que cet œstradiol soit synthétisé dans l'organisme, en dehors des testicules, à partir de la testostérone circulante.

Si toute insuffisance leydigienne a pour effet de déclencher une élévation réactionnelle de la LH hypophysaire, par contre l'élévation de la FSH semble conditionnée par une altération des tubes séminifères ; mais le principe FSH-freinateur (jadis dénommé inhibine ou hormone X) est-il élaboré par les cellules germinales elles-mêmes ou par les cellules de Sertoli ? La question n'est pas résolue, et certains pensent que ce sont ces dernières qui sécrètent une hormone FSH-freinatrice — apparentée aux œstrogènes — dont elles puiseraient la matière première dans les cellules germinales dégénérées, en les « phagocytant ».

L'ovaire est fait d'un amas de follicules qui hébergent les ovocytes. Ceux de ces follicules qui ont échappé à la dégénérescence passent, durant l'enfance, du stade primordial au stade plein par la prolifération de leur assise cellulaire en un véritable buisson (la granulosa, homologue cytogénétique du tissu sertolien), et par le développement d'une double paroi thécale, externe et interne : c'est la thèque interne qui représente la principale source d'œstradiol, qui y est synthétisée à partir de ses précurseurs androgéniques.

La rupture d'un follicule et la ponte d'un ovocyte nécessitent que le follicule plein se soit hypertrophié et creusé d'une vaste cavité liquidienne (follicule mûr, dit de de Graaf). Après la ponte, les cellules thécales viennent coloniser la granulosa et y permettre la formation du corps jaune, qui va produire à la fois de la progestérone et des œstrogènes.

Le stroma ovarien, qui n'existe pas à l'origine, ne serait qu'un cimetière de follicules (dont la régression est un phénomène physiologique qui commence chez le fœtus) et de cellules thécales dégénérées. C'est de ce stroma et de la thèque interne, accessoirement des cellules interstitielles du hile (cellules de Berger identiques aux cellules leydigiennes de l'homme), que proviennent les androgènes ovariens.

A l'état normal,

- les testicules fabriquent essentiellement de la testostérone, dont seule une fraction minoritaire se transformera en œstrogènes ;
- les ovaires fabriquent essentiellement de l'œstra-

diol, et de surcroît, pendant la deuxième moitié du cycle, de la progestérone, mais une quantité infime d'androgènes sous la forme presque exclusive d'androsténedione ;

- quant aux androgènes surrénaliens, ils sont pratiquement dépourvus de pouvoir virilisant ; toutefois, à l'instar de la cellule hépatique, le follicule pileux serait susceptible de transformer *in situ* la DHA surrénalienne en testostérone (1).

De telles « conversions » sont monnaie courante : les androgènes se convertissent pour une part en œstrogènes au niveau des glandes mammaires, et pourraient même être paradoxalement responsables d'une gynécomastie (développement chez le mâle d'une poitrine féminine).

En dépit de cette bisexualité hormonale, la *différenciation sexuelle* d'un individu normal apparaît nettement tranchée, le rapport « imprégnation androgénique/imprégnation œstrogénique » s'établissant en sens inverse selon qu'il s'agit d'un garçon ou d'une fille. C'est du sens de ce rapport que découlent l'architecture générale du corps (proportions relatives des pièces maîtresses du squelette chiffrables sur le morphogramme de Decourt-Doumic : la testostérone augmente la carrure et bloque l'élargissement du bassin) ; l'importance de la musculature et de la sécrétion sébacée ; la répartition de la graisse (discrète et tronculaire supérieure chez l'homme, abondante et tronculaire inférieure chez la femme) ; la luxuriance et la topographie du système pileux au niveau du visage, de la poitrine, du ventre et des membres ; le mode d'implantation des cheveux ; la présence ou l'absence de seins (les

(1) Ainsi s'expliquerait l'origine surrénalienne des poils du pubis et de l'aisselle (poils ambosexuels), dont l'apparition précède et annonce la maturation pubertaire des gonades.

œstrogènes, en développant les canaux galactophores, hypertrophient les glandes mammaires sur lesquelles les androgènes exercent une action répressive) ; le timbre de la voix, lié à la puissance du larynx.

Débordant le secteur anatomique, cette différenciation intéresse la personnalité tout entière, sa « psyché » comme son « soma » qu'unit une solidarité physiopsychologique. En dehors même de l'orientation de la libido, la force, l'énergie, la combativité agressive, le besoin de domination et de conquête sont des caractères virils, qui s'opposent aux attributs féminins : soumission, sensibilité, tendresse, intuition et sens des nuances.

Sans doute notre déterminisme génétique nous imprime-t-il sa marque indélébile (1). Mais la puissance des hormones surclasse celle des gènes ; elle éclate à l'évidence dans l'étonnant syndrome du testicule féminisant, ou, lorsque tout simplement l'on compare le taureau à son frère châtré le bœuf dont le comportement ne se distingue guère de celui de leur mère la vache et de leur sœur la génisse !

Bien que le degré de différenciation sexuelle varie quelque peu d'un sujet à l'autre, l'étude sexologique d'un adulte *normal* ne pose *aucun* problème, dans la mesure où règne une parfaite concordance entre toutes les composantes du sexe.

Mais dans de multiples circonstances pathologiques s'établissent entre ces huit composantes des

(1) Le métabolisme des androgènes est passablement différent d'un sexe à l'autre au niveau du foie comme des récepteurs : l'injection de 100 mg de testostérone augmente le taux des œstrogènes urinaires de façon incomparablement plus importante chez la femme que chez l'homme. Et d'ailleurs, en pathologie expérimentale, la DHA, injectée à un embryon dont la gonade n'est pas encore différenciée, va se transformer en œstradiol si l'embryon est génétiquement femelle, en testostérone s'il est génétiquement mâle (Et. Wolff).

divergences qui réalisent une *dysharmonie sexuelle*, plus ou moins teintée d'intersexualité : gènes et gonosomes parentaux tarés, faux pas lors des premières divisions cellulaires de l'embryon, malfaçons dysgénétiques des gonades, déficits enzymatiques constitutionnels et dyssécrétions glandulaires — tous facteurs d'ailleurs partiellement interdépendants —, processus lésionnels acquis et tumeurs développées dans un parenchyme endocrinien, médications hormonales et psychotropes, se partagent la responsabilité de ces intersexualités, dont le caractère *objectif* s'oppose au caractère subjectif des comportements intersexuels.

II. — Panorama des intersexualités

« Les anciens désignaient sous le nom d'hermaphrodites des sujets présentant un mélange plus ou moins évident des caractères morphologiques qui opposent entre eux l'homme et la femme. Le prototype en était un dieu, fils de Mars (Hermès) et de Vénus (Aphrodite), qui, ayant quitté le mont Ida vers l'âge de quinze ans et arrivant à Halicarnasse, fut surpris en train de se baigner dans une fontaine par la nymphe Salmacis : celle-ci éprouva un coup de foudre pour l'adolescent et l'enlaça si étroitement que leurs deux corps unis fusionnèrent au point de n'en former plus qu'un » (1).

L'hermaphrodisme, au sens strict du terme, qui sous-entend la possibilité pour un même individu de féconder et d'être fécondé, est l'apanage de nombreux végétaux et de certaines espèces animales inférieures (vers, mollusques).

Tantôt le fonctionnement mâle et le fonctionnement femelle alternent avec les saisons. Tantôt on voit le même coquillage

(1) D'après J. DECOURT et P. GUINET, *Les états intersexuels*, Maloine édit., 1967.

se comporter indifféremment en mâle ou en femelle vis-à-vis d'un de ses congénères. Tantôt enfin l'hermaphrodisme est absolu et l'animal capable, père et mère à la fois, de se féconder lui-même sans l'assistance d'aucun partenaire.

Chez les animaux supérieurs, l'*hermaphrodisme* est défini par la présence d'un ovaire et d'un testicule, ou d'une gonade mixte (*ovotestis*) associant des structures de type mâle et de type femelle. Mais, même dans cette acception restrictive, puisque la stérilité y est de règle, l'hermaphrodisme humain constitue une monstruosité exceptionnelle.

Beaucoup plus communément, on rencontre des *pseudo-hermaphrodismes* dans lesquels l'ambiguïté n'affecte que tout ou partie des voies génitales, les deux gonades, quoique parfois imparfaitement développées, étant indiscutablement — en accord d'ailleurs avec le sexe génétique —, soit des ovaires, soit des testicules : ces sujets sont dits androgynoïdes en cas de pseudo-hermaphrodisme masculin et gynandroïdes en cas de pseudo-hermaphrodisme féminin.

Mais l'intersexualité déborde largement le cadre de ces formes extrêmes, où l'assignation d'un sexe défini peut paraître de prime abord hasardeux. On considère aussi comme intersexuel tout sujet chez lequel on découvre une discordance, par rapport à l'ensemble des autres, de l'une au moins des huit composantes du sexe, autrement dit la coexistence, en proportions variables, d'attributs masculins et féminins apparents ou occultes.

Aussi distinguerons-nous, de façon quelque peu schématique :

- les intersexualités constitutionnelles ;
- les manifestations intersexuelles acquises (ou, pour le moins, tardivement révélées) ;
- enfin, dans un chapitre annexe, les comportements intersexuels.

CHAPITRE II

LES INTERSEXUALITÉS CONSTITUTIONNELLES

I. — Généralités. Modes d'exploration

Le développement sexuel harmonieux d'un embryon sous-entend la normalité de son armature chromosomiale, en l'espèce de ses gonosomes (chromosomes sexuels) ; celle de ses gonades et de leurs sécrétions ; celle enfin de ses récepteurs hormonaux.

Les intersexualités constitutionnelles, qui se subdivisent en hermaphrodismes vrais, pseudo-hermaphrodismes féminins et pseudo-hermaphrodismes masculins, sont les seules qui puissent être responsables d'un « étiquetage » sexuel incertain, voire radicalement erroné.

En opposition avec ces aspects caricaturaux, une intersexualité constitutionnelle est susceptible de passer inaperçue à la naissance et même dans l'enfance, et de ne se dévoiler qu'à la puberté.

La différenciation sexuelle embryonnaire s'effectue, sur le plan chronologique, en trois étapes successives : étape génétique, étape gonadique, étape gonophorique — et doit, de ce fait, être explorée à trois étages distincts : au niveau des gonosomes, au niveau des gonades, au niveau des voies génitales (dont la conformation conditionne le phénotype).

Il va donc être nécessaire de disposer de plusieurs « caméras » investigatrices qui, braquées sur le même objectif mais avec des angles de prise de vue différents, en fourniront des images différentes qui ne se « recourent » pas obligatoirement.

Si, en effet, toute atypie gonosomiale empêche le développement correct des gonades, *a contrario*

un vice de construction ou de sécrétion des gonades peut s'observer en dehors de toute atypie gonosomiale décelable et marcher de pair avec un caryotype normal.

Si, d'autre part, tout déficit et toute anomalie sécrétoires d'un testicule empêchent les voies génitales de s'édifier comme il se devrait, celles-ci peuvent, en l'absence de toute dyssécrétion gonadique, être l'objet de malformations, voire d'une inversion qui réalise un divorce complet entre sexe apparent et sexe réel : ces malformations et ce divorce traduisent, soit un défaut d'utilisation d'une hormone gonadique par ses récepteurs (au premier chef l'insensibilité d'un organisme masculin à la testostérone), soit l'intervention d'une hormone extra-gonadique (au premier chef la surimprégnation d'un organisme féminin par des androgènes surréniaux).

En pratique, l'exploration d'une intersexualité constitutionnelle s'effectue en quatre temps :

- exploration clinique ;
- exploration hormonale ;
- exploration génétique ;
- exploration instrumentale (radiologique, endoscopique, biopsique).

1. Exploration clinique. — Les organes génitaux externes peuvent être de type féminin, sans aucune anomalie visible, ou avec une anomalie mineure, tel un clitoris un peu gros, — en dépit duquel on déclare comme fille tout nouveau-né présentant une fente vulvaire dans laquelle s'ouvrent séparément un urètre et un vagin.

Ils peuvent être de type masculin, sans aucune anomalie ; mais on déclare aussi comme garçon tout nouveau-né doté d'un organe pénien, même si le scrotum est vide, même si le méat urinaire se trouve

situé à la base du gland (hypospadias antérieur ou balanique), voire à la face ventrale du pénis (hypospadias intermédiaire ou pénien).

Il est toutefois :

- des cas où l'erreur est inévitable : en l'absence de tout stigmate d'intersexualité, une présumée fille peut être en réalité un mâle dont les voies génitales n'ont pas subi la moindre différenciation masculine. Cette erreur de diagnostic est bénéfique (celle de la nature étant sans remède) : généralement reconnue à l'âge pubertaire, elle ne devra jamais être dénoncée ;
- des cas où un présumé garçon peut être une fille, soumise pendant sa vie intra-utérine à une imprégnation androgénique intense : nous verrons comment, dans cette éventualité, l'erreur doit être corrigée aussi rapidement que possible ;
- des cas enfin où l'ambiguïté est telle que l'hésitation est légitime. S'agit-il de grandes lèvres ou d'un scrotum non soudé, de bourses aplaties ou de grandes lèvres coalescentes ? S'agit-il d'un clitoris énorme, nanti d'une hémicouronne préputiale, parfois creusé d'une ébauche de gouttière, et qui ressemble trait pour trait à une verge, ou bien d'un pénis atrophique et incurvé, sous la racine duquel se dissimule un orifice méatique génito-urinaire (hypospadias postérieur ou périnéal) ? Aussi recherchera-t-on avec minutie à détecter, dans toute formation labio-scrotale, le moindre nodule, uni ou bilatéral, de signification testiculaire.

2. Exploration hormonale. — Dans les intersexualités constitutionnelles d'origine gonadique, les dosages hormonaux s'avèrent d'un piètre secours, non seulement à la naissance, mais même durant

toute l'enfance, où l'on sait que les glandes sexuelles demeurent normalement en sommeil.

L'élimination urinaire des œstrogènes est en effet identique dans les deux sexes jusqu'au moment de la puberté, où, chez la fille elle s'élève brusquement et devient cyclique. Pas de différence non plus en ce qui concerne les 17 cétostéroïdes, qui montent lentement de 2 à 7 mg entre 8 et 14 ans, âge où commencent à diverger les courbes, celle du garçon poursuivant seule son ascension. Quant à la testostérone plasmatique, son taux, lors du passage de l'enfance à l'état adulte, va, chez le garçon, se multiplier par 500 (pour atteindre chez l'homme mûr 0,8 % μg , en moyenne), tandis que chez la femme, c'est à peine s'il double pour plafonner aux alentours de 0,04 % μg .

C'est grâce aux gonadotrophines que les gonades secrètent, mais en retour ce sont les hormones gonadiques qui empêchent les GUT (gonadotrophines urinaires totales) de dépasser 25 unités souris. Leur ascension progressive au-dessus de 50 puis de 100 US témoigne de l'origine ovarienne ou testiculaire primitive d'un hypogonadisme. Dans un impubérisme d'origine hypothalamo-hypophysaire le taux des GUT demeure au contraire inférieur à 5 unités.

Nous aurons d'ailleurs l'occasion, à propos des différentes variétés d'intersexualité, de dessiner leur profil hormonal tardif.

Mais les dosages hormonaux fournissent *d'emblée* les résultats *décisifs* dans les hyperplasies surrénales congénitales, factrices de pseudo-hermaphrodisme féminin ; et il serait impardonnable de passer à côté de ce diagnostic, car un traitement précoce-ment institué, en tarissant la source pathologique d'androgènes, est à même d'assurer un avenir de femme normale à une enfant disgraciée.

3. **Exploration génétique.** — En 1949, Barr et Bertram mettaient en évidence dans tous les noyaux cellulaires d'un organisme femelle, à côté du nucléole, un corpuscule chromatinien, qui fait défaut dans les cellules du mâle. Bientôt appliqué à la clinique, le *chromatine test* ne nécessite que l'examen extemporané au microscope d'un frottis de muqueuse jugale coloré par la solution de Feulgen.

Positif chez toute femme normale, négatif chez tout homme normal, le test de Barr ne permet, chez un intersexuel, le diagnostic du sexe que si son état n'est pas la conséquence d'une anomalie numérique de ses gonosomes. En effet, la positivité du test traduit la présence de deux gonosomes X, ou, plus précisément, d'un deuxième X hétérochromatique. De sorte que :

- si les noyaux cellulaires ne contiennent qu'un seul gonosome, le test sera négatif et le sexe abusivement considéré comme masculin, alors qu'il s'agit d'un sujet d'apparence parfaitement féminine, mais en réalité « asexué », dont les gonades ont été frappées d'agénésie (absence de tout développement) avant même leur stade de différenciation ;
- à l'inverse, chez un garçon dont les cellules contiennent un ou plusieurs X supplémentaires, le test de Barr se montrera positif, c'est-à-dire de type féminin.

Le véritable sexe génétique ne peut être affirmé que par des méthodes cytologiques délicates, permettant de réaliser le comptage, l'identification et la classification des chromosomes (caryotype, selon le terme créé par Ford), à partir de cellules aponévrotiques que l'on fait éclater pour en libérer les chromosomes (J. Lejeune et R. Turpin, 1959) ou, plus communément aujourd'hui, à partir des leucocytes du sang (globules blancs) : ainsi le généticien est-il devenu capable de dépister toute anomalie chromosomiale, tant numérique que structurale (1).

(1) Les techniques des généticiens ne cessent de se perfectionner, ainsi qu'en fait foi le récent Congrès international tenu à Paris en 1971, sous la présidence de Maurice Lamy.

A) *Anomalies numériques.* — 1. Elles peuvent provenir de l'un ou l'autre des gamètes parentaux, à la faveur d'une non-disjonction gonosomiale lors de la première division méiotique du gonocyte, d'où libération d'ovules et de spermatozoïdes dépourvus de gonosome ou porteurs de deux gonosomes (sinon d'avantage, si le même processus de non-disjonction se répète lors de la deuxième division méiotique). La fécondation par un gamète normal d'un gamète privé de gonosome entraîne une *monogonosomie*, celle d'un gamète à plusieurs gonosomes une *tri* ou une *plurigonosomie*.

2. Elles peuvent également traduire un faux pas au cours des premières divisions cellulaires (mitoses) de l'œuf fécondé : il en résulte des caryotypes hétérogènes ou panachés qu'on appelle des *mosaïques*, dont la plus simple dote l'embryon de deux sortes de colonies (ou clones) possédant chacune un lot chromosomal différent, mais qui vont atteindre un très haut degré de complexité si l'un des gamètes parentaux a déjà fait l'objet d'une méiose anormale.

B) *Anomalies structurales.* — Elles résultent de la cassure d'un chromosome, entraînant le détachement d'un fragment de bras (délétion), qui pourra rester libre, se recoller à l'envers (inversion), se fixer sur un autre chromosome (duplication ou translocation en cas d'échange réciproque de deux fragments détachés).

En ce qui concerne les *gonosomes*, le deuxième X féminin a parfois une taille excessive (s'il est exclusivement composé de bras longs) ou réduite (s'il se trouve au contraire privé de ses bras longs) : ces anomalies sont la conséquence soit d'une délétion (éventuellement suivie d'une duplication), soit d'une isochromosomie, c'est-à-dire d'une division qui s'est faite transversalement au lieu de longitudinalement ; ailleurs le deuxième X revêt une forme annulaire en ressoudant ses deux extrémités amputées de leur segment terminal.

L'Y masculin peut, lui aussi, présenter des anomalies structurales, dont l'appréciation est toutefois fort aléatoire en raison même de la faible dimension de ce gonosome ; nous ne les avons d'ailleurs trouvées expressément notées que dans trois cas d'intersexualité.

Isolément considérés, les renseignements fournis par le caryotype se montrent rarement péremptoires dans les états intersexuels.

Il n'y a de stigmates d'intersexualité ni en cas d'anomalie structurale du deuxième X, ni dans la *monogonosomie XO* (substratum de la maladie de Turner avec agénésie de la

gonade primitive), ni dans la trigonosomie XXX des superfemelles (enclines à la débilité mentale et à la ménopause prématurée), ni dans la trigonosomie XXY des supermâles (sujets de grande taille, auxquels d'aucuns attribuent des tendances agressives sinon criminelles). La *trigonosomie masculine XXY* entraîne une dystrophie testiculaire particulière (maladie de Klinefelter), mais qui comporte pour seule manifestation intersexuelle l'apparition, d'ailleurs inconstante, d'une gynécomastie pubertaire.

Les mosaïques (avec ou sans clone entaché d'anomalies structurales), très fréquentes dans de nombreuses variétés d'intersexualités, ne donnent le plus souvent pas d'indication diagnostique précise, et, pour ne citer qu'un exemple, l'on peut en observer d'identiques dans une maladie de Klinefelter et dans un hermaphrodisme vrai.

Il est remarquable, au contraire, que dans la majorité des intersexualités constitutionnelles, même les plus flagrantes — hermaphrodismes, pseudo-hermaphrodismes —, le caryotype apparaisse strictement normal, 46 XX ou XY. Mais nous verrons qu'un tel caryotype normal peut, de par son opposition au contexte clinique, se montrer hautement significatif (hyperplasie surrénale congénitale, testicule féminisant).

Toutefois il ne faudrait pas perdre de vue que l'intégrité des chromosomes ne sous-entend pas *ipso facto* celle des gènes auxquels ils servent de support — gènes qui échappent encore à notre investigation et dont nous ignorons la répartition géographique sur les bras longs et courts des gonosomes (carte factorielle des gènes) (1); de sorte que l'on est en droit de supposer qu'un gène sexuel peut être absent ou inhibé sans modifier la morphologie du gonosome.

(1) Il est plausible que si, dans les bras courts du deuxième X et dans ceux de l'Y se côtoient des facteurs de régulation de l'harmonie somatique et des facteurs d'induction sexuelle, les bras longs de l'X hébergent exclusivement des facteurs de régulation somatique, les bras longs de l'Y exclusivement des facteurs d'induction sexuelle.

De surcroît, c'est au contact des gènes de structure que naissent les ARN messagers et régulateurs dont dépend la synthèse de toutes les protéines spécifiques, en particulier des enzymes. Sachant le rôle des enzymes dans l'élaboration des hormones, on pouvait prévoir que nombre d'états intersexuels allaient résulter d'une défaillance enzymatique précise : le fait est dûment établi pour les hyperplasies surrénales congénitales, et pour certaines formes d'intersexualité d'origine testiculaire ; toutefois, dans les pseudo-hermaphrodismes masculins « idiopathiques », le défaut d'élaboration ou d'utilisation hormonales pourrait être la conséquence d'une perturbation cellulaire autonome aussi bien que d'un déficit enzymatique.

4. Exploration instrumentale. — Les organes génitaux internes seront explorés, à défaut d'un toucher vaginal, par un toucher rectal, et, à défaut d'une urétroscopie, par l'introduction d'une sonde permettant l'utilisation d'une substance opaque sous écran radiologique. Ainsi pourra-t-on s'apercevoir que sur un étroit canal urétral se greffe une poche vaginale, ou qu'un urètre insoupçonné débouche à la partie profonde d'un vagin véritable dans lequel pointe éventuellement un col utérin, ou bien encore que dans le fond d'une dépression en entonnoir ou d'une cavité vestibulaire largement ouverte au périnée, se jettent côte à côte un conduit urinaire et un conduit génital.

Lorsque les circonstances le permettent, la *cœlioscopie*, pratiquée à l'aide d'une mince longue-vue éclairante introduite dans le ventre par une boutonnière sous-ombilicale, visualise, outre les voies génitales internes (permettant ainsi d'apprécier le type et le degré de développement des structures

tant wolffiennes que mullériennes, et même de découvrir une matrice chez un sujet masculin), les glandes sexuelles à condition qu'elles existent et soient situées dans le bassin (situation normale pour un ovaire, pathologique pour un testicule).

Grâce à la cœlioscopie, il sera loisible, sans recourir à une laparotomie, de prélever de petits fragments de tissu gonadique en vue de leur examen histologique.

Que nous montre la cœlioscopie dans les intersexualités constitutionnelles ?

- soit deux ovaires normaux (les ovaires malformés induisant un futur infantilisme génital mais jamais la moindre manifestation d'intersexualité) ;
- soit deux testicules apparemment sains, quoique leur migration nulle ou incomplète témoigne d'une insuffisance sécrétoire et les voue à l'immatunité ;
- soit des testicules dont la dystrophie éclate à l'évidence : testicules rudimentaires, dysgénésie testiculaire unilatérale ou asymétrique, parfois assortie d'une tumeur embryonnaire (gonocytome) ;
- soit un ovotestis (glande de structure mixte) uni ou bilatéral, ou bien deux glandes de sexe opposé ;
- soit des gonades réduites à l'état de bandelettes ou de filaments, ou même totalement absente, pour ne s'être jamais développées (agénésie gonadique), ou s'être résorbées (syndrome de castration spontanée) — éventualités dans lesquelles la découverte de stigmates d'intersexualité demeure rarissime.

Ainsi nous trouvons-nous à même d'établir un *bilan* complet ; mais, en dehors des pseudo-hermaphrodismes féminins, qui font, là encore, cavalier seul et dont le traitement est bien codifié, ce bilan possède un intérêt plus doctrinal que pratique. En effet, dans la plupart des autres intersexualités majeures, la détermination du sexe réel reposât-elle (ce qui n'est pas toujours le cas) sur des critères irréfutables, représente — tout comme celle du sexe des anges — un jeu stérile, une vue de l'esprit :

seule compte en définitive l'attitude thérapeutique qu'il sied d'adopter. Cette attitude va dépendre essentiellement du potentiel prévisible de développement de l'organe pénien. Si celui-ci est trop misérable pour que le patient puisse jamais « fonctionner comme homme », et quelque traumatisante que paraisse, sur le plan psychologique, une émascultation, il sera sage d'en faire une fille.

Car il ne faut jamais laisser se perpétuer l'idée que l'on n'est ni garçon ni fille : *tout individu mérite de se voir assigner un sexe*, même si ce n'est pas celui auquel la nature l'avait destiné.

*
* *

Avant d'aborder l'étude analytique des intersexualités constitutionnelles, rappelons une donnée essentielle, qu'il ne faudra jamais perdre de vue.

Alors qu'un homme dont les testicules n'ont jamais fonctionné de façon correcte présente quelque touche de féminité, donc d'intersexualité, une femme dont les ovaires ont insuffisamment sécrété — tant durant la vie fœtale qu'au moment de la puberté —, reste dotée d'organes génitaux de petite fille : elle demeure plus ou moins infantile, mais sans nulle ambiguïté sexuelle.

Autrement dit, l'homme incomplètement virilisé se rapproche de la femme, tandis qu'incomplètement féminisée, la femme ne s'éloigne guère de la fillette.

II. — Pseudo-hermaphrodisme féminin (PSHF)

1. **Physionomie générale.** — Pour comprendre la physiologie d'un PSHF il n'est que de s'en référer à trois lois fondamentales :

TABEAU III. — Pseudo-hermaphroditisme féminin

	<i>Clitoris</i>	<i>Orifice vulvaire</i>	<i>Petites lèvres</i>	<i>Grandes lèvres</i>
<i>Type I :</i> périnée féminin	Hypertrophié (mégaclitoris)	Normal	Normales	Normales
<i>Type II :</i> périnée à orientation féminine	Mégaclitoris.	Vestibule en entonnoir dans le fond duquel s'ouvrent sé- parément un orifice vaginal (avec hymen) et un urètre.	Encore bien dévelop- pées ou déjà lisses et atrophiques.	Epaisses, rugueuses et pigmentées, mais bien séparées.
<i>Type III :</i> périnée ambigu (1)	Clitoris péniforme (CP) creusé d'un sillon ventral.	Sinus uro-génital (dans le- quel débouchent un urètre et un vagin plus ou moins ré- duit) ouvert au périnée par un large orifice situé à la base du CP.	Réduites à deux plis bordant le sillon ven- tral du CP.	Partiellement fusion- nées (à leur extré- mité postéro-infé- rieure).
<i>Type IV :</i> périnée à orientation masculine	Pseudo-pénis maintenu en angulation ventrale par des brides fibreuses. Creusé d'une gouttière allant jusqu'au gland. Doté d'une hémicou- ronne préputiale dorsale.	Méat urétral ouvert à la base du pseudo-pénis (hypospa- dias postérieur). Canal vagi- nal débouchant dans l'urètre à 2-3-cm du périnée.	Deux plis soudés fer- mant la gouttière uré- trale du pseudo-pé- nis.	Coalescentes, mas- quant le pseudo- pénis.
<i>Type V :</i> périnée masculin	Pseudo-pénis avec prépuce circonscrivant complète- ment le gland, canalisation urétrale parfaite (ou hypos- padias antérieur).	Conduit génital débouchant très haut dans l'urètre.		Poche scrotale vide (bourses de garçon cryptorchide).

(1) La prostate, ébauchée dans le type III, atteint son développement complet dans le type V.

- 1) Contrairement à celles d'un testicule fœtal, les malformations et l'insuffisance sécrétoire d'un ovaire fœtal entraînent un hypogonadisme féminin mais non une intersexualité ;
- 2) La masculinisation des conduits génitaux internes exige la présence d'un testicule capable d'élaborer et son principe antimullérien et son principe virilisant (testostérone), lequel préside au développement des structures wolffiennes par voie locorégionale, suivant un trajet homolatéral et descendant ;
- 3) Par contre il se produit une masculinisation des organes génitaux externes chaque fois qu'avant de s'être complètement différencié, le sinus uro-génital reçoit par voie générale (sanguine), et non plus locale, une quantité excessive d'hormone virilisante.

Ainsi s'explique que les PSHF :

- A) Ne soient jamais d'origine ovarienne, mais toujours d'*origine extra-gonadique* ;
- B) Soient toujours des PSH *exclusivement externes* et n'affectant jamais les structures mullériennes (voies génitales internes) ;
- C) Apparaissent comme l'expression d'une superstructure masculine plaquée sur un appareil génital féminin par ailleurs normalement constitué.

2. Conformation des organes génitaux. — La masculinisation des organes génitaux externes est d'autant plus marquée que l'imprégnation androgénique a été plus intense et surtout plus précoce.

Elle réalise toute une gamme d'aspects que nous avons synthétisés dans le tableau III, inspiré de la classification de Prader et des descriptions de J. Decourt et P. Guinet.

Contrastant avec la masculinisation des organes génitaux externes, les *organes génitaux internes* conservent toujours leur structure féminine : deux ovaires, deux trompes et un utérus normaux. Le *sexe génétique* est également toujours féminin : test de Barr positif, caryotype 46 XX.

3. **Causes des PSHF.** — Si l'on met à part les exceptionnelles malformations du périnée indépendantes de tout facteur hormonal, qui s'inscrivent dans un contexte *malformatif* diffus et relèvent de la tératologie (science des monstruosités), les PSHF sont la conséquence :

- rarement (2 à 3 % des cas), d'une *imprégnation androgénique* transmise par la *mère* à l'embryon : tumeur virilisante (le plus souvent arrhénoblastome) d'un ovaire maternel ; administration à la parturiente, par voie buccale (comprimés, glossettes) ou parentérale (piqûres), non seulement de testostérone ou d'un de ses dérivés, mais aussi d'un anabolisant apparenté à l'hormone mâle, ou d'un progestatif (destinés à consolider la nidation et pallier un avortement) appartenant à la série des nor-stéroïdes ;
- en règle générale d'une hyperplasie surrénale congénitale.

Individualisée en 1950 par Wilkins, l'*hyperplasie surrénale congénitale* (affection autosomique récessive qui peut frapper plusieurs enfants d'une même famille, mais ne revêt d'expression clinique que chez les homozygotes issus d'un spermatozoïde et d'un ovule tous deux porteurs clandestins de la tare génétique) est la conséquence d'un déficit enzymatique qui coupe une ou plusieurs chaînes de synthèse hormonale, dont obligatoirement la chaîne de montage du cortisol. L'entrave à l'élaboration du cortisol déclenche une hypersécrétion réactionnelle d'ACTH, hormone hypophysaire qui stimule les glandes cortico-surrénales : d'où augmentation de volume (hyperplasie) de ces dernières, et surproduction des précurseurs qui siègent en amont de l'obstacle, en particulier de celui ou de ceux qui précèdent im-

médiatement le point où la chaîne se trouve coupée.

4. **Evolution spontanée d'un PSHF.** — Si la source d'androgènes provient de la mère, le nouveau-né y échappe sitôt après la délivrance ; le pseudo-hermaphrodisme est fixé, ne s'aggrave plus, et ne sera éventuellement justiciable que d'un remodelage par la chirurgie plastique.

Au contraire le nouveau-né atteint d'hyperplasie surrénale porte en lui son « usine à androgènes », et les anomalies constituées durant la vie intra-utérine ne vont faire que s'accentuer après la naissance, réalisant un syndrome androgénique *évolutif* avec ses conséquences métaboliques et génitales.

A) *L'hyperanabolisme* s'exprime par une construction et une maturation corporelles étonnamment précipitées et particulièrement apparentes à partir de 3 ans. La croissance foudroyante fait grandir l'enfant deux fois plus vite qu'un enfant normal ; son poids s'élève à l'unisson ; sa musculature se développe ; enfin son âge osseux progresse encore plus rapidement que sa taille (âge statural), déjà fort en avance sur son âge réel. C'est ainsi qu'à 4 ans, il a une taille de 8 ans, un âge osseux de 11 ans, et paraît deux sinon trois fois plus âgé qu'il ne l'est réellement.

Cependant son développement intellectuel correspond à son âge véritable (âge chronologique), de même que sa dentition.

B) Les poils pubiens apparaissent dès 2 ans, les poils axillaires à 5 ans ; à 10 ans la voix est celle d'un adulte et déjà s'ébauche une *virilisation* avec barbe, moustache, élargissement des épaules par rapport au bassin, en un mot aspect de *pseudo-*

puberté masculine (hétérosexuelle), d'autant plus que le clitoris est devenu érectile. Sous l'influence de cette hyperandrogénie les cartilages de conjugaison se soudent prématurément, dès la 12^e année : ainsi ces *enfants gigantesques* (toujours et de loin les plus grands de leur classe) sont-ils appelés à devenir des *adultes trop petits*, mesurant au maximum 1,50 m. Autre conséquence de cette hyperandrogénie, sitôt qu'elle atteint un degré suffisant pour bloquer complètement la sécrétion des gonadotrophines, toute puberté sera absente (ni développement des seins, ni développement des ovaires, ni menstruations). Une hyperandrogénie plus modérée permettrait aux ovaires d'augmenter un peu de volume ; mais, en l'absence de décharge cyclique de LH, aucune ponte ovulaire ne se produit, même si surviennent quelques saignements utérins espacés, et l'aspect histologique peut être, sous sa coque épaisse, celui d'un ovaire polymicrokystique « steinien ».

Cette évolution catastrophique, inéluctable avant que Wilkins eut découvert en 1950 à la fois le processus qui régit ce PSHF et son traitement par la cortisone, ne devrait plus avoir qu'un intérêt historique, la méconnaissance du diagnostic nous apparaissant aujourd'hui comme une faute impardonnable (1).

(1) Nous avons relaté l'aventure de deux individus, nés avec des malformations périnéales analogues, mais déclarés l'un fille et l'autre garçon. N'ayant pas fait de puberté, ils avaient tous deux subi des interventions correctrices destinées à féminiser l'un et à masculiniser l'autre, et été soumis, tous deux, à une hormonothérapie sexuelle inverse. S'étant rencontrés dans les couloirs d'un service de chirurgie, ils s'étaient plu et avaient convolé en justes noces. Or il s'agissait de deux sujets de sexe féminin (caryotype 46 XX) porteurs d'ovaires et d'utérus, atteints de PSHF par hyperplasie surrénale congénitale de type semblable : leurs dosages hormonaux, caractéristiques, fournissaient aux âges respectifs de 45 et 46 ans et par un curieux hasard, des chiffres à peu près identiques. A ces deux conjoints unis par les liens d'un mariage légal et capables d'avoir des rapports sexuels approximativement satisfaisants encore

5. Les différentes variétés cliniques et biologiques d'hyperplasie surrénale congénitale. — Le PSHF peut être *isolé* ou associé :

- soit à une *hypertension artérielle* discrète (un chiffre supérieur à 10 est déjà pathologique chez le jeune enfant), bien tolérée mais persistante ;
- soit à une *déperdition de sel* par les urines (syndrome de Debré-Fibiger), qui se manifeste généralement dans les premières semaines de la vie, mais peut demeurer latente et ne se démasquer que plus tard à l'occasion d'une infection intercurrente, par une insuffisance surrénale aiguë : inappétence, vomissements, diarrhée, déshydratation rapide, et — en l'absence d'un traitement énergique institué d'urgence (perfusions massives de sérum riche en chlorure de sodium, injections de cortisone à forte dose et de désoxycorticostérone) — menace d'un collapsus mortel.

L'immense majorité des hyperplasies surrénales congénitales est due à un *déficit de 21 hydroxylase* (1).

Ce déficit s'accompagne de perte de sel dans un tiers des cas (et bien davantage si l'on tient compte des formes latentes). Lorsque le bloc est complet, la carence en aldostérone explique aisément la fuite de sodium. Lorsqu'il n'est que partiel et respecte la chaîne des minéralocorticoïdes, la fuite de sodium pourrait être imputée au seul excès de 17 OH progestérone, précurseur du cortisol, et, au bout d'un an, s'atténuer spontanément du fait d'une hyperproduction compensatrice d'aldostérone.

Le blocage de la 21 hydroxylation détermine une augmentation considérable des 17 cétostéroïdes urinaires (2 à 5 mg par jour avant 2 ans, 6 à 15 mg entre 2 et 5 ans, 30 à 50 mg et davantage après 12 ans), une prégnanetriolurie de plusieurs, sinon plusieurs dizaines de milligrammes, un taux élevé de

qu'évidemment inféconds, il eut été malséant de révéler l'erreur du registre d'état civil (GILBERT-DREYFUS, J. SEBAOUN et G. SCHAISSON, *Presse Méd.*, 1966, 74, n° 55).

(1) Se rapporter au tableau II, p. 18.

testostérone plasmatique — toutes anomalies qu'amplifie l'injection d'ACTH (cortico-stimuline), que freine au contraire l'administration de dexaméthasone (dérivé synthétique de la cortisone).

Dix fois moins fréquent, le *déficit de 11 bêta hydroxylase* (1) entraîne un syndrome de virilisation moins accusé, sans jamais perte de sel, une augmentation modérée des 17 cétostéroïdes urinaires et une excrétion minime de prégnanetriol, mais par contre un excès de tétra hydro S (d'où augmentation des 17 OH corticoïdes) et surtout une *hypertension artérielle*, due à un excès de DOC — le barrage affectant simultanément la chaîne du cortisol et celle de l'aldostérone —, et qu'efface le traitement cortisolique.

Exceptionnellement enfin il s'agit d'un *déficit de 3 bêta-ol-déshydrogénase* (Bongiovanni) avec virilisation atténuée mais perte de sel constante et sévère, car la voie de synthèse des minéralo-corticoïdes est entièrement coupée au même titre que celle du cortisol, et que seule reste ouverte celle de la DHA (d'où augmentation des 17 cétostéroïdes, et effondrement des 17 OH corticoïdes) (1).

Les autres variétés de trouble enzymatique qui peuvent être à l'origine d'une hyperplasie surrénale n'entraînent pas d'hyperandrogénie, et, par conséquent, pas de PSHF.

6. Pronostic et traitement des PSHF par hyperplasie surrénale. — Le pronostic de ces PSHF s'est trouvé révolutionné grâce à Wilkins par l'emploi des corticoïdes (les préférences vont actuellement à l'hydrocortisone) qui, freinant la sécrétion d'ACTH, mettent les surrénales au repos et tarissent ainsi la source pathologique d'androgènes.

Les résultats sur la croissance sont d'autant plus brillants que le traitement aura été appliqué plus tôt : parfaits s'il a pu l'être dans les 6 à 10 premiers mois, encore excellents s'il l'a été avant l'âge de 3 ans ; mais, instauré plus tard, lorsque l'organisme

(1) Se rapporter au tableau II, p. 18.

a été trop longtemps imprégné d'androgènes, il est incapable de pallier la soudure prématurée des cartilages de conjugaison et l'hypotrophie staturale qui en résulte. Les doses quotidiennes d'hydrocortisone à administrer sont de l'ordre de grandeur de 20 mg chez le nourrisson, de 25 à 40 mg chez l'enfant, de 50 mg à l'âge pubertaire ; toutefois elles varient quelque peu d'un cas à l'autre, et, dans un cas donné, au cours des années. On se propose en effet de neutraliser l'hyperandrogénie (on doit ramener la prégnanetriolurie au-dessous d'un demi-milligramme et les 17 cétostéroïdes à leur chiffre normal, soit moins de 3 mg jusqu'à 8 ans, moins de 8 mg à 14 ans), mais d'éviter en même temps de fournir un excès de cortisol qui ralentirait également la croissance en empêchant la STH (hormone de croissance) de manifester son action sur les récepteurs osseux.

En revanche, les effets sur la fonction génitale se montrent toujours favorables ; certes la pilosité, si elle est déjà considérable, ne régressera pas ; mais la puberté va s'installer à coup sûr : développement des seins et des ovaires, apparition d'ovulations et de règles avec grossesses ultérieures possibles.

Il ne restera plus qu'à demander au chirurgien l'amputation d'un clitoris péniforme et la réfection du vagin — et au psychothérapeute de faire prendre à la patiente conscience de sa féminité.

J'estime en effet que, même déclarée garçon et élevée comme tel, une fille atteinte de PSH par hyperplasie surrénale doit, sitôt le diagnostic porté, être « renaturalisée » fille, quel que soit le choc moral que lui crée la révélation de son véritable sexe, car ses organes génitaux sont intacts et que le traitement va lui permettre de mener une vie normale d'épouse et de mère de famille.

Que de chemin parcouru en vingt ans, lorsqu'on se remémore le sort de ces malheureuses, naguère irréductiblement malformées, hirsutes, presque naines et quelque peu rédhibitoires !

III. — Hermaphrodisme (H)

1. **Définition.** — L'hermaphrodite vrai est un sujet qui possède à la fois une gonade masculine et une gonade féminine, ou des gonades mixtes dont la bivalence sexuelle se reflète sur l'ensemble des voies génitales. Cette définition exclut la bisexualité purement histologique des gonades malformées et immatures, dans lesquelles voisinent des éléments testiculaires et des éléments ovariens non fonctionnels ; elle réduit à quelque 250 le nombre des cas mondiaux recensés, dont seuls 70 parmi les plus récents comportent une étude génétique précise.

2. **Organes génitaux externes.** — Toutes les combinaisons sont possibles, tant en ce qui concerne l'organe clitorido-pénien et les formations labio-scrotales, que les dimensions et le lieu d'ouverture du vagin, et que la conformation de l'urètre (longueur, position du méat, mode de raccord avec les voies génitales), ainsi qu'en témoigne la classification de Guinet et Putelat :

Type I. — Aspect franchement *féminin* en dépit de l'hyper-trophie clitoridienne. Ouverture au périnée d'un orifice vulvaire avec abouchement séparé d'un canal urétral et d'un vagin.

Type II. — *Orientation féminine.* Clitoris péniforme avec hypospadias postérieur. Bourrelets labio-scrotaux en imposant pour des grandes lèvres partiellement coalescentes. Cavité vaginale sinusienne.

Type III. — *Orientation masculine.* Verge courte, mince et incurvée avec hypospadias balanique ou pénien. Bourrelets labio-scrotaux se présentant comme des bourses mal soudées

(scrotum bifide), volontiers asymétriques et déshabitées, au moins d'un côté.

Type IV. — Aspect franchement *masculin* (scrotum, phallus canalisé par l'urètre jusqu'à l'extrémité du gland), n'était l'existence d'un vagin débouchant haut dans la voie urinaire.

Dans l'ensemble il y a prépondérance nette des *structures mâles*, et les *trois quarts* des hermaphrodites sont déclarés garçons à la naissance.

En effet 55 % des observations réalisent le type III et 15 % le type IV, cependant que les types I et II se partagent équitablement les 30 % de cas restants.

3. Gonades et gonophores internes. — On dit d'un H qu'il est *alterne* ou *alternant* lorsqu'il a pour substratum d'un côté un ovaire et de l'autre un testicule authentiques :

- qu'il est *bilatéral* lorsque les deux gonades sont mixtes (ovotestis) ;
- qu'il est *unilatéral* lorsque, avec un ovotestis, coïncide soit un ovaire, soit un testicule, soit une gonade mal différenciée.

I. H alternant (33 % des H). — L'ovaire, dont la maturation est en général plus complète que celle du testicule, marque une nette prédilection pour la gauche. Le développement des gonophores internes est *asymétrique* et déterminé par la nature de la glande correspondante : on découvre constamment un utérus ou un demi-utérus.

Dans cette variété, les organes génitaux externes sont dans la majorité des cas à orientation masculine sinon masculins, beaucoup plus rarement à orientation féminine.

II. H bilatéral (20 % des H). — Quelles que soient la contexture (gonade bilobée, tissus ovarien et testiculaire concentriquement disposés, ou intriqués en puzzle) et la situation des ovotestis (dans le pelvis plus souvent que dans les aines ou le scrotum) — situation symétrique dans la règle, parfois

asymétrique avec même éventuellement dissociation topographique des éléments ovariens et testiculaires —, les gonophores internes sont toujours de type féminin (trompes, utérus), quoique un canal déférent puisse y figurer de surcroît.

Trois fois sur quatre, les organes génitaux externes sont plus ou moins nettement *masculinisés*.

III. *H unilatéral avec ovaire* (33 % des H). — Le siège de l'ovotestis est tantôt pelvien, tantôt inguino-scrotal, celui de l'ovaire toujours pelvien, et les gonophores internes sont toujours de type *féminin*.

Contrairement aux autres variétés d'H, les organes génitaux externes accusent ici un déplacement sensible vers la *féménisation*.

IV. *H unilatéral avec testicule* (11 % des H). — L'ovotestis siège généralement dans la cavité pelvienne, le testicule constamment dans le scrotum. Les gonophores internes sont *mixtes* et panachés.

Les organes génitaux externes, quoique possiblement orientés dans le sens féminin, se rapprochent le plus communément du type *masculin*.

V. Enfin, dans les *H unilatéraux avec gonade mal différenciée* (3 % des H), prédomine un aspect à orientation masculine des organes génitaux externes.

On est frappé de voir que (contrastant avec des gonophores internes de type féminin ou mixtes), et sauf dans l'H unilatéral avec ovaire, les organes génitaux externes sont presque constamment masculinisés, et cela aussi bien dans l'H bilatéral que dans l'H alternant et l'H unilatéral avec testicule.

4. *Puberté*. — Elle a toujours lieu, et toujours sur un mode *féminin* : huit fois sur dix les glandes mammaires se développent, ainsi que l'utérus ; une

fois sur deux s'installent des menstruations (qui pourront se présenter comme des hémorragies urinaires), ou, très fréquemment, à défaut de règles, des phénomènes cycliques pseudo-menstruels.

L'existence d'une hernie inguinale peut amener le chirurgien à découvrir, dans le sac herniaire, à côté d'une anse intestinale, une gonade ou un segment de gonophore.

La pilosité et la morphologie corporelles (répartition de la graisse, largeur du bassin par rapport aux épaules), sont celles d'une femme ; toutefois l'influence androgénique se fait sentir au niveau de l'organe clitorido-pénien et du larynx, d'où la tonalité masculine de la voix ; elle permet l'édification d'une prostate et favorise la pousse de quelques poils sur le visage.

Le comportement psychologique est déterminé par le sexe légal, assigné à la naissance et dans lequel l'enfant a été élevé.

Les *dosages hormonaux*, non influencés par la variété d'H en cause, n'apportent guère de renseignements : le taux des gonadotrophines urinaires est normal ou augmenté, celui des 17 cétostéroïdes normal ou un peu bas ; les œstrogènes et le prégnandiol sont souvent sujets à des variations cycliques.

5. Caryotype. — L'étude analytique du caryotype des hermaphrodites nous ménage plus de surprises et de déceptions qu'elle ne nous fournit d'éclaircissements et d'explications.

A) Certes ne devions-nous pas nous attendre à ce que tous les hermaphrodites aient un caryotype identique et spécifique de leur bigonadisme, puisque le test de Barr se montre soit positif (7 fois environ sur 10), soit négatif. Et de fait, le polymorphisme des caryotypes est extrême, tantôt *homogènes* et tantôt *hétérogènes* (mosaïques).

B) On aurait toutefois pu penser que tous les caryotypes allaient être marqués du sceau de la pathologie. Il n'en est rien. Les caryotypes *homogènes* sont des *caryotypes féminins ou masculins* strictement normaux, et les mosaïques n'offrent, hormis la présence obligatoire d'un gonosome Y, aucun caractère particulier.

C) Le test de Barr se révélant beaucoup plus souvent positif dans les H unilatéraux avec ovaire et les H bilatéraux que dans les formes alternes et les formes unilatérales avec testicule, on espérait trouver une concordance entre la variété anatomoclinique de l'H et son caryotype. Au vrai, cette concordance se réduit à une « certaine » corrélation, dont de trop nombreuses exceptions entachent la rigueur.

Si l'on met à part le gonosogramme XY-XX qui, seul, correspond à une bisexualité gonosomiale — pour ne tenir compte que des mosaïques véritables (XY-XO, XXY-XX, XXYY-XX, XXY-XX-XY, XXY-XX-XXYYY) —, si, d'autre part, on veut bien admettre que toute mosaïque comportant un Y possède une signification génétique masculine, on constate que le sexe chromosomial des hermaphrodites est *féminin dans environ 60 % des cas, et tout ou partie masculin dans les 40 % restants.*

Le gonosogramme féminin XX, qui est de règle lorsque le phénotype est lui-même féminin, prédomine dans toutes les variétés d'H (y compris l'H unilatéral avec testicule), sauf dans les H alternants où, minoritaire, il n'est cependant pas exceptionnel.

Un gonosogramme masculin XY est essentiellement le fait des H alternants (qui couvrent à eux seuls les trois quarts des gonosogrammes XY), mais se voit également dans l'H bilatéral et dans les H unilatéraux, aussi bien d'ailleurs lorsqu'à l'ovotestis s'associe un ovaire qu'un testicule.

La répartition des mosaïques se rapproche beaucoup de

celle du gonosogramme XY, les H alternants occupant la première place, loin devant l'H bilatéral qui vient en deuxième ligne, et les H unilatéraux.

Les conclusions qui se dégagent de ces investigations caryotypiques peuvent être schématisées de la façon suivante :

Dans l'*H unilatéral avec ovaire* : 80 % de caryotypes féminins et 20 % seulement de caryotypes 46 XY et de mosaïques (en nombre sensiblement égal).

Dans l'*H bilatéral* : 70 % de caryotypes féminins 46 XX et, sur les 30 % restants, quatre fois plus de mosaïques que de caryotypes 46 XY.

Dans l'*H unilatéral avec testicule* : plus de 60 % de caryotypes féminins 46 XX, et, dans les quelque 40 % restants, deux caryotypes 46 XY pour une mosaïque.

C'est seulement dans l'*H alternant* que la proportion se trouve inversée : 25 % de caryotypes féminins 46 XX contre 75 % de caryotypes comportant un Y (et qui sont un peu plus souvent des 46 XY que des mosaïques).

Cette répartition « orientée », mais nullement décisive, ne permet pas de résoudre le mystérieux problème pathogénique que soulèvent les hermaphrodismes, où les différentes composantes sexuelles réalisent si volontiers cette séquence paradoxale : *caryotype féminin, sexe assigné masculin, gonophores internes féminins, organes génitaux externes masculins, puberté féminine...*

6. Mécanisme. — Si nous connaissons assez bien le mécanisme de la différenciation sexuelle normale, le processus qui commande au déterminisme anormal des gonades hermaphrodites demeure inélucidé ; il n'est d'ailleurs certainement pas univoque : il n'y a pas un, mais *des* hermaphrodismes.

Leur dénominateur commun réside dans l'incapacité où se trouve chacune des portions de la gonade de s'imposer définitivement — en infraction aux lois fondamentales de l'espèce qui exigent, pour chaque individu, le développement exclusif soit d'une médullaire (qui constituera un testicule), soit d'une corticale (qui constituera un ovaire), en fonction de son sexe génétique XY ou XX.

On insiste actuellement sur la fréquence des mosaïques ; mais ces *mosaïques ne sauraient être tenues pour responsables d'un H*. On en observe en effet de semblables dans la maladie de Klinefelter, où les deux gonades sont indubitablement des testicules ; elles doivent, par conséquent, être considérées comme un phénomène secondaire survenant chez un œuf taré et déjà promis à l'H.

Les causes déterminantes d'un H, ne peuvent résider que :

- dans une anomalie de la fécondation ;
- dans une altération chromosomiale occulte d'un des gamètes parentaux ;
- ou bien dans une non-réponse à ses commandes génétiques d'une gonade embryonnaire encore indifférenciée.

A) Une *anomalie de la fécondation* n'est à envisager qu'en cas de gonosogramme XX-XY, qui n'a pas la signification des mosaïques habituelles (lesquelles traduisent, rappelons-le, un faux pas au cours des premières divisions de l'œuf fécondé). La théorie de J. de Grouchy est fort ingénieuse, qui impute une telle bisexualité caryotypique (d'ailleurs rarissime, puisque l'on n'en compte que quatre observations) à la double fécondation d'un ovule à deux noyaux par deux spermatozoïdes. Cette forme « idéale » d'H témoignerait de la fusion de

deux individus de sexe différent en un seul, réalisant en quelque sorte le négatif des frères ou des sœurs monozygotes qui doivent leur autonomie à la séparation accidentelle d'un seul et même individu en deux individus jumeaux. Toutefois on pourrait penser qu'ici l'H serait obligatoirement alterne (un ovaire et un testicule) ou bilatéral (deux ovotestis) ; malheureusement il n'en est rien, et, dans deux observations sur quatre, il s'agissait d'un H unilatéral avec ovaire...

B) Mais comment expliquer l'H lorsque, comme dans la plupart des cas, le caryotype est un caryotype féminin normal 46 XX ou masculin normal 46 XY ?

Dans la première éventualité, la gonade ambivalente doit être considérée comme un ovaire, que l'incapacité de la portion gonadique corticale à bloquer le développement médullaire, a masculinisé ; dans la deuxième, comme un testicule en voie de féminisation, du fait que la portion gonadique médullaire a été incapable d'empêcher le développement des structures corticales.

La plupart des auteurs considèrent que la responsabilité d'un H incombe aux *gènes de différenciation sexuelle* portés par le chromosome X (commun à la femme et à l'homme), ou aux *facteurs d'induction* attachés au deuxième X et à l'Y (1), — autrement dit que l'H résulte d'un *malfonctionnement des commandes génétiques de la gonade*.

Chez les hermaphrodites à gonosogramme XY, ou bien les gènes de différenciation féminine de l'X commun échapperaient au pouvoir répresseur de l'Y, ou bien ce sont les facteurs d'induction masculine attachés à l'Y qui seraient absents ou inhibés, laissant le champ libre aux gènes féminisants de l'X.

L'hermaphrodisme à formule XX serait, à l'inverse, la conséquence d'une inactivation des gènes de différenciation

(1) Se référer à la p. 13.

féminine de l'X commun, ou bien de l'abdication de leurs facteurs d'induction attachés au deuxième X.

On a également suspecté la disparition d'un Y initialement présent, avec transfert de son matériel génique sur un autre chromosome, — la présence d'un deuxième X apparaissant alors comme le témoin résiduel d'une mosaïque XXY.

Mais si, des nombreuses théories échafaudées, aucune n'a échappé à la critique et réussi à s'imposer, la prépondérance numérique des gonosogrammes XX semble démontrer que les facteurs de masculinisation l'emportent en puissance sur les facteurs de féminisation, et que, de ce fait, l'ovaire est plus enclin à se masculiniser que le testicule à se féminiser.

C) Cependant, le déséquilibre cortico-médullaire, qui constitue le substratum de tout H à caryotype normal, pourrait s'expliquer autrement : non point par un dérèglement des commandes génétiques, mais par un *refus de la gonade de répondre à ses commandes*. N'oublions pas que la gonade est dotée à l'origine d'une potentialité bisexuelle — bipotentialité qu'elle perdra au profit d'une monosexualisation imposée par son armature gonosomiale. Rien n'empêche de supposer que la gonade embryonnaire est susceptible de « débrayer », et, échappant à tout contrôle, de ne pas tenir compte des ordres reçus ; dès lors qu'elle s'est autonomisée, elle va persévérer dans sa bisexualité originelle et se développer selon un mode ambivalent, quel que soit son sexe génétique.

Généralement rejeté par les généticiens, ce concept, qui ne repose effectivement que sur des bases fragiles, paraît cependant digne d'être pris en considération. « L'imagination n'est-elle pas, selon Einstein, plus importante que la connaissance ? »

Il n'en demeure pas moins que les H sont loin d'avoir livré tous leurs secrets.

7. **Conduite à tenir.** — Le médecin est libre d'opter pour le sexe de son choix — celui qu'il estime le plus approprié —, puisque l'hermaphrodite est un être bisexué, possédant du tissu testiculaire et du tissu ovarien tous deux fonctionnels, et qu'au demeurant, il est voué à la stérilité : il ne s'agira donc jamais ici de mutilation castratrice mais de tentatives de normalisation.

A) Si, sur l'aspect de ses organes génitaux externes, le nouveau-né a été *déclaré fille*, nulle hésitation n'est permise : il doit rester fille, et, le moment venu, on pratiquera l'exérèse de la portion testiculaire de son (ou de ses ovotestis), pour empêcher que sa puberté ne s'entache de stigmates de virilisme.

B) Il n'en va pas de même si l'hermaphrodite a été, comme il est habituel, *déclaré garçon*. On s'efforcera de le masculiniser au maximum par la chirurgie (ablation de l'ovaire ou de la portion ovarienne d'un ovotestis uni ou bilatéral ; allongement du phallus, confection d'un urètre pénien, suture des bourses mal fusionnées) et par une androgénothérapie de soutien ; ainsi lui évitera-t-on le drame moral que constituerait, à la puberté, le développement des seins et l'apparition des règles.

Toutefois lorsque l'organe pénien apparaît trop misérable pour laisser espérer qu'il puisse jamais servir à la copulation, si l'enfant est encore très jeune on n'éprouvera aucun scrupule à le transformer en fille. Mais s'il s'agit d'un grand enfant, élevé en garçon et se considérant comme tel, la majorité des auteurs, redoutant le traumatisme psychologique déclenché à coup sûr par la révélation de la réalité et la décision d'un changement de sexe — choc d'autant plus violent que le sujet est

plus âgé —, s'efforcent de tirer le meilleur parti possible du faible potentiel masculin, et de faire de l'ambigu un futur homme, ou pour mieux dire, un sujet de conformation masculine. Il me paraît plus sage d'expliquer à un tel hermaphrodite, avec toute la prudence et tout le doigté requis, qu'il ne sera jamais un mâle normal, qu'il est appelé à se pubériser sur le mode féminin, et que la solution la plus raisonnable réside dans la révision de son état civil, la réfection plastique de son périnée (rabotage de l'organe clitorido-pénien, constitution d'un vagin artificiel), la suppression chirurgicale de tout ce qu'il possède de tissu testiculaire, et l'institution d'une œstrogénothérapie intensive.

Il va sans dire qu'il ne s'agit là que de directives générales, car nul n'oserait édicter de règle absolue, chaque cas se présentant en définitive comme un cas d'espèce.

IV. — Pseudo-hermaphrodisme masculin (PSHM)

On a vu que l'hermaphrodisme vrai intéresse la totalité de l'appareil génital, et que le pseudo-hermaphrodisme féminin (qui n'est jamais d'origine ovarienne) est toujours un pseudo-hermaphrodisme exclusivement externe.

1. Le pseudo-hermaphrodisme masculin — état dans lequel, en harmonie avec un *caryotype* 46 XY, il existe *deux testicules différenciés* contrastant avec une *féminisation* plus ou moins marquée des voies génitales — peut être soit exclusivement externe, soit exclusivement interne, soit mixte (à la fois externe et interne). Et cela s'explique aisément, car (hormis le testicule féminisant qui témoigne non pas d'un vice sécrétoire mais d'un défaut de

réceptivité de l'organisme à l'hormone mâle), les PSHM sont, dans la quasi-totalité des cas, d'*origine testiculaire*, et que le testicule embryonnaire élabore selon toute vraisemblance *deux principes* distincts : tout d'abord un principe antimullérien qui interdit l'édification de tout gonopore interne féminin, et, dans un deuxième temps, un principe virilisant (la testostérone) qui assure le développement de l'appareil wolffien puis la masculinisation du sinus urogénital. Chacun de ces principes peut, indépendamment l'un de l'autre, faire défaut ou être fabriqué de façon insuffisante :

A) Une carence isolée en principe antimullérien donne lieu à un PSHM exclusivement *interne*, où les gonopores internes sont de structure féminine, mais, les testicules ayant atteint le fond du scrotum, les organes génitaux externes parfaitement masculins. Ce divorce, pour être prononcé, exige un déficit de principe antimullérien et est favorisé par un retard dans le déclenchement de la sécrétion virilisante ; en effet, la différenciation gonophorique s'effectuant selon un calendrier précis, et le temps perdu ne se rattrapant pas, lorsque, même produite en quantité normale, la testostérone entre en lice, la place se trouve déjà occupée par un utérus et des trompes !

B) Si le principe antimullérien a été élaboré comme il se doit, mais que la sécrétion de testostérone se montre insuffisante ou éphémère, c'est-à-dire trop tôt tarie, le PSHM sera exclusivement *externe*, avec une ambiguïté proportionnelle au déficit testostéronique ; quant aux gonopores internes, incapables certes de s'épanouir correctement, ils n'en sont pas moins de type masculin, puisque, le développement des structures mullériennes ayant subi un blocage intégral, ils proviennent des seules structures wolffiennes. De surcroît, le testicule fœtal, qui est « automobile », se trouve, en raison de son hypoactivité fonctionnelle, inapte à effectuer une migration complète.

C) Enfin, une insuffisance sécrétoire qui frappe les deux fonctions du testicule se traduit par un PSHM *mixte*, à la fois interne et externe, toutes les combinaisons étant possibles selon l'importance relative de chaque déficit et l'éventualité de décalages chronologiques.

TABEAU IV. — Pseudo-hermaphroditisme masculin externe

	<i>Pénis</i>	<i>Bourses</i>	<i>Orifice uro-génital</i>	<i>Prostate</i>
<i>Type I :</i> périnée à orientation masculine (1).	Verge courte ou mince et incurvée, avec gland normal mais prépuce incomplet.	Bourses soudées mais peu saillantes et vides, ou imparfaitement soudées.	Orifice unique (urétral) et hypospadias intermédiaire ou postérieur. Voies génitales ouvertes dans l'urètre.	Hypotrophique.
<i>Type II :</i> périnée ambigu.	Organe péno-clitoridien avec hémi-prépuce dorsal et parfois gouttière ventrale.	Bourrelets labio-scrotaux partiellement fusionnés et circonscrivant la terminaison des voies urogénitales.	— <i>exceptionnellement</i> : unique ; — <i>en général</i> : fente allongée ou simple dépression ménageant deux orifices : celui d'un urètre court et celui plus large d'un cul-de-sac génital (vagin rudimentaire) ; — <i>parfois</i> : poche vaginale ouverte directement au périnée entre l'anus et le méat urinaire (en hypospadias postérieur).	Atrophique.
<i>Type III :</i> périnée à orientation féminine (2).	Clitoris péniforme (Mégacclitoris).	Déhiscentes (Grandes lèvres)	Vestibule vulvaire en entonnoir dans lequel débouchent séparément le canal urétral et une cavité vaginale peu importante mais bien individualisée.	Absente.

(1) Lorsque la masculinisation, plus poussée, ne laisse aucun doute sur le sexe, on ne saurait parler de PSHM externe, même s'il existe un hypospadias balanique ou une cryptorchidie.

(2) Des organes génitaux externes parfaitement féminins, sans aucune hypertrophie clitoridienne, sont le propre du Testicule féminisant.

2. Variétés topographiques du PSH masculin. —

A) *PSHM externe*. — Il offre des aspects très comparables à ceux des pseudo-hermaphrodismes féminins.

Remarquons toutefois que, s'agissant de pseudo-hermaphrodisme, on ne saurait chez un garçon parler de type masculin — et que seul le testicule féminisant (que nous étudierons à part) réalise un phénotype féminin parfait sans la moindre hypertrophie du clitoris.

Le tableau IV explicite, mieux qu'une fastidieuse description, les différents types schématiques de *PSHM externe*.

Dans le *PSHM externe pur*, où, par définition, le principe antimullérien est normalement élaboré, les gonophores *internes* sont masculins, sans la moindre touche de féminisation ; mais, en raison de l'hyposécrétion testostéronique, ils demeurent grêles et incomplètement développés, tandis que les testicules restent le plus souvent en position haute, inguinale sinon pelvienne.

B) *PSHM interne*. — On doit réserver le qualificatif d'interne à un PSH où les organes génitaux externes sont strictement normaux (verge de dimension convenable, méat urinaire et testicules en place), et où l'anomalie porte en exclusivité sur les organes génitaux internes.

Dans les formes extrêmes on trouve, en pleine cavité pelvienne et ayant résisté à toute attraction vers le périnée, deux trompes et un utérus au complet, avec ses cornes, son corps et son col, dépourvu toutefois de débouché à l'extérieur. Quant aux gonophores masculins, sauf la prostate qui est toujours bien développée, ils peuvent être partiellement absents ou ne subsister que sous forme de reliquats wolffiens ; mais il arrive aussi que paral-

lèlement à un appareil génital femelle, un appareil génital mâle se soit édifié dans sa totalité (épididymes, canaux déférents et vésicules séminales).

On comprend sans peine qu'ainsi défini, un PSHM passe presque fatalement inaperçu, non seulement dans la première enfance mais jusqu'à un âge avancé.

Au vrai, la plupart des PSHM internes se teintent de discrètes anomalies des organes génitaux externes — de sorte que toutes les transitions s'observent entre PSHM internes et PSHM mixtes.

C) *PSHM mixte.* — a) L'aspect du périnée est tantôt à orientation masculine, tantôt à orientation féminine, exactement comme dans les PSHM externes (voir tableau IV) ; mais la masculinisation peut en être, ici, plus poussée, et les anomalies se résumer en : un hypospadias pénien, une cryptorchidie uni- ou bilatérale (le testicule ectopique possédant une fâcheuse tendance à se cancériser), une hernie inguinale ou inguino-scrotale dont la cure révèle au chirurgien la présence d'un utérus ou d'un demi-utérus et d'une ou deux trompes ayant glissé à l'intérieur du sac (syndrome de la hernie inguinale de l'utérus), ou, pour le moins, d'ébauches myométriales et tubaires, escortées ou non d'un testicule.

b) Les *gonophores internes* sont toujours faits de la juxtaposition d'éléments mâles et d'éléments femelles en proportion variable, à un stade de développement variable et selon une topographie variable ; d'où un aspect bigarré, dissemblable d'un cas à l'autre, et qui déjoue toute tentative de systématisation.

On notera cependant qu'un déficit qualitatif ou quantitativement inégal des deux testicules entraîne un PSHM avec gonophores internes asymétriques, à orientation féminine d'un côté et mas-

culine de l'autre, les testicules se trouvant eux-mêmes bloqués à des stations différentes de leur périple migratoire.

En tout état de cause, il n'existe en matière de PSHM mixte aucun parallélisme entre le degré de féminisation des gonophores internes et celui des organes génitaux externes.

3. Variétés étio-pathogéniques des PSH masculins.

— A) *PSHM partie prenante d'un syndrome malformatif.* — Le syndrome malformatif, intéressant les voies urinaires, la face, l'œil (rétinite pigmentaire), les oreilles, le crâne (microcéphalie), la mâchoire, les os longs, les mains, les doigts (soudés ou surnuméraires), les phanères, les muscles, le cœur, les intestins..., peut s'accompagner de retard intellectuel, débilité mentale, gaucherie, cécité ou surdité, ainsi que l'hypotrophie staturale, d'hypotonie musculaire, d'obésité, de tendance au diabète...

Ces anomalies, dont la liste est longue, réalisent, en se groupant de la façon la plus diverse, de véritables « musées pathologiques » qui portent les noms de Prader-Willi, Weinstein, Laurence-Moon-Bardet-Biedl, Smith-Lemli-Opitz, Ellis Van Creveld, Prune-Belly, etc.

Dans certains de ces syndromes malformatifs les organes génitaux externes sont véritablement ambigus, tandis que, tant du point de vue fonctionnel qu'anatomique, les testicules demeurent normaux : le PSHM est alors d'essence purement *tératologique*.

Dans d'autres — notamment la dysplasie olfacto-génitale de de Morsier où l'anosmie résulte d'un arrêt du développement embryonnaire du centre cérébral de l'odorat —, il existe bien un hypogonadisme hypogonadotrophique, qui se traduit chez l'enfant par une exigüité des organes génitaux avec ou sans cryptorchidie, et chez l'adolescent par une puberté incomplète conduisant à l'eunuchoïdisme, mais non par un PSHM à proprement parler (dans les cas où il est fait mention

d'une gynécomastie, il semble bien que celle-ci ait été consécutive à une thérapeutique hormonale).

B) *PSHM dysgénétique*. — Parmi les dysgénésies gonadiques, qui feront l'objet d'un chapitre autonome, il est des malfaçons structurelles du testicule qui sont factrices d'authentiques PSHM, tels les « testicules rudimentaires » et certaines « dysgénésies testiculaires unilatérales ou asymétriques ».

C) *PSHM par déficit enzymatique*. — Selon la nature du déficit enzymatique, la chaîne de synthèse de la testostérone peut être coupée isolément, ou conjointement à celle des hormones surrénaliennes, le PSHM marchant alors de pair avec une hyperplasie surrénale congénitale (1).

a) *Déficit de C 21-desmolase* (Prader et Gutner). — Le blocage est si haut situé (entre cholestérol et delta 5 prégnénone (2) qu'il intéresse toutes les chaînes de synthèse stéroïdienne : d'où la constitution d'une énorme hyperplasie surrénale lipoïde cérébriforme.

Contrairement aux gonophores internes, les organes génitaux externes sont de type nettement féminin, malgré la présence de testicules dans les aines. Mais la scène est dominée par une insuffisance surrénale majeure avec perte de sel et issue fatale à brève échéance.

b) *Déficit de 17 alpha hydroxylase* (Biglieri). — Le blocage se situe en amont des 17 OH prégnénone et progestérone (2), entravant la synthèse de la testostérone et du cortisol, respectant celle des minéralo-corticoïdes (dont l'hypersécrétion réactionnelle entraîne hypertension artérielle et hypokaliémie).

Dans le seul cas masculin connu de cette enzymopathie, le pénis réduit, l'hypospadias postérieur, le scrotum bifide, le vagin rudimentaire, les organes génitaux internes masculins mais incomplètement développés, s'accompagnaient d'un effon-

(1) Les enzymes déficientes ne sont évidemment pas les mêmes que dans les PSH féminins (puisque ceux-ci témoignent d'une hyper-, au lieu d'une hypoandrogénie) à l'exception du syndrome de Bongiovanni, commun aux deux sexes, et qui s'accompagne d'une androgénie excessive pour un embryon femelle mais insuffisante pour un embryon mâle.

(2) Se rapporter au tableau II, p. 18.

drement des 17 cétostéroïdes, des 17 OH corticoïdes urinaires et de la testostérone plasmatique.

c) *Déficit de 3 bêta ol-déshydrogénase* (Bongiovanni). — Il affecte dans sa forme complète la synthèse de l'aldostérone et du cortisol et coupe la voie entre DHA (dont la sécrétion respectée explique l'élévation des 17 cétostéroïdes) et delta 4 androsténedione (d'où effondrement de la testostérone plasmatique) (1).

L'insuffisance surrénale est complète et sévère, mais l'ambiguïté sexuelle reste discrète, pouvant même se résumer en un hypospadias.

Si le déficit enzymatique n'affecte que le testicule (Green), à l'exclusion des surrénales, tout se borne à une féminisation des organes génitaux externes, le pseudo-hermaphrodisme étant reconnu seulement à la puberté qui s'effectue sur le mode masculin.

d) *Déficit de 17 desmolase*. — Blocage en aval des 17 OH prégnénolone et progestérone (1). PSH masculin isolé, sans aucune perturbation de l'hormonogénèse surrénalienne.

e) *Déficit de 17 bêta ol-déshydrogénase*. — Là encore l'atteinte testiculaire est isolée, le trouble enzymatique empêchant exclusivement le passage de l'androsténedione à la testostérone (1). Dans la seule observation démonstrative, due à Saez, le phénotype était féminin avec vagin étroit et court, mais les organes génitaux internes conformes au sexe réel. Et c'est à la puberté que se développèrent l'hypertrophie du clitoris et une pilosité à topographie masculine, en même temps qu'une gynécomastie.

Dans tous les PSH masculins par déficit enzymatique où une enquête génétique a pu être menée, il a été établi que leur transmission s'effectuait sur un mode autosomique récessif.

Existe-t-il des PSH masculins par *hyperœstrogénie* (élaboration excessive d'hormone féminisante) surrénalienne congénitale ? Nous en avons émis l'hypothèse il y a quinze ans, avec nos collaborateurs Mamou, Sebaoun et Belaisch, à propos de deux observations personnelles. Soulevée depuis par d'autres endocrinologues, elle n'a cependant, quoique plausible, jamais reçu confirmation.

(1) Se rapporter au tableau II, p. 18.

D) *PSHM de mécanisme inconnu*. — On ne peut ni affirmer, car elle n'est pas la seule envisageable, ni infirmer l'origine enzymatique (non précisée) de certains PSHM familiaux ou individuels.

E) *PSHM familiaux*. — Ils possèdent deux caractères communs : leur transmission par une mère bien constituée (selon un mode qui pourrait être autosomique dominant, ou bien récessif lié au chromosome X), et leur topographie *exclusivement externe* (les gonophores internes, issus du seul système wolffien, ne contenant jamais aucun élément féminin). Il n'existe guère plus d'une demi-douzaine de familles correctement étudiées. On s'accorde à grouper ces formes familiales sous le nom de *syndrome de Reifenstein*, stigmatisé par un hypospadias généralement postérieur, une fusion incomplète des bourrelets génitaux et une cryptorchidie habituelle quoique non constante. Chez l'immense majorité des enfants touchés par la maladie le phénotype est orienté dans le sens masculin, de sorte qu'on les déclare garçons à la naissance. C'est également dans le sens masculin qu'à la puberté s'oriente la libido et se manifeste l'activité sexuelle ; mais la verge reste de taille insuffisante, tandis que l'hypoandrisme flagrant (pilosité féminine et morphotype eunuchoïde) se double d'une importante gynécomastie bilatérale et, en règle générale, d'une azoospermie absolue. Les 17 cétostéroïdes peuvent se maintenir à un taux convenable, mais la testostérone plasmatique est abaissée et les gonadotrophines urinaires le plus souvent élevées.

D'une famille à l'autre, et d'un sujet à l'autre au sein d'une même famille, les aspects observés sont fort variables : aussi bien Federman isole-t-il deux formes extrêmes du PSHM familial :

— le syndrome de Gilbert-Dreyfus, où, bien que la verge,

large et courte, soit enfoncée dans le sillon médian d'un scrotum bilobé, non hermétiquement clos, il n'existe ni cryptorchidie ni blocage de la spermatogenèse ;

- le syndrome de Lubs, où, pseudo-hermaphrodite à orientation féminine, le nouveau-né est déclaré fille et où, lors de la puberté, l'organe pénien reste infantile, tandis que le morphotype acquiert un profil gynoïde.

F) *PSHM individuels*. — On leur réserve parfois l'épithète d'*idiopathiques*. Ce peuvent être des PSHM externes (comme les cas familiaux), internes ou mixtes.

Le PSHM intégralement interne fait figure de vue de l'esprit plutôt que d'entité réelle. Un homme non cryptorchide à utérus intra-abdominal serait d'ailleurs appelé à faire une puberté masculine normale grâce à une sécrétion normale de testostérone par des testicules (à qui n'a manqué que d'élaborer le principe antimullérien), tant durant la vie fœtale que dans l'adolescence. Il ne pose aucun problème quant à la détermination de son sexe qui est évidente, et à l'attitude du médecin à son égard, attitude « explicative » sans incidence thérapeutique.

4. **Conduite à tenir devant un PSHM externe ou mixte.** — Qu'il s'agisse d'une forme idiopathique et individuelle, familiale, d'origine enzymatique (au moins lorsque l'enzymopathie n'affecte pas le fonctionnement surrénalien), d'origine dysgénétique, voire tératologique, la conduite à tenir est fonction de deux facteurs qui peuvent malheureusement se trouver en opposition : le *comportement psychique* de l'enfant et son *devenir sexuel*. Elle repose sur *deux principes* fondamentaux.

- ses testicules ne parvenant pas à maturité, l'enfant ne deviendra jamais un adulte normal ;
- l'orientation pubérale concordera généralement avec la conformation des organes génitaux externes, une carence embryonnaire de testostérone ayant les plus grandes chances d'être

définitive, tandis qu'à l'inverse une sécrétion androgénique fœtale suffisante à orienter le périnée dans le sens masculin laisse présager d'une sécrétion androgénique efficace à l'âge pubertaire.

Mais cette loi souffre des exceptions qu'explique un comportement enzymatique physiologiquement différent chez l'embryon et chez l'adolescent.

On conçoit sans peine combien la décision à prendre est difficile et délicate — et plus grave qu'en cas d'hermaphrodisme vrai, où le médecin a toute liberté de choix (puisqu'il existe conjointement du testicule et de l'ovaire), tandis qu'il pourra être amené ici à proposer sinon à imposer une castration totale.

Les pédopsychologues américains ont proclamé que le sexe assigné à un pseudo-hermaphrodite lors de sa naissance doit être considéré comme définitif une fois franchi le cap de la troisième année. J'ai toujours pensé que si l'application de cette loi était souhaitable, il convenait d'en atténuer la rigueur, et que souvent était opportun un changement de sexe plus tardivement mis à exécution. Bien entendu, on tiendra compte de la conscience qu'a l'enfant de son anomalie. S'il ne s'en tracasse pas, la situation n'est pas alarmante. Si au contraire il ne met pas en doute son sexe légal et y paraît fortement attaché, il faudra choisir entre le drame immédiat d'une mutation traumatisante et le risque d'un drame différé, éclatant à la puberté lorsque celle-ci ne se dessine pas dans le sens escompté. Il ne faudra pas non plus sous-estimer l'opinion des parents : il importe de les éclairer, de leur expliquer que chacun de nous est potentiellement bisexué, et, tout en prenant leur désir en considération, de les convaincre, sinon de leur forcer la main afin d'obtenir leur assentiment.

Histologiquement normal chez le fœtus — sauf, par définition même, dans les formes dysgénétiques —, les testicules le resteront durant l'enfance, tout en manifestant une certaine tendance hypoplasique, leurs tubes séminifères se montrant relativement étroits par rapport à l'âge. C'est à la puberté qu'ils s'avèrent incapables de répondre correctement à l'appel gonadotrophique et qu'apparaîtront des lésions d'autant plus marquées que la gonade est restée en situation plus haute. Ces lésions, qui n'ont d'ailleurs rien de spécifique (elles sont peu différentes de celles de n'importe quel testicule ectopique et proches parentes de celles du testicule klinefelterien) consistent en : un blocage de la spermatogenèse à un stade plus ou moins précoce (généralement au stade spermatocytaire), alors que persiste la lignée sertolienne ; une sclérose ou une scléro-hyalinose des tubes déjà rétrécis ; des cellules de Leydig immatures, hyposécrétantes, parfois en état d'hyperplasie réactionnelle, plus rarement étouffées par une trame collagène. Cependant, on voit se produire de manière constante une pubérisation de l'organisme, notamment sous forme d'une pilosité pubo-axillaire. Mais c'est toujours une *puberté incomplète et anormale*, dont il est capital de *prévoir* dans quel sens elle s'orientera, le meilleur élément de prévision étant fourni, répétons-le, par l'examen des *organes génitaux externes*.

Quand ceux-ci sont à orientation franchement *masculine* — et dans cette éventualité le nouveau-né aura été reconnu garçon —, la puberté s'effectuera vraisemblablement sur le mode masculin. Il incombera au chirurgien de parfaire l'œuvre de la nature : allonger un phallus, suturer des bourses, y amarrer des testicules, et, en cas de gynécomastie, pratiquer une exérèse des seins.

Dans certaines formes ambiguës, plus ou moins fémininoïdes, où l'enfant a néanmoins été déclaré garçon et se considère comme tel, mais où l'on présume que la puberté se fera dans le sens féminin, on s'efforcera d'obtenir, de lui et de ses parents, qu'ils consentent à un changement d'état civil ; et, le plus tôt possible, on l'habillera et on l'élèvera en fille, puisque à défaut d'organe érectile utilisable, il sera aisé de lui confectionner un vagin artificiel ; on complètera cette intervention par l'exérèse des testicules, afin d'éviter — outre leur possible dégénérescence —, qu'à la puberté n'apparaissent quelques signes de virilisation : peau rude et grasse, pousse de poils sur le visage, répartition masculine des muscles et de la graisse, gravité de la voix.

Si l'ambigu a été déclaré et considéré comme fille, mieux vaut l'entretenir dans son erreur, le castrer sous un prétexte quelconque et le soumettre à une œstrogénothérapie destinée à lui faire pousser les seins — à moins que, légitimant des revendications viriles, ne se soit déjà ébauchée une puberté masculine.

5. Un PSHM bien particulier : le testicule féminisant (ou féminisation testiculaire : syndrome de Morris). — C'est la forme la plus inattendue, la plus déconcertante et la plus achevée des PSH masculins, mais qui, à la différence des autres, résulte d'une *insensibilité absolue de l'organisme aux androgènes qu'il secrète*, comme d'ailleurs à l'hormone mâle exogène, sous quelque forme et par quelque voie qu'elle soit administrée (Wilkins).

Cette insensibilité a été imputée à l'absence de 5 alpha réductase, enzyme qui permet la transformation de la testostérone en sa forme active, la dihydrotestostérone. En réalité,

le mécanisme en cause apparaît beaucoup plus complexe. Selon Mauvais-Jarvis, il y aurait d'une part liaison excessive de la testostérone avec sa protéine de transport à travers le plasma — d'où, indépendamment de toute carence enzymatique, production insuffisante de dihydrotestostérone —, d'autre part et surtout incapacité de liaison de cette dernière avec une protéine spéciale du noyau cellulaire impliquée dans l'activité biologique de l'hormone mâle.

Voici une créature pleine de charme, une femme dont la silhouette élancée, le galbe des seins, l'abondante chevelure soyeuse, la finesse de la peau et la carnation sont on ne peut plus séduisants, et qui, d'ailleurs versera volontiers dans la galanterie ! Parfaitement féminins apparaissent aussi son caractère, ses goûts, l'orientation de sa libido et ses organes génitaux externes, clitoris compris. A peine note-t-on de petites lèvres menues, des aréoles mammaires un peu pâles et plates, une toison pubienne réduite à quelques poils et des aisselles glabres (1). Enfin, bien que la formation pubertaire se soit impeccablement accomplie, l'absence de toute menstruation est absolue (*aménorrhée primaire*) et sera, comme la *stérilité*, définitive et irréductible.

C'est qu'en effet le vagin, court et parfois étroit au point de gêner les rapports sexuels (dyspareunie), se termine en cul-de-sac, et, pas plus que d'ovaires, il n'existe de trompes ni de col et de corps utérins ; en somme, il n'y a pas de *gonophores internes*, sinon sous forme de quelques vestiges embryonnaires.

Les deux gonades, qui siègent au niveau de la fossette ovarienne ou à l'entrée du canal inguinal, ou bien encore (dans plus de la moitié des cas) dans le canal lui-même (et sont alors presque immanqua-

(1) Si le clitoris est hypertrophié, la poitrine plate ou la pilosité fournie, c'est abusivement que certains auteurs parlent de forme dégradée du testicule féminisant : il s'agit en réalité de PSHM *sécrétoires* avec carence testostéronique majeure.

blement prises pour des hernies, qu'il serait catastrophique d'opérer pendant l'enfance), sont bel et bien des *testicules*, et des testicules fonctionnels qui sécrètent une quantité d'hormone mâle suffisante pour que le taux de testostérone plasmatique discrètement abaissé s'inscrive dans la zone masculine et s'élève correctement lors d'une épreuve d'excitation par la gonadotrophine chorionique (F. Dray et J. Sebaoun). De même qu'ils ont élaboré une quantité normale de principe antimullérien, ils vont, à la puberté, sécréter une quantité normale d'œstrogènes.

Aussi, en dépit d'un *caryotype masculin 46 XY* et de la présence de *deux testicules fonctionnels*, assistera-t-on à un développement féminin. C'est que, contrastant avec l'insensibilité aux androgènes, la sensibilité aux œstrogènes est conservée. Point n'est besoin d'invoquer une hypersensibilité pour expliquer que ces sujets soient encore *plus purement féminins* qu'une femme normale ; car, tandis qu'une femme normale ressent les effets de la quantité modeste d'androgènes actifs qu'elle fabrique, les récepteurs se montrant ici *exclusivement œstrogéno-dépendants*, aucune lutte d'influence n'est possible entre androgènes et œstrogènes. Quant à leur aspect histologique, les testicules, normaux à l'origine, vont par la suite s'altérer (pour une part parce qu'ils sont en situation haute et pour une part aussi parce qu'ils pâtissent eux-mêmes de leur insensibilité aux androgènes qu'ils sécrètent) et présenter des anomalies peu différentes de celles qu'on observe dans les PSHM communs.

Transmise par la mère, l'affection est familiale, et s'effectue selon le même mode que les autres PSH mâles familiaux ; j'ai eu l'occasion de la dépister chez deux sœurs et leur cousine germaine.

La conduite du médecin ne souffre aucune discussion : il n'est pas question de modifier en quoi que ce soit la féminité de ces sujets. Souhaiterait-on d'ailleurs, au nom de je ne sais quelle orthodoxie, les ramener à leur sexe authentique, qu'on en serait bien incapable, toute androgénothérapie étant immanquablement vouée à l'échec.

On ne révélera donc jamais à une personne atteinte de féminisation testiculaire qu'elle est en réalité un homme ; on l'avertira seulement, avec les ménagements d'usage, qu'on ne pourra ni la régler, ni la rendre féconde.

Cependant, 20 à 25 % des testicules féminisants étant appelés à subir une dégénérescence maligne, il est indiqué, mais seulement *après la puberté*, de procéder à leur ablation systématique (pratiquée dans l'enfance, elle entraînerait un impubérisme avec infantilisme corporel). Cette *castration* produit les mêmes effets qu'une ménopause, puisqu'elle supprime la source principale d'œstrogènes : bouffées de chaleur, troubles trophiques de la muqueuse vaginale, élévation en flèche des gonadotrophines, etc. Elle nécessite donc l'instauration d'une hormonothérapie féminine substitutive, toujours efficace, et qu'on reconduira jusqu'à la cinquantaine.

V. — Dysgénésies gonadiques

Leur seule classification valable s'appuie sur les données cliniques et sur la structure des gonades.

Une classification basée sur le *caryotype* apparaît en effet inapplicable, car, outre qu'il peut se montrer normal malgré la défaillance de certains gènes gonosomiaux, une anomalie caryotypique semblable s'observe dans des états pathologiques différents et des caryotypes différents dans des états pathologiques semblables. Une classification *chronologique*, légitimée par le fait que la « sidération » peut frapper l'ébauche génitale au stade prégonadique, la gonade indifférenciée ou la gonade en voie de différenciation sinon déjà différenciée...

serait séduisante ; malheureusement on ne retrouve aucun parallélisme entre la chronologie et les aspects histologiques : il semble d'ailleurs que rien ne permette de distinguer un processus involutif de régression d'un processus évolutif normal stoppé avant terme.

Notre *classification anatomoclinique* oppose, à l'agénésie gonadique (caractérisée par l'absence de tout indice de différenciation masculine ou féminine), les dysgénésies ovariennes et testiculaires.

Mais, en matière de dysgénésies comme d'agénésie, l'atteinte gonadique peut, ainsi qu'on le verra, rester isolée ou s'accompagner de malformations corporelles (dystrophies).

Une *agénésie pure* résulte soit d'une *agression précoce* ayant accidentellement bloqué le développement de la gonade en voie de différenciation (en ce cas le caryotype est obligatoirement normal, 46 XX ou 46 XY), soit d'une *altération génétique* (inscrite ou non sur le caryotype). Dans cette dernière éventualité, une atteinte isolée de la gonade signe l'absence (ou l'inhibition) des facteurs d'induction sexuelle et l'intégrité des facteurs d'harmonie somatique, portés par le deuxième X ou par l'Y ; la coexistence de *dystrophies* témoigne de l'altération concomitante de certains régulateurs de l'harmonie somatique (dont l'altération exclusive serait responsable de malformations corporelles sans atteinte gonadique).

D'autre part lorsque, dans une dysgénésie ovarienne ou testiculaire, on découvre un *gonosogramme XO*, force est d'admettre que le *deuxième gonosome* (X ou Y) a existé puis disparu, ou bien que le sujet est porteur d'une *mosaïque occulte* comportant des clones XX ou XY indécélables (peut-être en raison de leur cantonnement dans certains organes, dont les gonades).

1. **Agénésie gonadique.** — Gonophores internes et organes génitaux externes, quoique un peu « miniaturisés », sont totalement féminins.

Les gonades sont absentes (agonadisme intégral) ou bien réduites à l'état de filaments ou de bandelettes ne contenant jamais de follicules ni de tubes séminifères ; elles sont essentiellement constituées par un stroma conjonctif tourbillonnant dans lequel on peut néanmoins découvrir de petits vestiges canaliculaires et des cellules interstitielles de type Leydig-Berger.

Le sujet est bien entendu voué à un impubérisme hypergonadotrophique sans tou-on pubienne, à une stérilité irrémédiable et à une aménorrhée primaire, avec toutefois possibilité, vu la présence d'un utérus, d'obtenir des menstruations artificielles.

A) *Agénésie pure.* — Non seulement il n'existe ici aucune dystrophie, mais la taille est normale ou supérieure à la moyenne. A la lumière du caryotype, la gonade apparaît comme un ovaire ou comme un testicule agénétique. C'est un ovaire agénétique si le caryotype homogène ou hétérogène (mosaïque XX-XO ou plus complexe, présence possible d'un iso X ou d'un X en anneau), comporte des clones XX. C'est un testicule agénétique si le caryotype est de formule tout ou partie masculine (XY ou mosaïque XY-XO, voire XY-XXY-XO).

Mais en aucun cas, une agénésie pure ne relève d'un caryotype 45 X.

B) *Syndromes turnériens.* — Ils sont caractérisés par l'association à l'agénésie gonadique d'une hypotrophie staturale qui confine au nanisme et de dystrophies somatiques dont on a décrit plus de 30 variétés (taches pigmentaires ou naevi, cou palmé, cubitus valgus, malformations osseuses, rénales, cardiaques, artérielles, etc.).

On doit réserver le nom de *maladie de Turner* aux cas, d'ailleurs les plus nombreux, à caryotype 45 X : privé d'un deuxième gonosome le sujet est un sujet neutre, génétiquement *asexué*. Mais il est des *syndromes turnériens*, où l'hyper-trophie staturale et surtout les malformations corporelles ont tendance à se montrer plus discrètes, et où le caryotype permet de considérer la gonade comme génétiquement féminine (gonosogramme XX, X iso X, XX-XO, etc.), beaucoup plus exceptionnellement — on n'en a guère publié qu'une demi-douzaine de cas — masculine (XY avec Y normal ou déformé, XY-XO).

Les agénésies gonadiques ont pour conséquence un infantilisme génital, non une intersexualité. *L'hypertrophie clitoridienne*, signature d'une imprégnation androgénique discrète et éphémère, constitue la seule manifestation intersexuelle observable : elle n'a été signalée que dans un seul cas de maladie de Turner XO, jamais dans le syndrome turnérien à caryotype masculin, mais deux fois, selon le catalogue établi par P. Guinet, dans l'agénésie caryotypiquement testiculaire, où, de surcroît, la pilosité pubo-axillaire est quelquefois bien fournie.

Par ailleurs, le *divorce généto-gonophorique* entre un gonosogramme XY ou une mosaïque comportant un clone XY, et les gonophores qui sont constamment de type féminin, pourrait être considéré comme une façon d'*intersexualité* « biologique », sans expression clinique.

2. **Dysgénésies ovariennes.** — Chaque fois que l'on constate la présence de follicules — d'où éventuelles pontes ovulaires et menstruations véritables —, on ne doit plus parler d'agénésie gonadique, mais bien de dysgénésie ovarienne, même si, parmi les follicules primordiaux, seuls quelques élus arrivent à maturité, tandis que l'immense majorité d'entre eux tendent à s'atrophier et à disparaître, absorbés par le stroma conjonctif. Mais, les dysgénésies ovariennes n'entraînant pas la moindre manifestation d'intersexualité, il n'y a pas lieu de nous y attarder (1).

(1) Sur le plan clinique, pures ou associées à des malformations turnériennes généralement discrètes ou dissociées (syndromes de Bonnevie-Ulrich, de Roessle), elles réalisent une gamme étendue de faits allant de l'hypogonadisme congénital (révélé dans l'adolescence par un impubérisme) à l'épuisement ovarien précoce post-pubéral (aménorrhée secondaire) ; de l'épuisement ovarien pré-pubéral (aménorrhée primaire) à la ménopause anticipée.

Sur le plan anatomique, toutes les transitions s'observent entre l'ovaire hypoplasique en petite dragée, l'ovaire dysgénétique en noyau de datte et la bandelette paucifolliculaire, qui pourrait être aussi bien involutionnelle que constitutionnelle.

Le polymorphisme des caryotypes n'est pas moindre : caryotype féminin normal 46 XX, mosaïque avec clone XO, voire gonosogramme XO (dans l'observation privilégiée de Bahner, le tableau pseudoturnérien au complet s'était accompagné de quelques menstruations et de la survenue presque incroyable d'une grossesse).

Seuls retiendront notre attention les exceptionnels *syndromes de Stein-Leventhal*, que la découverte d'une *anomalie chromosomiale* (A. Netter), en particulier d'une mosaïque XX-XXX, permet d'étiqueter dysgénétiques — bien que le développement de l'ovaire se soit normalement effectué —, mais qui, comme tout syndrome de Stein, ne se démasquent qu'après la puberté par des troubles de l'ovulation auxquels s'adjoint volontiers un petit *virilisme pileaire*. C'est à propos du virilisme pileaire, signe d'une intersexualité acquise ou pour le moins tardivement éclose, que nous indiquerons ce qu'il convient d'entendre par syndrome de Stein.

3. **Dysgénésies testiculaires.** — Elles sont susceptibles de réaliser de véritables *pseudo-hermaphrodismes masculins* où, lorsque le caryotype ne contient pas d'Y, on admet que celui-ci, bien qu'indétectable, existe cependant ou bien, pour le moins, a existé et spontanément disparu.

Quoique les 17 cétostéroïdes urinaires puissent se montrer normaux, sinon plus élevés que l'on ne s'y attendrait, et le chiffre des œstrogènes des plus variables, l'hypergonadotrophinurie quasi constante, et parfois considérable, vient signifier que l'altération gonadique est primitive.

A) *Testicules rudimentaires* (Wilkins). — En principe intra-abdominaux, les deux testicules sont d'un volume misérable, et constitués — témoins d'une organisation médullaire de la gonade primitive — de fragments de tubes contenant parfois quelques éléments gonocytaires, et d'un tissu leydigien réduit à sa plus simple expression. Les *gonophores internes* sont faits d'une *juxtaposition* d'éléments wolffiens (mâles) prédominants quoique incomplètement dif-

férenciés, et d'éléments mullériens (féminins) plus ou moins importants.

L'aspect des *organes génitaux externes* reflète approximativement celui du caryotype. Lorsque, comme il est de règle, c'est un *caryotype d'homme normal* (46 XY), ils sont eux aussi de *type masculin* quoique développés de très médiocre façon — ou *ambigus*, à orientation presque toujours masculine, exceptionnellement féminine.

Le déficit sécrétoire des testicules rudimentaires semble s'être amorcé avant la neuvième semaine (puisque le blocage mullérien est incomplet), et il est manifeste à la fin du troisième mois de la vie intra-utérine, lors de la sexualisation du sinus urogénital.

A l'âge *pubertaire*, les organes génitaux demeurent infantiles et le sujet revêtira un habitus eunuchoïde.

Se trouvent également signalées des déformations de l'Y, des *mosaïques XY-XO* (où, trois fois sur quatre, le périnée est ambigu, gynoïde sinon féminin avec clitoris normal ou hypertrophié), des mosaïques *XX-XO* (phénotype féminin et mégacitoris); mais les deux cas rapportés à gonosogramme XO et à dystrophies multiples s'inscrivent dans le cadre des syndromes turnériens plutôt que dans celui des testicules rudimentaires.

B) *Dysgénésie testiculaire unilatérale ou asymétrique*. — Ce terme me paraît préférable à celui de dysgénésie gonadique mixte proposé par Sohval. Dans les quelque 35 observations publiées, les combinaisons les plus diverses se trouvent mentionnées : d'un côté *gonade absente*, ou réduite à une *bandelette* dont le stroma conjonctif contient parfois quelques vagues structures tubulaires, ou bien encore offrant l'aspect d'un *testicule rudimentaire* ;

de l'autre côté, un testicule d'apparence normale, ou un testicule immature en position inguinale. On peut aussi trouver une bandelette d'un côté et un testicule rudimentaire de l'autre, ou enfin une gonade remaniée par le développement d'une tumeur embryonnaire (gonocytome).

Les *gonophores internes* sont, soit exclusivement *féminins* (deux trompes et un utérus hypoplasique situé dans le pelvis ou dans le sac d'une hernie inguinale), soit *mixtes* (féminins du côté de la bandelette, et comportant de l'autre côté un canal déférent).

Dans les deux tiers des cas, le *caryotype* est *mosaïqué* (XY-XO, ou formule plus complexe — la lignée XY ayant assuré l'induction masculine d'une des gonades, la lignée XO expliquant la bandelette controlatérale); les *organes génitaux externes* se montrent six fois sur dix ambigus avec virilisation plus ou moins poussée, deux fois même masculins avec hypospadias, deux fois seulement féminins avec gros clitoris. La taille du sujet est relativement petite, et, près d'une fois sur deux, il présente des malformations de la série turnérienne.

Dans le tiers restant des cas, le *gonosogramme* est *normal XY*, mais les organes génitaux externes paradoxalement *féminins ou ambigus* à orientation féminine (une coalescence partielle des bourrelets labio-scrotaux accompagnant l'hypertrophie clitoridienne) : l'Y n'a donc pas rempli son rôle d'inducteur sexuel, mais il a rempli son rôle d'inducteur somatique, puisque ici la taille est élevée et que toute dystrophie turnérienne fait défaut.

Plus paradoxalement encore, c'est parmi les patients de petite taille à gonosogramme XO que se recrute, alors que tous leurs congénères sont ambigus, le plus pur exemple de phénotype masculin.

1) Quand l'un des testicules fœtaux semble à peu près « valide » et offre à l'origine — bien qu'ayant sans doute amorcé sa sécrétion à retardement — une image histologique normale, on peut escompter une *puberté masculine* satisfaisante sans gynécomastie (Federman), grâce à un tissu leydigien hyperplasique suffisamment actif pour élaborer un taux appréciable de testostérone (qui s'effondrerait d'ailleurs après excrèse de ce testicule), et qui contraste avec une hyalinose tubulaire progressive et la pauvreté de la lignée germinale.

2) Mais, quand le phénotype est féminin et que, même si les 17 cétostéroïdes s'élèvent vers la zone masculine, les gonades sont incapables de se « réveiller » à l'heure de la puberté, la morphologie restera *féminine* (P. Muller) ; et c'est au gynécologue qu'en raison de son aménorrhée primaire s'adressera cette « adolescente » impubère, à la poitrine plate et à la pilosité pubienne clairsemée.

C) *Dysgénésies avec gonocytome*. — Cette association, qui peut frapper plusieurs membres d'une même famille, tire son originalité de la coexistence de deux processus : malformatif et néo-formatif. Parfois bi-, mais en général unilatérale, la tumeur embryonnaire est, en raison de sa très petite taille, inaccessible à l'examen clinique et découverte par la cœlioscopie ou même seulement par la biopsie. Dotée d'un faible potentiel de malignité, elle sera peu encline à essaimer à distance ; il convient néanmoins d'en pratiquer systématiquement l'ablation chirurgicale. Elle s'est développée soit à partir d'une bandelette, soit plus volontiers dans un testicule dysgénétique ou rudimentaire —, la gonade opposée se présentant elle-même comme un testicule rudimentaire ou comme une simple bandelette.

La plupart du temps le *phénotype* est *féminin*, et le nouveau-né déclaré fille ; mais c'est une fille dont le clitoris est presque péniforme, et qui, lors de l'adolescence, malgré la poussée de poils ambosexuels, demeurera *impubère*, sans développement des seins ni, sauf exception, la moindre menstruation ; son vagin étroit débouche sur un col et un corps utérin infantiles. Ajoutons qu'en dépit d'une taille élevée, il existe point rarement des dystrophies turnériennes.

C'est dans à peine un quart des cas que les organes génitaux externes apparaissent ambigus ou à *orientation masculine*, au point que le nouveau-né est déclaré garçon ; mais c'est un garçon hypospade et nanti d'un scrotum bifide, dans lequel ont pu cependant migrer les testicules, tandis que la structure de ses gonophores internes est féminine ou mixte.

Du gonocytome lui-même, on distingue avec Teter quatre types : le type I, uniquement formé de cellules germinales ; le type II, caractérisé par la prolifération conjointe de cellules germinales et de cellules sertoli-granulosa, disposées en travées ou en nodules pseudo-folliculaires ; le type IV, constitué de cellules germinales et de cellules leydigiennes ; le type III (gonadoblastome de Scully), comportant à la fois les trois éléments d'une gonade embryonnaire, germinaux, sertoliens et leydigiens.

Le type I est hormonalement inactif, le type II donne lieu à une féminisation de l'organisme, les types III et IV possèdent au contraire un certain pouvoir virilisant.

Quel que soit le type de gonocytome en cause, quel que soit le taux urinaire, extrêmement variable, des androgènes, le *caryotype* est constamment de *type masculin* (deux fois sur trois 46 XY, une fois sur trois mosaïque contenant un Y) ; à cette loi n'ont été signalées que deux exceptions : un caryotype 45 X et un caryotype féminin 46 XX (J.-L. de

Gennes et de Grouchy) ; dans cette dernière observation, le phénotype parfaitement féminin sans la moindre hypertrophie clitoridienne, le chiffre bas des 17 cétostéroïdes et les données histologiques incitent à penser qu'il pourrait bien s'agir d'un cas unique de gonadoblastome avec gonades agénétiques de signification ovarienne et non testiculaire.

D) *Syndrome de castration spontanée* (ou *anorchidie congénitale*). — Les testicules, après avoir fonctionné pendant les quinze premières semaines de la vie intra-utérine, se sont « évanouis » : on se trouve alors en face de garçons normalement constitués, hormis la vacuité de leurs bourses, et dont l'eunuchoidisme intégral ne sera nullement entaché d'intersexualité.

Toutefois si, plus précoce, l'évanouissement des testicules remonte au début de leur stade de différenciation, ou si les testicules résorbés étaient déjà rudimentaires, il peut en résulter un *pseudo-hermaphrodisme mâle anorchidique* (Bergada).

E) *Syndrome dit de Turner mâle* (Flavell). Une centaine de cas ont été publiés sous ce vocable, impropre d'ailleurs puisque les deux testicules sont présents et que le phénotype est absolument masculin. Il s'agit, au vrai, d'un hypogonadisme (avec petitesse de la verge et testicules de volume réduit) conduisant à une puberté incomplète (insuffisance leydigienne, sclérose tubulaire et azoospermie), où le seul indice d'intersexualité réside dans une possible gynécomastie. Les dystrophies génitales qui stigmatisent ce syndrome sont identiques à celles de la maladie de Turner.

Contre toute attente, les mosaïques (XY-XO, ou à clones multiples mais comportant toujours un Y) demeurent rares, et, dans la très grande majorité des cas, on a la surprise de trouver un *caryotype masculin normal* 46 XY, où l'Y taré n'a pas assumé les frais d'une régulation somatique convenable et a fait preuve d'une incomplète efficacité dans son rôle d'inducteur sexuel.

F) *Maladie de Klinefelter*. — Cette orchido-dystrophie (J. Decourt) due à une *polygonosomie* (caryotype comportant au moins un Y et au moins 2 X,

d'où la positivité trompeuse du test de Barr) (1) porte la principale responsabilité des hypogonadismes masculins, puisqu'elle frappe 1/500 de la population mâle. Mais, bien que génétiquement taré, le testicule, après avoir assuré pendant la vie fœtale une différenciation sexuelle impeccable, permettra l'installation d'une *puberté masculine* teintée d'anomalies *révélatrices*, souvent assez peu inquiétantes pour que le sujet consulte beaucoup plus tard, ou même que la maladie soit découverte fortuitement à un âge avancé.

Dans la forme habituelle, chez un adolescent de grande taille, peu musclé et bâti en échassier, on découvre, contrastant avec une verge de dimension enviable, un scrotum et des épидidymes normaux, des testicules toujours atrophiques (au point d'arriver à ne pas dépasser le volume d'un petit pois) et généralement durs. Ils sont le siège d'une sclérohyaline qui étouffe la lignée germinale (d'où une stérilité avec ou sans sexasthénie, et une azoospermie en principe absolue), et d'une hyperplasie leydigienne destinée à pallier l'immatrité et l'hypoactivité sécrétoire des cellules interstitielles. Quel que soit le taux des 17 cétostéroïdes urinaires, généralement faible (autour de 9 mg) comme est faible celui de la testostérone circulante, mais parfois paradoxalement élevé du fait d'une hyperandrogénie surrénalienne compensatrice, l'hypergonadotrophinurie ne manque jamais, ni l'élévation de la FSH plasmatique.

Parmi les multiples signes associés (dystrophies osseuses, cutanées, anomalies de la glyco-régulation, hypothyroïdie du troisième âge...) il faut — les cellules nerveuses pâtissant de tout excès de gonosomes, et d'autant plus que le gonosogramme est plus « fourni », ainsi qu'en témoignent les atypies du tracé électro-encéphalographique — placer en première ligne les troubles du comportement caractériel (qui peuvent nécessiter l'admission dans un établissement de redressement pour jeunes

(1) Un caryotype normal 46 XY avec test de Barr négatif doit faire réformer le diagnostic de maladie de Klinefelter au profit de celui de syndrome pseudo-klinefelterien par lésion testiculaire acquise pendant la vie intra-utérine ou l'enfance. Un caryotype 46 XX — rarissime éventualité dont nous avons rapporté un exemple avec M. Zucman-Sebaoun — ne peut s'expliquer que par une translocation de l'Y, d'où son absence apparente.

délinquants) et un abaissement du quotient intellectuel (qui permet, grâce au test de Barr, un diagnostic précoce de polygonosomie klinefelterienne, laquelle s'observerait chez 1/100 des enfants attardés).

L'intersexualité se résume en une *pilosité de topographie féminine* (toison pubienne triangulaire, thorax glabre, barbe si pauvre que la plupart des patients se rasent entre une fois par semaine et une fois par mois) et une *gynécomastie* généralement bilatérale mais fort inconstante, puisqu'elle manquait dans 65 % de mes cas personnels.

Mais il est aussi des klinefelteriens de taille médiocre, un peu gras et gynoïdes ; des formes eunuchoïdes avec hypogonadisme clinique et biologique majeur ; et, à l'inverse des formes d'expression fruste (sans hypoandrisme notable, ou sans tarissement complet de la spermatogenèse) qui seraient le fait de mosaïques avec importante population XY et de lésions parcellaires des tubes séminifères.

Il n'existe pas de thérapeutique curatrice de la maladie de Klinefelter : les injections répétées d'hormone mâle, sans action aucune sur les testicules ni sur la gynécomastie (que seule une exérèse chirurgicale est capable de faire disparaître), ont des effets modestes sur la pilosité, mais nets sur la musculature et remarquables sur le comportement mental.

*
* *

Il demeure cependant des intersexualités constitutionnelles impossibles à interpréter et à classer, telle cette récente observation hongroise, concernant une femme mariée mais lesbienne : phénotype intégralement féminin avec ovaires et menstruations assez régulières entre 22 et 49 ans. Virilisme pileux franc avec forte élimination de 17 cétostéroïdes. Test de Barr négatif. Mosaïque XX-XY-XO, tenue par les exégètes de ce cas pour le témoin génétique d'un hermaphrodisme à Y inefficace (?).

CHAPITRE III

MANIFESTATIONS INTERSEXUELLES ACQUISES (OU TARDIVEMENT RÉVÉLÉES)

I. — Syndrome de féminisation chez un sujet de sexe masculin

Mis à part la *constitution gynoïde* à révélation post-pubérale qui, affectant à la fois la morphologie corporelle et le comportement psychologique, appartient davantage à la biotypologie qu'à la pathologie endocrinienne, Jacques Decourt distingue judicieusement :

1^o Un syndrome de *féminisation pure* sans *démasculinisation*, caractérisé par une gynécomastie, éventuellement accompagnée d'une galactorrhée (écoulement de colostrum ou même de lait par le mamelon) et d'une adiposité à topographie gynoïde ; mais il n'existe aucune modification des organes génitaux, de la puissance sexuelle ni des caractères sexuels secondaires.

2^o Un syndrome de *féminisation avec démasculinisation* : le sujet accuse un déficit de son potentiel sexuel, et ses testicules peuvent s'être atrophiés. La pousse de la barbe est ralentie, il y a régression des poils thoraciques et de la toison pubienne (qui, de losangique, devient triangulaire à base supérieure), modification du timbre de la voix, amaiguement musculaire (qui réduit le diamètre bihumé-

ral), développement du tissu graisseux (qui élargit le diamètre bitrochantérien), de sorte que le morphogramme tend à se féminiser.

3° A ces deux syndromes, il convient d'ajouter le syndrome de *féminisation* par *démasculinisation*, lié à une altération testiculaire d'origine accidentelle, chirurgicale, virale, infectieuse (orchite ; toutefois les orchites ourlienne et mélitococique lèsent électivement les tubes avec risque de stérilité, mais respectent le testicule endocrine), dégénérative (au cours des paraplégies traumatiques et toutes blessures ou altérations de la moelle épinière) ou involutionnelle par tarissement des gonadotrophines (hémochromatose avec hypoandrisme majeur).

Les syndromes de féminisation acquise peuvent être le fait de tumeurs endocriniennes élaborant soit des œstrogènes, soit de la gonadotrophine chorionique, soit enfin de la prolactine (hormone de la sécrétion lactée).

1. Tumeurs féminisantes de la cortico-surrénale. — Ce sont les plus rares des tumeurs surrénaliennes sécrétantes, puisqu'on n'en décompte que 65 observations, concernant pour la plupart des hommes de 25 à 55 ans (cinq cas après 55 ans et cinq cas avant 25 ans).

Une gynécomastie bilatérale qui se développe de façon rapidement progressive en est le plus souvent révélatrice.

Dans un quart des cas on assiste à une prise de poids légère et éphémère due à une adiposité de type féminin, et, de façon quasi constante, à l'éclosion d'un syndrome de démasculinisation plus ou moins prononcé : diminution de la libido et sexasthénie quatre fois sur cinq, et, plus d'une fois sur

deux, diminution de la sensibilité et du volume des testicules, dont la biopsie révèle une hyalinisation des tubes avec oligospermie et une régression du tissu leydigien. Une discrète chute des poils n'est qu'épisodiquement signalée. Parfois coexistent quelques signes de la série cushingienne (1), en particulier des vergetures pourpres, moins rarement une hypertension artérielle.

La forme infantile qui s'observe chez des garçons de 5 à 7 ans se traduit surtout par une accélération de la croissance et de la maturation osseuse ; la gynécomastie n'y a été signalée que dans quatre observations.

Les anomalies hormonales consistent essentiellement en une *hyperœstrogénie* intéressant toutes les fractions œstrogéniques en proportions variables, mais avec prédominance habituelle de l'œstrone. L'élimination urinaire d'œstrogènes, normalement de 15 à 20 μg atteint ici plusieurs centaines, sinon plusieurs milliers de microgrammes (jusqu'à 5 ou 6 mg).

Cette hyperœstrogénie, à laquelle on voit souvent s'associer un excès de prégnandiol et surtout de prégnanetriol, a pour effet d'effondrer le taux des GUT (quoique celui-ci puisse se montrer paradoxalement élevé, du fait de la sécrétion par la tumeur d'une substance analogue à la gonadotrophine chorionique).

On s'étonnera davantage que dans la moitié des cas, les 17 cétostéroïdes soient élevés ou même très élevés (de l'ordre de 100 mg) : mais ils proviennent sans doute en majeure partie de la DHA, hormone surrénalienne fort peu virilisante, car la testostérone

(1) Le syndrome cushingien est l'expression d'une hypersécrétion de cortisol, soit de la part du parenchyme cortico-surrénalien sur-sollicité dans sa totalité par un excès d'ACTH d'origine hypothalamo-hypophysaire, soit de la part d'une tumeur autonome ou autonomisée, développée dans la corticalité d'une des deux surrénales.

plasmatique paraît, sauf exceptions, être abaissée. En tout état de cause l'épreuve de freinage par la dexaméthasone donne un résultat négatif.

De même les 17 OH corticoïdes, tantôt bas, tantôt normaux, tantôt très élevés (au-delà de 100 mg) correspondent soit à une production accrue de cortisol, soit à la présence de précurseurs hypersécrétés en amont d'un barrage enzymatique (notamment au niveau de la 11 bêta hydroxylation, et responsables alors d'une hypertension artérielle).

La *tumeur cortico-surrénalienne* en cause est parfois décelable par le simple palper abdominal, mais celui-ci peut rester muet même si la tumeur pèse plus d'une livre. Il revient alors aux explorations radiologiques — tomographies après insufflation gazeuse et pyélographies ou mieux artériographies rénales —, de mettre en évidence une masse arrondie, coiffant et abaissant le rein, refoulant possiblement le diaphragme.

Le chirurgien, à qui le malade doit être aussitôt confié, extirpe une tumeur dont le poids peut dépasser 2 sinon 4 kg : elle apparaît bosselée, et de couleur chamois ou orangée à la coupe. Histologiquement, elle ne diffère guère des autres cortico-surrénalomes. La surrénale opposée n'est pas atrophique, sauf en cas d'hypersécrétion concomitante de cortisol, qui bloque l'ACTH de la même façon que dans les tumeurs à expression cushingienne.

La *malignité* de la tumeur peut être signée par des atypies nucléaires et de nombreuses mitoses ; elle peut aussi être inapparente — on parle alors d'adénome bénin —, mais la suite des événements montre qu'il s'agissait bien d'un épithélioma (cancer). Si, en effet, après ablation chirurgicale de la tumeur, complétée par une cobaltothérapie, la gynécomastie diminue, la fonction sexuelle se rétablit et les dosages hormonaux se normalisent, les réci-

dives locales avec participation ganglionnaire, ou les métastases à distance (foie, poumons, colonne vertébrale), annoncées par le retour d'anomalies hormonales souvent plus marquées qu'initialement, vont conduire le malade à la mort : dans les deux tiers des cas celle-ci survient dans le cours même de l'année, et la survie atteint rarement trois ans (c'est deux fois seulement qu'on l'a vu dépasser dix ans).

2. Tumeurs féminisantes du testicule.

A) Chorio-épithéliomes.

A partir d'une gonie primordiale (cellule-souche) qui s'est mise à proliférer (goniome, forme embryonnaire des séminomes) de façon *parthénogénétique* — c'est-à-dire sans avoir eu besoin de fusionner avec un gamète du sexe opposé —, s'édifia, au sein du *testicule embryonnaire* « paternel » une formation qui fait figure d'*embryon-fils* : elle est constituée de cellules multipotentielles, disposées autour du goniome initial, et dont, en se différenciant, chaque catégorie va pouvoir se *cancériser* pour son propre compte.

Dans le cadre des carcinomes embryonnaires, les chorio-épithéliomes traduisent la cancérisation du tissu trophoblastique — tissu nourricier intriqué avec les villosités (dentelures) du chorion, paroi enveloppant tout embryon —, qui se présente comme une formation placentaire (où le testicule paternel tient lieu d'utérus maternel) et qui va sécréter, comme n'importe quel « combinat » chorio-placentaire, de nombreuses hormones et en particulier des gonadotrophines, naguère dénommées Prolans.

Heureusement peu fréquents, les chorio-épithéliomes s'observent de façon exclusive chez des adultes, surtout entre 20 et 50 ans (on n'en connaît qu'un seul exemple chez l'enfant).

Hormis même les tumeurs indétectables développées dans un testicule ectopique, il est habituel, lorsque son volume est réduit, que le chorio-épithéliome ait passé inaperçu et soit découvert par un palper minutieux des bourses, si l'on sait y penser de parti pris :

- à l'occasion d'une gynécomastie bilatérale (en laquelle se résume d'ailleurs le syndrome de féminisation), souvent douloureuse, exceptionnellement (à peine une dizaine d'observations en font-elles état) accompagnée d'une sécrétion colostrale ;
- en face d'un cancer du poumon, même en l'absence de toute intumescence mammaire ;
- si, à l'examen complet d'un sujet fatigué et amaigri, on trouve des ganglions abdominaux échelonnés le long de l'artère iliaque et de l'aorte.

Ces divers signes « d'appel » peuvent s'être installés simultanément ou successivement dans un ordre quelconque.

Ailleurs toutefois c'est le développement rapide d'une volumineuse tumeur testiculaire qui amène le patient à consulter.

La tumeur est en effet parfois énorme, dépassant 500 g. Elle est faite de cavités creusées en tous sens, plus ou moins remplies de globules rouges, et que séparent des cordons de cellules claires, chargées de glycogène, les cellules de Langhans, particulières au trophoblasme placentaire. En fait, l'aspect histologique varie quelque peu selon le type embryo-architectonique en cause. Mais la tumeur est toujours vascularisée à l'extrême, et cette richesse en vaisseaux sanguins explique qu'à la coupe elle se présente comme une masse blanchâtre truffée de plages hémorragiques anarchiquement disposées.

Du point de vue hormonal, le caractère spécifique et décisif des chorio-épithéliomes réside dans une *hypersécrétion de gonadotrophine chorionique* (ou Pro-

lan B) *atteignant un niveau suffisamment élevé pour positiver la réaction biologique de grossesse.*

Malgré cette quantité massive de gonadotrophine chorionique et l'hyperplasie subséquente du tissu leydigien, les androgènes urinaires et la testostérone plasmatique demeurent à un taux normal. Par contre l'*hyperœstrogénie*, avec prédominance habituelle de l'œstrone, paraît constante et importante (cinq à dix fois trop forte pour un homme) : elle provient vraisemblablement du chorio-épithéliome lui-même et non du tissu leydigien ; elle bloque la sécrétion hypophysaire de FSH, d'où entrave à la spermatogenèse ; elle s'accompagnait chez deux ou trois malades d'une sécrétion notable d'hormone lactogène placentaire (1).

L'évolution de tout chorio-épithéliome est *hyper-maligne*. Son exérèse ne saurait être que palliative, la récurrence en étant fatale, soit *in situ*, soit sous forme d'une métastase sécrétante qui se démasque par une réascension de la gonadotrophinurie et l'apparition — si elle faisait défaut — d'une gynécomastie.

Aucun autre cancer ne se montre aussi métastasiant : l'invasion des ganglions est notée dans 96 % des cas, celle des poumons dans 86 %, celle du foie dans 80 %, sans parler des localisations pleurales, digestives et osseuses.

B) *Tumeurs à cellules de Leydig.* — Sur un maigre total de moins de 200 observations relatées, l'immense majorité des leydigomes sont dépourvus de

(1) En revanche, les séminomes, n'étant pas d'essence endocrinienne, n'entraînent en principe aucune anomalie hormonale. On y a observé cependant une élévation des GUT, naguère imputée à un excès de Prolan A, homologue placentaire de la FSH : au vrai, il s'agirait alors, soit d'un chorio-épithéliome atypique ou discrètement sécrétant, soit d'un excès de FSH hypophysaire (réactionnel à la destruction d'un testicule par envahissement cancéreux et à l'inhibition fonctionnelle du deuxième, ou bien encore à la nature dysgénétique des gonades).

toute expression endocrinienne — sauf dans les formes infantiles où la puberté précoce isosexuelle (c'est-à-dire de type masculin) peut s'accompagner d'une hypertrophie des glandes mammaires. À peine 10 % des leydigomes de l'adulte se montrent-ils féminisants, frappant des sujets le plus souvent âgés de 25 à 35 ans, mais en ayant, dans d'exceptionnels cas, dépassé 80 !

La tumeur, de volume presque toujours modéré, se présente comme un nodule isolé ou un envahissement du testicule. Elle est faite de cellules leydiennes groupées en travées, en pseudo acini ou en amas ; dans la règle, elle est encapsulée et bénigne ; néanmoins sa malignité est possible, difficile certes à affirmer sur les coupes, mais signée par l'apparition, plusieurs années après l'exérèse chirurgicale qui s'impose, d'une récurrence ou de métastases. Dans l'ensemble le pronostic des leydigomes, relativement favorable, s'oppose au pronostic effroyable des chorio-épithéliomes.

A la gynécomastie, souvent assez tardive, font éventuellement cortège une adiposité gynoïde, des signes de démasculinisation (impuissance, appauvrissement du système pileux), exceptionnellement (deux cas) d'une petite galactorrhée ; la stérilité quasi constante résulte de la régression de la lignée germinale dans le parenchyme testiculaire non envahi par la tumeur, et de l'atrophie de la glande controlatérale.

On ne peut manquer d'être surpris de la discrétion des modifications biologiques. Le chiffre des 17 cétostéroïdes urinaires est, à l'habitude, subnormal dans les formes bénignes, plus élevé dans les malignes. La prégnandiolorie est un peu forte, mais le taux des GUT des plus variables d'une observation à l'autre. L'*œstrogénurie* est en prin-

cipe augmentée de façon notable (plusieurs dizaines de μg), et sa chute, après ablation de la tumeur, estompe la gynécomastie ; mais elle peut être normale en dépit d'un syndrome de féminisation des plus nets, et, inversement, accrue dans les leydigomes sans signes endocriniens.

C) *Tumeurs à cellules de Sertoli.*

Si les sertolomes « femellisants » sont effectivement classiques chez le chien, le fait qu'un sertolome humain puisse à titre exceptionnel s'accompagner tardivement d'un syndrome de féminisation avec diminution de la spermatogenèse et augmentation conjointe des androgènes, de la folliculine et du prégnandiol, n'a pas reçu d'explication physiopathologique. Qui plus est, l'authenticité de telles tumeurs féminisantes est discutée par les auteurs qui doutent que les cellules de Sertoli produisent une substance hormonale apparentée aux œstrogènes (1).

3. **Tumeurs hypophysaires à prolactine.** — A la lumière de deux observations personnelles, nous avons pu, grâce à J. Racadot et F. Peillon, démontrer que, ballonnissant la selle turcique et pouvant compromettre la vue par compression du chiasma optique, les rarissimes (six en tout, dont les deux nôtres) tumeurs de l'hypophyse qui, en l'absence de déformations acromégaliqes, entraînent une gynécomastie avec généralement un écoulement de lait par les mamelles, une impuissance sexuelle, une chute des poils, parfois une atrophie testiculaire et un embonpoint gynoïde, — tenues jusqu'alors pour chromophobes ou de nature indéterminée —, étaient en réalité faites de cellules à prolactine (cellules caractérisées par leur érythro-sinophilie, ainsi que la taille et la forme de leurs grains au microscope électronique).

(1) Quant aux tumeurs développées dans le testicule aux dépens de reliquats cortico-surrénaux, elles ne donnent jamais lieu à un syndrome de féminisation.

4. **Les gynécomasties.** — Un homme normal n'a pas de sein : sa glande mammaire se résume en une petite nappe de tissu conjonctif dense et en quelques travées cellulaires correspondant à des débris de canaux galactophores.

Mais à l'état pathologique, on peut assister au développement de la glande, qui revêt alors l'aspect histologique d'un sein de femme, avec un abondant tissu de soutien richement vascularisé, des canaux galactophores larges et ramifiés, et parfois même des acini (formations arrondies où s'élabore la sécrétion lactée au lendemain d'un accouchement).

La gynécomastie se définit par l'hypertrophie non tumorale du tissu mammaire d'un sujet de sexe masculin. Trois fois sur quatre bilatérale mais souvent asymétrique, elle peut, pour peu qu'elle se constitue rapidement, occasionner une sensation de tension douloureuse. Tantôt elle se réduit à une pastille ou à un nodule de 2 à 3 cm de diamètre, tantôt c'est un véritable sein où la masse glandulaire polylobée, centrée sur le mamelon, est nettement palpable sous son épaisse gaine adipeuse : l'aréole est alors élargie, pigmentée et entourée de tubercules de Montgomery.

On ne confondra pas cette gynécomastie avec une banale adipomastie étalée et homogène, ni, quand elle est unilatérale, avec une tumeur toujours excentrée par rapport au mamelon : en cas de doute une radiographie (mammographie) fournira de la gynécomastie une image « dendritique » très évocatrice (fin réseau chevelu se dispersant en éventail à partir d'une base d'implantation mamelonnaire).

Le développement de toute glande mammaire exige la présence d'une *hypophyse fonctionnelle*, c'est-à-dire sécrétant une quantité, même minime,

soit de prolactine, soit de gonadotrophine — qui paraissent chacune susceptible de jouer un rôle mammogène. Mais les œstrogènes sont indispensables à l'édification du stroma conjonctif et des canaux galactophores (tandis que la progestérone conditionne celle des acini). Quant aux androgènes, ils répriment l'action des œstrogènes, d'une part au niveau même de la glande mammaire, et d'autre part (dès, semble-t-il, le stade prénatal) au niveau de l'hypothalamus.

Rappelons que si les commandes hypothalamiques des gonadotrophines sont essentiellement excitatrices, celles de la prolactine sont essentiellement inhibitrices (le facteur prolactino-inhibiteur ou PIF en représentant la principale). A dose massive, les œstrogènes bloquent ce facteur inhibiteur, ce qui libère la sécrétion de prolactine. Les androgènes auraient pour effet de diminuer la sensibilité du PIF à cette action bloquante des œstrogènes et, par conséquent, de faire obstacle à la sécrétion de prolactine.

Les gynécomasties, dont le mécanisme est loin d'être univoque, peuvent résulter :

- d'une *hyperœstrogénie*, par production accrue, par défaut d'inactivation hépatique, par excès de conversion locale, par absorption médicamenteuse ou alimentaire d'œstrogènes ou de drogues susceptibles de se transformer en œstrogènes ;
- d'une *hypoandrogénie*, ou, plus précisément, d'un rapport androgènes/œstrogènes inférieur aux normes masculines ;
- d'une modification, spontanée ou acquise, de la *réceptivité de la glande mammaire* : hypersensibilité aux œstrogènes, insensibilité à l'action répressive des androgènes ;
- d'une hyperproduction, que l'origine en soit lésionnelle ou médicamenteuse, de gonadotrophines, ou de prolactine, voire d'hormone de croissance.

Ainsi qu'on a pu s'en rendre compte à la lecture des chapitres précédents, la gynécomastie, qui y figure et y revient comme un leitmotiv, est sans conteste la manifestation la plus répandue des intersexualités masculines et, pour ainsi dire, son *dénominateur commun*.

Les gynécomasties se divisent en deux grands groupes selon qu'elles se constituent à la période parapubertaire ou en toute indépendance et à une date éloignée de la puberté (gynécomasties acquises).

A) Gynécomasties indépendantes de la puberté.

a) *Gynécomasties des tumeurs endocriniennes*. — Nous avons vu que certains *cortico-surrénales* féminisaient l'organisme par le truchement d'une hypersécrétion considérable d'œstrogènes (à laquelle s'associe dans quelques cas une substance à propriétés gonadotropes) ; que les *chorio-épithéliomes testiculaires* sécrétaient constamment de façon massive et des œstrogènes et de la gonadotrophine chorionique, épisodiquement un peu d'hormone lactogène placentaire ; que dans les *leydigomes* une certaine hyperœstrogénie était de règle mais pouvait cependant faire défaut : on invoque alors tantôt une hypoandrogénie avec élévation du rapport œstrogènes/androgènes, tantôt au contraire la conversion en œstrogènes d'une sécrétion surabondante d'androgènes, soit au niveau de la tumeur, soit périphériquement au niveau des récepteurs mammaires. Plus hypothétiquement, les *sertolomes* pourraient fabriquer des composés œstrogéniques non identifiés. Quant aux *tumeurs hypophysaires à prolactine*, elles entraînent une gynécomastie en l'absence même de toute hyperœstrogénie.

La gynécomastie des *acromégales* ne sous-entend pas obligatoirement que la tumeur hypophysaire soit mixte et contienne des grains de prolactine : une importante sécrétion de STH (hormone de croissance) suffit en effet à hypertrophier les glandes mammaires.

Par ailleurs une tumeur cérébrale non endocrinienne peut, au même titre qu'une méningo-encéphalite, libérer par compression ou destruction de l'hypothalamus, de la prolactine génératrice de gynécomastie. Il nous faut également mentionner les *gynécomasties paranéoplasiques*, un cancer bron-

chique, un dysembryome médiastinal s'avérant capables, comme le placenta, de fabriquer des gonadotrophines.

b) *Gynécomasties d'origine médicamenteuse.* — Viennent en première ligne l'administration thérapeutique d'œstrogènes (cancer de la prostate), l'ingestion de volailles (ou celle de leurs œufs) soumises à un engraissement par les hormones, la pénétration transcutanée d'œstrogènes manipulés professionnellement ou accidentellement (j'ai observé chez un garçon de 9 ans une gynécomastie bilatérale de volume impressionnant, due au seul fait que cet enfant avait joué avec le peigne de sa mère, laquelle s'appliquait sur le cuir chevelu une pommade contenant un œstrogène de synthèse).

Mais il est aussi des gynécomasties imputables à la vitamine D et à la digitaline, dont on sait les parentés chimiques avec les œstrogènes, à l'isoniazide (Rimifon) dont les effets complexes pourraient porter sur les trois étages, hypothalamique, gonadique et mammaire, à la désoxycorticostérone, à la spironolactone, dont l'action antiandrogénique a été démontrée chez le rat, à un traitement prolongé par la gonadotrophine chorionique, à des injections d'hormone mâle que j'ai vu faire fondre au bout de deux piqûres une gynécomastie unilatérale, tandis qu'aussitôt après la troisième, se dessinait, de l'autre côté, une gynécomastie explicable par une conversion œstrogénique locale de ce supplément d'androgène.

Une place chaque jour plus importante revient à ces médicaments en vogue à visées *neurotropes* et à point d'impact hypothalamique, qui « paralysent » le centre inhibiteur de la sécrétion de prolactine : nous y reviendrons avec plus de détails à propos des galactorrhées masculines.

c) *Gynécomasties d'origine métabolique.* — Celle des *cirrhotiques* parvenus au stade de décompensation traduit une augmentation de l'œstradiol plasmatique consécutive à un défaut d'inactivation hépatique des œstrogènes, doublée d'une entrave à l'excrétion de la bile. Celle, infiniment plus rare, des *hyperthyroïdiens* est liée à la fois à une perturbation de la fonction hépato-biliaire qui augmente le taux des œstrogènes, et à l'augmentation de la liaison protéique de l'hormone mâle qui diminue le taux de la testostérone libre. La gynécomastie qu'occasionne la réalimentation de certains *dénutris*, tels les rescapés des camps hitlériens, serait due à la reprise brusque de la sécrétion de gonadotrophines hypophysaires, que la carence en aliments protéiques avait tarie. Sans doute faut-il en rapprocher celle qu'on observe chez 40 % des *urémiques* soumis à des hémodialyses répétées (rein artificiel), lors de la reprise d'une alimentation carnée.

d) *Gynécomasties d'origine loco-régionale.* — Une plaie thoracique, une tuberculose pleuropulmonaire, surtout si elle est traitée par l'isoniazide, un pneumothorax, etc., une blessure de la moelle épinière dorsale, une myélite, un zona intercostal peuvent, en exaltant la sensibilité du récepteur mammaire, favoriser la constitution d'une gynécomastie, généralement unilatérale et siégeant du côté de la lésion.

B) *Gynécomasties parapubertaires.* a) Nous avons vu le drame que représente l'éclosion pubertaire d'une gynécomastie chez un *hermaphrodite* ou un *pseudo-hermaphrodite*, déclaré garçon en raison de son phénotype masculin et élevé comme tel (on se souvient qu'à l'inverse, dans le testicule féminisant, où le phénotype est parfaitement féminin, le développement mammaire, qui ne manque jamais,

est attendu, souhaité et d'ailleurs souhaitable). C'est également dans le sillage de la puberté que s'édifie la gynécomastie du syndrome dit de *Turner mâle* et celle de la *maladie de Klinefelter*, mise sur le compte d'un abaissement du rapport androgéno-œstrogénique ou d'une modification de la réceptivité mammaire favorisant l'œstrogénisation des androgènes. Mais ce ne sont là que quelques exemples de gynécomastie pubertaire.

b) *Le syndrome de Rosewater*, curieuse anomalie génétique et familiale, se manifeste par une gynécomastie, chez un garçon jusqu'alors normalement constitué : la verge demeure infantile et les caractères sexuels secondaires sous-développés malgré le volume satisfaisant des gonades qui, lors de la puberté, produiraient un excès d'œstriol, lequel, freinant la fonction gonadotrope, réduirait la sécrétion de testostérone.

c) Toutes *insuffisances testiculaires* peuvent être factrice de gynécomastie, notamment celle des *cryptorchidies* (une ectopie unilatérale s'accompagnant parfois d'une gynécomastie du même côté), et surtout les hypogonadismes d'origine primitivement testiculaire (quoique une hyperplasie des seins ne soit pas incompatible avec un diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrophique d'origine hypothalamo-hypophysaire). Notons au passage que la régression progressive de leur fonction androgénique entraîne occasionnellement une gynécomastie chez les vieillards.

d) Une *intumescence mammaire transitoire* se produit chez les deux tiers des garçons de 13 à 16 ans, dont la puberté se déroule cependant de façon tout à fait satisfaisante. C'est un phénomène presque physiologique, souvent observé de père en fils, et qui, malgré le « complexe » qu'il engendre, n'est

justiciable d'aucun autre traitement que l'exhortation à la patience. Naguère imputée à une poussée inaugurale d'hypergonadotrophinie ou à une prépondérance passagère de l'activité œstrogénique sur l'activité androgénique de la gonade, une telle gynécomastie éphémère traduit de façon plus plausible la transformation locale en œstradiol d'une partie de la testostérone, mise brusquement en circulation par le testicule en pleine explosion pubertaire.

c) Mais au lieu de s'effacer, cette gynécomastie pubertaire va pouvoir atteindre un volume imposant, *persister et s'organiser*. Parfois sans doute une adiposité gynoïde lui fait-elle cortège — toutes les transitions s'observant entre gynécomasties isolées et gynécomasties avec hypogonadisme ou même avec pseudo-hermaphrodisme familial transmis par la mère (syndrome de Reifenstein). Cependant, dans la majorité des cas, elle est strictement isolée, les dosages des stéroïdes urinaires et de la testostérone plasmatique, pas plus que la biopsie testiculaire, ne révélant la moindre anomalie.

On sait que le développement spontané de la glande mammaire s'effectuerait dans le sens féminin si les *androgènes fœtaux* n'avaient pour mission de diminuer la sensibilité du récepteur mammaire à l'action ultérieure des œstrogènes, et, selon Neumann, de diminuer également la sensibilité du facteur *hypothalamique* prolactino-inhibiteur à l'action freinatrice (donc libératrice de prolactine) de ces mêmes œstrogènes.

Ainsi une gynécomastie pubertaire durable pourrait-elle être la conséquence d'un déficit androgénique fœtal (Federman).

En pratique, si les essais actuellement en cours de traitement par le clomifène, même précocement institué, se montrent décevants, notre seule attitude thérapeutique demeurera le recours à l'exérèse chirurgicale.

5. **Les galactorrhées.** — En regard du foisonnement des gynécomasties, la galactorrhée masculine a longtemps été considérée comme un phénomène insolite et rarissime, l'homme-nourrice, au même titre que la femme à barbe, faisant figure de personnage mythique et quelque peu monstrueux. Au début de ce siècle on rapportait encore le cas d'un Noir de 55 ans aux organes génitaux impeccables, et qui allaitait les enfants de sa maîtresse.

Aujourd'hui, du fait qu'on recherche systématiquement le moindre écoulement colostral, qui, chez l'homme, semble avoir la même signification qu'une lactorrhée véritable, du fait surtout de la prescription croissante de médications psychotropes, la galactorrhée masculine est devenue un phénomène banal.

Il n'est pratiquement pas de galactorrhée sans gynécomastie ou pour le moins sans une intumescence mammaire. Alors qu'elle fait défaut dans les gynécomasties pubertaires, une galactorrhée se voit, çà et là, dans toutes les formes de gynécomastie acquise, aussi bien d'origine métabolique que tumorale (testiculaire, surrénalienne, etc.), à l'exception de celles dont est seul responsable un excès de gonadotrophines.

Du point de vue physiopathologique, nous avons proposé de distinguer deux grands groupes de galactorrhées :

A) Les galactorrhées *par hyperœstrogénie*, les œstrogènes exerçant leurs effets à deux niveaux : celui de la glande elle-même dont ils développent les canaux galactophores et le stroma —, celui de l'hypothalamus où ils bloquent le facteur prolactino-inhibiteur. Expérimentalement d'ailleurs, sous l'influence de l'administration d'œstrogènes au rat mâle ou sous celle d'un implant d'œstradiol dans l'éminence médiane de son hypothalamus, l'hypophyse

se bourre de cellules à prolactine, tandis que les glandes mammaires se femellisent et deviennent lactantes.

B) Les galactorrhées *par hypersécrétion de prolactine* (1) *sans la moindre surimprégnation œstrogénique*, telles qu'en réalisent les adénomes hypophysaires à prolactine, certaines altérations lésionnelles de l'hypothalamus, et surtout les substances psychotropes qui possèdent une action paralysante sur le centre inhibiteur de la sécrétion prolactinique : psycho-analeptiques (amphétamines, tranquillisants mineurs, antidépresseurs : tofranil), neuroleptiques (réserpine et largactyl, halopéridol) et avant tout sulpiride (dogmatil), sous l'influence duquel l'apparition d'une sérosité mammaire discrète s'observe avec une fréquence insoupçonnée. Il est habituel que le patient accuse en même temps un émoussement de sa libido, des troubles de l'érection et de l'éjaculation. Ces données cliniques, conformes aux résultats expérimentaux obtenus, d'une part par l'implantation de réserpine dans l'hypothalamus du rat mâle, et d'autre part par une large fourniture de prolactine à l'animal, permettent d'affirmer qu'une sécrétion massive de prolactine suffit à elle seule à créer de toutes pièces un syndrome gynécomastie-galactorrhée (homologue masculin du syndrome féminin aménorrhée-galactorrhée).

II. — Syndrome de masculinisation chez un sujet de sexe féminin

Il est caractérisé en premier lieu par le développement d'une pilosité analogue à celle des hommes : tendance à l'hypertrichose diffuse (hirsutisme), mais

(1) Ou, chez les acromégales, d'hormone somatotrope qui, massivement sécrétée, acquiert un pouvoir lactogène.

surtout présence de poils là où une femme normale en est dépourvue, à savoir le visage (au-dessus de la lèvre, aux tempes, au menton), la poitrine (soit sur les seins, soit dans le sillon inter mammaire), le ventre (la toison pubienne, triangulaire à base supérieure, se prolonge en haut et en avant jusqu'au nombril, et gagne vers le bas le périnée et le pourtour de l'anus). Ce *virilisme pileux* s'accompagne d'un « encochement » latéral de la chevelure dessinant des golfes frontaux, d'un épaissement de la peau et d'une hypersécrétion de sébum qui prédispose à l'acné.

Un degré de plus, le *clitoris* augmente de volume, les *grandes lèvres* s'hypertrophient, se rident et se pigmentent. Enfin la *masse musculaire* se développe au détriment de la graisse, la *voix* prend un timbre grave, le *caractère* se modifie et parfois le comportement sexuel.

Ce syndrome de *masculinisation*, lorsqu'il est important, se double d'un syndrome de *défématisation* : atrophie des seins, diminution puis disparition des règles, les ovaires cessent de pondre et leur structure s'altère, le vagin se dessèche et s'atrophie.

Ces deux syndromes de masculinisation et de défématisation conjuguent leurs effets pour imprimer au *morphogramme* un allongement du diamètre bihuméral et un raccourcissement du diamètre bitrochantérien.

Il est des syndromes virilisants qui ont pour support un processus *lésionnel*, et des virilismes pileux *sans substratum lésionnel* décelable.

1. **Virilisation par processus lésionnel.** — Chez une *enfant* de moins de 12 ans et chez une femme *adulte*, un syndrome de virilisation d'origine lésion-

nelle évoque une *tumeur cortico-surrénalienne* ou *ovarienne*.

Chez une jeune fille au décours de la *puberté* et chez une jeune femme, on suspectera une *hyperplasie surrénale congénitale* discrète à révélation différée ou un *syndrome de Stein-Leventhal*.

De surcroît, un certain degré de virilisation s'observe dans d'autres syndromes endocriniens, dont elle ne constitue qu'une manifestation accessoire.

A) *Cortico-surrénales (tumeurs cortico-surrénales) virilisants*. — Pour rares qu'ils paraissent, ils le sont pourtant deux ou trois fois moins que les cortico-surrénales féminisants et, dans une proportion beaucoup plus importante de cas, se constituent dès l'enfance.

a) *Ces formes de l'enfance* ont un début très précoce, souvent dès l'âge de 2 ans et presque toujours avant 7 ans ; elles se révèlent par l'apparition de poils sur le pubis, indice d'une prématuration hétérosexuelle (mue de la voix, augmentation de volume du clitoris incitant la fillette à se masturber, reliefs musculaires imposants et croissance accélérée, mais qui sera rapidement stoppée par une soudure anticipée des cartilages). Si la tumeur n'est pas extirpée on ne verra pas les seins se développer ni les menstruations s'établir.

b) *Les formes de l'adulte* s'annoncent par un hirsutisme. L'hypertrophie du clitoris, et parfois des grandes lèvres, s'intègre dans un syndrome de virilisation majeure ; puis les règles, devenues insuffisantes et irrégulières, font après quelques mois place à une aménorrhée totale.

c) A côté de ces formes habituelles il est :

— des formes *associées* à une hypertension artérielle, à une mélanodermie, à un syndrome cushingien (témoin de

l'existence d'une tumeur mixte, sécrétant à la fois du cortisol et des androgènes), beaucoup plus commun chez la fillette — où il s'observerait dans un sur trois des cortico-surrénales virilisants — que chez la femme adulte ;

- des formes *dissociées* (dont j'ai rapporté avec M. Zara un cas exemplaire) où l'hirsutisme et l'éventuelle hypertension artérielle ne s'accompagnent d'aucun trouble de l'ovulation ni du cycle menstruel ;
- des formes installées *après la ménopause*, qui pourrait revendiquer à elle seule les signes de masculinisation (dégarnissement des tempes, modification de la voix) et de déféminisation (atrophie des seins, atrésie vaginale), de sorte que l'hypertrophie clitoridienne revêt ici une valeur diagnostique décisive.

Sauf chez l'enfant, où la tumeur est deux fois sur trois accessible à la palpation, et hormis les formes malignes extensives, c'est l'exploration radiologique (selon les techniques que nous avons mentionnées à propos des cortico-surrénales féminisants) qui permettra de la découvrir et de la localiser.

Mais déjà celle-ci pouvait être soupçonnée grâce au dosage des *17 céstéroïdes urinaires* qui atteignent des taux énormes, 50, 100, 200 mg, sinon plus de 1 g en cas de tumeur cancéreuse. La chromatographie montre que toutes les fractions sont augmentées en valeur absolue, avec accroissement sélectif de la DHA. Les urines contiennent d'ailleurs de nombreux métabolites, les uns précurseurs des androgènes, les autres provenant des chaînes de synthèse du cortisol et de l'aldostérone.

C'est essentiellement à la testostérone qu'est due la virilisation, mais on ignore si cette testostérone provient directement de la tumeur ou si elle ne représente qu'un sous-produit libéré dans l'organisme, à partir d'autres stéroïdes élaborés en excès par la tumeur. L'hypertension artérielle semble conditionnée par des métabolites anormaux à fonction pressive. En cas de syndrome cushingien associé on trouve

de surcroît une quantité inusitée de métabolites du cortisol ou de ses précurseurs.

Ces éliminations stéroïdiennes ne sont pas obligatoirement insensibles à la stimulation par l'ACTH; par contre il est exceptionnel que l'épreuve de freinage à la dexaméthésone ne se montre pas rigoureusement négative.

L'intervention chirurgicale, pratiquée sitôt le diagnostic porté, met à jour une masse tumorale arrondie, d'aspect plus souvent homogène que bosselé, et relativement volumineuse, puisque son poids moyen est de 75 à 300 g (il en est cependant de petites, de la taille d'une noisette, et de très grosses pesant un ou plusieurs kilogrammes). A la coupe elle apparaît ferme, de couleur chamois, et permet de découvrir des plages hémorragiques ou nécrotiques, des formations kystiques ou des calcifications. Elle sera extirpée dans sa totalité.

La surrénale opposée, d'apparence généralement normale, peut s'être atrophiée du fait de l'hypersécrétion concomitante de substances ACTH-freinatrices.

Signalons à titre de curiosité les formes bilatérales et les formes développées à distance de la glande aux dépens de tissu cortico-surrénalien « ectopique ».

La tumeur peut revêtir deux aspects histologiques selon que sa structure est fasciculo-réticulaire comme celle d'une surrénale normale (forme orthoplasique), ou bouleversée (nappes mal délimitées de cellules atypiques multinucléées avec nombreuses mitoses).

Mais il est très difficile d'assujettir le pronostic clinique à ces données histologiques. Tout cortico-surrénalome masculinisant possède un certain potentiel de malignité : « Latente dans les formes orthoplasiques qui se présentent comme des adénomes bien encapsulés, démontrée dans les formes ana-

plasiques, réalisée à partir du moment où la tumeur s'accompagne d'adénopathies, a envahi les vaisseaux, rompu la gaine surrénalienne et progressé vers les organes voisins » (P. Guinet).

L'évolution spontanée de ces tumeurs n'en demeure pas moins très lente, étagée sur 5, 10, 20 ans et davantage ; mais on ne verra là le gage que d'une apparente bénignité.

Le pronostic postopératoire est, dans l'ensemble, nettement plus favorable que celui des cortico-surrénalomes féminisants ; toutefois l'opérée guérie reste toujours à la merci de rechutes et de métastases tardives, annoncées par une réélévation des 17 cétostéroïdes (qu'on devra toujours doser, à titre de contrôle, tous les trois à six mois), et commandant l'instauration d'une chimiothérapie antisurrénalienne (OP'DDD, amino-gluthétimide), ou antimitotique, dont on ne saurait attendre que des bénéfices temporaires.

B) *Hyperplasie surrénale congénitale à révélation post-pubérale.* — Chez une adolescente atteinte d'un virilisme pileux avec hyperséborrhée et répartition musculo-adipeuse orientée dans le sens masculin, dont le clitoris est un peu trop volumineux et les règles irrégulièrement espacées, on portera ce diagnostic si l'élévation des 17 cétostéroïdes, et surtout de la DHA, s'accompagne d'une prégnanetriolurie (considérablement majorée par les injections d'ACTH), signature du trouble enzymatique responsable du processus.

La dexaméthasone, qui permet d'obtenir un freinage complet, continuera alors d'être administrée à titre thérapeutique : en même temps qu'elle atténue la pousse pileuse, elle assure des ovulations régulières et une fécondité normale.

C) *Maladie de Cushing. Hypercorticisme paranéoplasique. Acromégalie.* — Indépendamment des cortico-surrénales mixtes, sécrétant à la fois des androgènes et du cortisol, une hypertrichose plus ou moins marquée fait partie du tableau de la *maladie de Cushing* par hypersécrétion d'ACTH d'origine hypothalamique (avec ou sans adénome hypophysaire) — tableau qui comporte une adiposité pléthorique facio-tronculaire supérieure, des vergetures pourpres, une fonte des muscles, un amincissement de la trame protéique des os et de la peau, une hypertension artérielle et une fragilité des vaisseaux capillaires, une propension au diabète, une aménorrhée...

Avec l'augmentation du cortisol plasmatique et des 17 OH urinaires, marche de pair une élévation généralement moindre des 17 cétostéroïdes.

On ne confondra pas une maladie de Cushing (où, tandis que les injections d'ACTH déclenchent une réponse explosive, le freinage par la dexaméthasone demeure très incomplet) avec l'*hypercorticisme d'entraînement des obèses*, dont l'expression clinique est d'ailleurs quelque peu différente (ni ostéoporose, ni atrophie musculaire, ni arrêt des règles) et qui obéit parfaitement à l'épreuve de freinage.

Les *hypercorticismes paranéoplasiques* (sécrétion par un quelconque cancer d'une substance analogue à l'ACTH hypophysaire) peuvent, eux aussi, s'accompagner d'hirsutisme.

Chez les *acromégales*, dont les déformations très caractéristiques du crâne, de la face et des extrémités traduisent une hypersécrétion d'hormone de croissance (STH), en règle générale conditionnée par une tumeur hypophysaire à cellules éosinophiles, l'hypertrichose est assez habituelle et l'élévation des 17 cétostéroïdes fréquemment notée.

D) *Tumeurs ovariennes virilisantes.* — Peu fréquentes, jamais relatées avant l'âge de 15 ans, elles offrent des aspects histologiques fort variés.

a) Les trois quarts des observations concernent des *arrhénoblastomes*. Si ce sont les seules dont le volume permette parfois de les percevoir à l'examen clinique, leur diamètre habituel est de 2 à 10 cm. Issues des reliquats embryonnaires de signification testiculaire qui occupent le hile de l'ovaire, ces tumeurs jaunâtres se présentent sous trois formes :

forme *adénomateuse*, constituée par des tubes tapissés de cellules de Sertoli, ne contenant que de rares cellules de Leydig et ne possédant de pouvoir virilisant que dans un tiers des cas ; forme *indifférenciée* d'apparence sarcomatoïde ; forme *intermédiaire*, où les tubes sont partiellement remplacés par des cordons entre lesquels, au sein d'un stroma fibreux, se trouvent des plages de cellules de Leydig. Dans ces deux dernières formes, un syndrome de virilisation se développe quatre fois sur cinq.

Un arrhénoblastome virilisant produit essentiellement de l'androsténone, mais ne paraît pas incapable de produire aussi de la testostérone.

b) Les *tumeurs leydigiennes du hile* sont faites d'amas de cellules de Berger, identiques aux cellules masculines de Leydig dont elles possèdent d'ailleurs tous les caractères histochimiques (cristaux de Reinke) et hormonaux (sécrétion directe de testostérone).

c) En opposition avec ces tumeurs de type masculin, il est des tumeurs de type mixte (*gynandroblastomes*) et de type féminin (*tumeurs de la granulosa et de la thèque interne*, dont les cellules ont perdu le pouvoir d'aromatiser les androgènes pour les transformer en œstrogènes).

d) Dans le groupe polymorphe des *tumeurs à cellules lipidiques*, stigmatisées par la présence de cellules riches en lipoïdes, certaines doivent être rattachées aux tumeurs leydigiennes ; d'autres s'apparentent par leur disposition fasciculaire ou glomérulaire aux tumeurs du cortex surrénalien et pourraient d'ailleurs s'être développées à partir d'enclaves intragonadiques de tissu surrénalien ; d'autres enfin semblent avoir pour origine le stroma ovarien lutéinisé.

e) Il nous faut citer encore :

- les tumeurs, bénignes ou malignes, primitivement ovariennes ou métastatiques, non sécrétrices par elles-mêmes, mais induisant une sécrétion androgénique de la part du stroma peritumoral ;
- la formation, dans les deux ovaires, pendant la grossesse, et sous l'influence des gonadotrophines gravidiques, de nodules pseudo-tumoraux d'hyperplasie thécale lutéinisée (*lutéomes* ou mieux *thécomatose*), susceptibles de sécréter suffisamment de testostérone pour viriliser le fœtus, mais qui se résorbent après l'accouchement ;
- l'*hyperthécose* (hyperplasie et lutéinisation du stroma ovarien et de la thèque), qui ne se distingue du syndrome de Stein-Leventhal que par l'absence de kystes folliculaires et la prédominance sécrétoire de la testostérone sur l'androsténone.

Au cours des tumeurs ovariennes les plus virilisantes il persiste une *œstrogénurie* notable, et l'élimination des *17 cétostéroïdes*, qui peut se montrer subnormale, demeure en tout cas beaucoup moins abondante que dans les cortico-surrénales. Cependant la proportion d'androstérone et d'étiocolanolone urinaires et le taux de la *testostérone plasmatique* sont toujours élevés, et la fraction androstérone-étiocolanolone ne s'effondre pas lors d'un freinage surrénalien par la dexaméthasone.

En matière de tumeurs virilisantes de l'ovaire, il s'avère très malaisé de distinguer les formes bénignes des formes malignes, tant à la lumière des épreuves dynamiques (les sécrétions androgéniques d'une forme maligne se montrant stimulables et même parfois freinables) qu'après examen minutieux des coupes histologiques, qui ne permettent pas de préciser le pronostic.

Rares sont d'ailleurs les formes malignes (22 % des arrhénoblastomes, 10 % des tumeurs à cellules lipidiques), et plus rares encore les métastases.

Aussi bien se trouve-t-on légitimement en droit d'espérer l'obtention d'une *guérison chirurgicale*

rapide et définitive : les règles se réinstallent et les grossesses redeviennent possibles ; par contre un syndrome de masculinisation installé de longue date n'est plus réversible, et il faudra savoir se contenter de sa rétrocession incomplète.

E) *Syndrome de Stein-Leventhal*. — Il pourrait sembler abusif de faire figurer dans les états intersexuels une affection où la virilisation se borne à une hyperpilosité, qui peut être discrète et fait même défaut dans la moitié des cas. En réalité, mis à part un fond névrotique, quasi-constant selon J. Vague, et un embonpoint facultatif, le syndrome de Stein se manifeste essentiellement par une spanioménorrhée progressive (règles de plus en plus espacées) aboutissant à une aménorrhée avec absence de décalage thermique (courbe de température monophasique), absence d'ovulation, absence de corps jaune, absence de sécrétion de progestérone, et stérilité.

Toutefois il y existe constamment une *hyperandrogénie biologique*. Sans doute les 17 cétostéroïdes urinaires demeurent-ils à un taux subnormal ou à peine excessif, mais l'androstérone y prédomine, et le dosage de la testostérone plasmatique fournit un chiffre élevé. Cette hyperandrogénie contraste avec une œstrogénurie un peu basse et une prégnandiolurie pratiquement nulle. Et c'est bien dans l'ovaire que siège cette source pathologique d'androgènes : le sang veineux ovarien est plus riche en androsténone et en testostérone que le sang périphérique ; le freinage de la fonction surrénalienne par la dexaméthasone laisse persister un culot important d'androstérone, moindre d'étiocolanolone et misérable de DHA ; enfin la stimulation par la gonadotrophine chorionique majeure

électivement — en même temps que l'œstriolurie augmente un peu — l'élimination urinaire des androgènes ovariens.

Indolents, généralement gros et toujours de volume stable, les ovaires apparaissent, à la cœlioscopie, lisses, tendus, nacrés, recouverts d'une coque épaisse qui ne porte aucune cicatrice de ponte : ils se présentent comme deux boules de billard blanches entourant la boule utérine rouge de même dimension (R. Palmer).

La biopsie montre un *stroma cortical*, épaissi de façon considérable et uniforme, et de nombreux *follicules* linéairement tassés, immatures et *microkystiques*, dont la thèque interne est lutéinisée et hypertrophiée. A tout prendre, cette image histologique, peu différente de celle d'un ovaire prépubertaire normal, appartient en commun à tout ovaire qui, soumis à une sollicitation gonadotrophinique, n'y répond par aucune ponte.

L'anovulation n'est pas d'essence mécanique, mais bien d'essence hormonale. Elle ne résulte cependant pas d'un défaut de FSH (dont le taux se montre toutefois un peu faible), ni d'un défaut de LH (dont, bien au contraire, le taux se montre toujours franchement, quoique anarchiquement, accru), mais du fait que les gonadotrophines hypophysaires sont sécrétées à débit constant, comme chez l'homme, sans présenter de fluctuations cycliques, et que manque en particulier le pic de LH nécessaire à l'ovulation.

La cause première pourrait en être une *dysgénésie ovarienne* avec trouble enzymatique de la stéroïdogénèse entravant la transformation locale des androgènes en œstrogènes (hypothèse séduisante lorsqu'on découvre une anomalie du caryotype, plus hasardeuse si l'on invoque le souvenir d'un mosaïcisme fœtal avec, par la suite, disparition d'un clone anormal : A. Netter). L'hypersécrétion androgénique imprimerait alors à l'hypothalamus un comportement masculin.

On admet aujourd'hui plus volontiers que la responsabilité

du syndrome incombe à l'*hypothalamus*, dont l'horloge ne se serait pas laissé régler durant la vie fœtale, ou qui se serait dérégulée aux alentours de la puberté, sous l'influence de chocs émotionnels ou d'une hyperandrogénie surrénalienne ayant eu pour effet de masculiniser l'*hypothalamus* : dans cette dernière éventualité, l'hyperandrogénie ovarienne secondaire ne ferait que majorer les méfaits sur le système pileux de l'hyperandrogénie surrénalienne primitive.

Si la résection cunéiforme des deux ovaires est souvent suivie de quelques ovulations dont la patiente se hâtera de profiter pour tenter d'obtenir une grossesse, il semble plus logique et préférable de faire appel au clomifène pour lever l'inhibition des centres antérieurs de l'*hypothalamus* qui commandent son activité cyclique.

Lorsqu'une maternité n'est pas souhaitée, et que l'on se propose simplement de tarir l'hypersécrétion androgénique, il n'est que de prescrire une thérapeutique œstro-progestative séquentielle (pilules anticonceptionnelles), qui bloque les gonadotrophines et met les ovaires au repos.

Pathogéniquement apparentées au syndrome de Stein, les ovarites sclérokystiques acquises (mieux dénommées *dystrophies polykystiques de l'ovaire*) s'en distinguent par leur évolution discontinue, la persistance d'ovulations intermittentes, la présence d'ovaires douloureux sujets à des poussées fluxionnaires, le rôle étiologique déterminant des infections et des chocs psycho-affectifs.

2. Virilisation sans substratum lésionnel décelable.

— A) *Virilisation médicamenteuse*. — Les progestatifs de la famille des norstéroïdes — trop souvent employés en cas de menace d'avortement, au risque de doter le fœtus d'organes génitaux externes ambigus (intersexualité constitutionnelle) — et qui entrent dans la composition de nombreuses pilules anticonceptionnelles, peuvent être responsables d'un virilisme pileux et d'une modification du timbre de la voix. Et davantage encore, bien entendu, les dérivés de l'hormone mâle (sels de testostérone et

d'androsténediol), quelles qu'en soient la formule et la voie d'introduction, mêmes ses dérivés à visées exclusivement anabolisantes (employés avec fruit dans les cures d'amaigrissement), qui, de surcroît, occasionnent parfois des perturbations du cycle et une atrophie mammaire — heureusement presque toujours réversibles.

B) *Virilisme pileaire post-pubéral spontané.* — Drame de l'adolescence et pris d'autant plus au tragique qu'il s'agit le plus généralement de jeunes filles anxieuses et dépressibles, le virilisme pileaire le plus modeste fait figure de disgrâce aussi obsédante que la présence d'une barbe véritable et l'usage quotidien du rasoir. Encore plus complexées que les garçons gynécomastes, on en voit qui s'interdisent délibérément toute vie affective sinon toute vie sociale, refusant de sortir avec des camarades et s'enfermant dans leur chambre en menaçant de se supprimer !

a) Un tel virilisme pileaire est parfois authentifié par une augmentation des 17 cétostéroïdes dont se pose, en l'absence de contexte évocateur, le problème d'une origine surrénalienne (légitimant une corticothérapie ACTH freinatrice) ou ovarienne (justifiable d'une hormonothérapie féminine).

En faveur de l'origine surrénalienne plaident la conservation d'un cycle menstruel assez régulier, un chiffre relativement élevé (18-20 mg) de 17 cétostéroïdes portant de façon élective sur la DHA, l'obtention d'un freinage complet par la dexaméthasone. En faveur de l'origine ovarienne s'inscrivent de profondes perturbations menstruelles, un chiffre subnormal de 17 cétostéroïdes, comportant plus de 70 % d'androstérone (A) et d'étiocholanolone (E), et contrastant avec un taux de testos-

térone plasmatique supérieur à 0,10 μg , un freinage incomplet par la dexaméthasone avec persistance d'un important culot de la fraction A + E, que relève en flèche la stimulation ovarienne par injections de gonadotrophine chorionique. En marge de cette classique épreuve (freinage surrénalien + stimulation ovarienne), J. Decourt a proposé une épreuve de freinage ovarien par le lyndiol, jumelé au freinage surrénalien par la dexaméthasone.

Mais, en fait, des troubles menstruels identiques s'observent dans l'une et l'autre éventualité, et il n'est pas rare de voir se régulariser les règles sous la seule influence d'une corticothérapie. Surtout, on relève de telles divergences, d'ailleurs inexplicables, dans les résultats des épreuves dynamiques (freinage surrénalien incomplet, avec persistance d'une importante fraction A + E, mais épreuve de stimulation ovarienne négative, ou bien freinage complet mais épreuve de stimulation positive), que le dilemme en devient impossible à trancher — d'où l'opinion éclectique de H. P. Klotz, pour qui les ovaires et les surrénales participent de concert à l'édification des virilismes pilaires.

b) Lorsque les dosages urinaires d'hormones fournissent des chiffres absolument normaux et que la chromatographie des 17 cétostéroïdes se montre également normale, on parle de virilisme pilaire *idiopathique*, volontiers familial ou ethnique (dans certaines contrées d'Amérique du Sud c'est un attribut de la population féminine presque tout entière).

J. Decourt le considère comme l'expression d'un biotype particulier, plutôt que d'un désordre hormonal, la constitution androïde, dont il distingue des formes avec ou sans hypogynisme (selon le développement du bassin et de la poitrine), et qui porte à la fois sur la morphologie corporelle et sur le profil psychologique (caractère, orientation libidinale).

Des recherches récentes ont mis l'accent sur le rôle déterminant des *anomalies de transport de la testostérone* et d'une augmentation de sa *consommation par les récepteurs*.

Un excès relatif de testostérone libre, seule forme utilisable, pourrait résulter, selon nos collaborateurs F. Dray, J. Sebaoun et G. Delzant, d'un abaissement jusque dans la zone masculine de son affinité de liaison avec la protéine qui la véhicule (cette affinité de liaison varie en sens inverse de ce qu'on appelle la clearance métabolique, et qui correspond au pourcentage d'hormone libre ayant échappé à l'inactivation hépatique : chez une femme normale la clearance est basse et l'affinité de liaison est élevée).

Une augmentation de la consommation périphérique laquelle sous-entend, que, comme chez l'homme, la majeure partie de testostérone libre s'est transformée au niveau des récepteurs en dihydrotestostérone, directement active, n'est possible que si la clearance métabolique est augmentée et l'affinité de liaison abaissée.

Mais de telles anomalies du métabolisme intermédiaire ne constituent pas obligatoirement un phénomène autonome, responsable en chef du virilisme pileux, car toute hyperproduction de testostérone — qu'elle soit de source surrénalienne ou ovarienne —, diminue l'affinité de liaison et par conséquent augmente la consommation périphérique de la testostérone.

Néanmoins, que le phénomène soit primitif et causal ou secondaire et conséquentiel, on peut obtenir un ralentissement de la pousse des poils en augmentant l'affinité de liaison de la testostérone par administration soit d'un œstrogène (sous forme de pilules anticonceptionnelles à forte teneur en œstradiol ou bien d'applications cutanées d'une pommade ou d'une solution œstrogénique), soit d'un dérivé thyroïdien (de préférence la *d*-thyroxine qui est particulièrement bien tolérée). Cependant il est bien souvent nécessaire de parfaire les effets de l'hormonothérapie par une épilation électrique et d'entreprendre concomitamment une psychothérapie de soutien.

CHAPITRE IV

LES COMPORTEMENTS INTERSEXUELS

I. — Homosexualité (1)

Pratiquée de tous temps, sévissant en tous lieux, elle n'a cessé de faire l'objet de controverses passionnées.

Ses adeptes et ses supporters puisent, dans la zoologie et dans l'Histoire, des arguments destinés à la légitimer ; et citant à l'envi les innombrables héros — Achille en tête —, souverains, artistes et créateurs de génie qui s'y sont adonnés, ils voient dans l'homosexualité la marque d'une irréfutable supériorité.

A l'opposé, les ébats amoureux entre individus du même sexe passent aux yeux des bourgeois imbus de morale traditionnelle pour une tare, sinon pour un vice passablement dégradant.

Quant aux juges impartiaux, ils s'accordent à considérer l'homosexualité comme l'expression d'un état pathologique, dont seules prêtent à discussion les causes déterminantes.

Ces véhéments débats concernent essentiellement l'homosexualité masculine, le saphisme bénéficiant de l'indulgence qu'inspire le spectacle gracieux de deux corps féminins entrelacés.

Il est de fait que l'homosexualité masculine et

(1) Chapitre revu par le D^r René Held, président de la Société « L'Évolution psychiatrique ».

la féminine se présentent sous un jour quelque peu différent.

1. **Homosexualité masculine.** — Il convient de mettre à part l'*homosexualité conditionnée*, née de circonstances fortuites qui en favorisent l'éclosion chez des sujets jusqu'alors normalement attirés par les femmes : il en va ainsi dans les armées en campagne, les camps de déportation, les prisons et le bagne où les incarcérés n'ont d'autre ressource que de « se besogner entre eux ». Dans certains milieux littéraires la mode impose aux snobs une homosexualité de salon ; dans certains métiers (qui d'ailleurs attirent tout particulièrement les invertis), danseurs, acteurs et cinéastes, couturiers et coiffeurs en vogue, elle constitue le meilleur garant d'une réussite professionnelle ; ailleurs, la paresse, l'appétit du lucre et le goût de la prostitution aux alentours des désuètes vespasiennes, s'en partagent la responsabilité.

Ces homosexualités conditionnées ne sont pas toujours absolues — César ne se vantait-il pas d'être le mari de toutes les femmes et la femme de tous les maris ? —, ni toujours durables : on en voit se laisser balayer dans le sillage de la première jupe qui passe, par une odeur féminine retrouvée.

Elles apparaissent autrement dangereuses chez les adolescents, entre les murs d'un collège austère et dans la servitude de l'internat. L'ascendance d'un maître ou d'un confesseur, l'amitié « particulière » admirative, tendre et platonique à son origine, puis de plus en plus exaltée, pour un camarade, jouent souvent un rôle déclenchant, à une période trouble du développement où l'orientation libidinale est encore indécise : lors du franchissement de ce cap périlleux, le tournant peut être mal pris et le faux

pas d'autant plus irréversible que les pulsions homosexuelles parapubertaires se trouvent facilitées par l'absence de toute fréquentation féminine — absence qui attise la peureuse méfiance éprouvée par la plupart des garçons à l'égard des filles.



Là où l'école psychiatrique du XIX^e siècle voyait un stigmate de dégénérescence mentale, Marañón incriminait un défaut d'hormone mâle, dont la démarche, les intonations, la mimique suggestive constituaient pour lui les témoins. Puis on a tenté d'individualiser un troisième sexe en lui imputant une origine génétique. C'était oublier que les particularités du geste et des attitudes sont volontiers d'inspiration théâtrale et méconnaître l'importance des facteurs d'environnement (mode d'éducation, exemples observés dans l'entourage, milieu familial trop conformiste ou, à l'inverse, contestataire).

L'*homosexualité perversion* découle d'une anomalie d'un Moi parfaitement consentant ; elle n'entraîne aucun conflit, aucun remords : bien au contraire, ces homosexuels orgueilleux et fiers, enclins au prosélytisme, se comportent en zélés propagandistes de leur perversion. Celle-ci est aussi bien le fait de jeunes éphèbes, parfumés et maquillés, que d'hommes parfaitement virils, brutaux, musclés, velus, au teint enluminé de reître, amateurs de chair fraîche comme de gibier faisandé et pédérastes au sens strict du mot.

Homosexualité-névrose. L'homosexualité se présente beaucoup plus communément comme une névrose, et la structure qui la sous-tend est explicable en termes empruntés à la théorie psychanalytique du développement de la personnalité.

Insistant sur l'influence déterminante et secrète des souvenirs infantiles les plus reculés, Freud a montré que l'inversion n'était ni un phénomène inné ni un phénomène fortuitement acquis.

Tout jeune garçon éprouve pour sa mère une tendresse œdipienne (fixation maternelle) et pour son père une jalousie teintée d'agressivité, mais située sur le plan de l'ambivalence, car, en même temps aimé et admiré, le père sert aussi de modèle identificatoire.

La libido, d'abord diffuse, va passer par un stade oral, puis un stade anal, avant que se dessine son orientation définitive. Ainsi, l'homosexualité résulterait d'un blocage de la libido à une phase transitionnelle de bisexualisme à laquelle nul n'échappe entièrement et pourrait, dans maintes circonstances, être considérée comme une façon de résoudre un conflit entre les pulsions sexuelles et la défense contre ces mêmes pulsions. De tels conflits, imparfaitement liquidés, seront susceptibles d'imposer leur marque indélébile sur le futur comportement génital.

Le petit de l'homme ne parvient jamais à se détacher de l'amour que, dès la période néonatale (sinon prénatale), il a porté à sa mère. Il demeurera influencé toute sa vie durant par la manière dont il aura été materné ; et, adulte, c'est toujours sa mère, symbole de l'éternel féminin, que, dans l'objet aimé, il recherchera, ou au contraire fuira. (On trouve là une source fréquente d'impuissance, l'inconscient inhibant toute activité sexuelle en l'assimilant à une souillure incestueuse.)

C'est dire l'influence du climat dans lequel s'est déroulée notre enfance (enfant orphelin ou écarté du foyer familial ; enfant unique et adulé ; seul garçon parmi plusieurs sœurs ; appartenance à une famille exclusivement composée de garçons), et surtout des relations fils-mère, soit que celle-ci, par son autoritarisme, apparaisse comme le personnage fort du couple parental, soit au contraire que, le père demeurant inaccessible, l'enfant reste lié à sa mère par un attachement excessif — attachement

d'ailleurs réciproque pour peu que la mère, veuve et frustrée, soit atteinte du complexe de Jocaste.

Survient la puberté, marquée par une violente augmentation des pulsions sexuelles.

Ces pulsions vont s'exprimer au travers de montages psychologiques antérieurs : réapparition des comportements prégénitaux, des anciens investissements œdipiens et de leurs conséquences castratrices. Les craintes de castration expliquent l'agressivité de l'adolescent envers les filles. Le dégagement de l'emprise parentale et singulièrement paternelle, le conduit à la recherche d'un objet de remplacement. Telle est la genèse du culte du Héros, auquel, non sans un certain narcissisme et par idéal du Moi, s'identifie l'adolescent. Il ne pourra se libérer de ces tendances homosexuelles que par une réorganisation de sa personnalité, réorganisation qui se trouvera grandement favorisée par des gratifications hétérosexuelles, puisque aussi bien c'est l'intégration de la sexualité dans la personnalité mentale qui met un terme à l'adolescence.

Maintes fois l'homosexualité témoigne tout simplement d'un état d'adolescence prolongée qui laisse le champ libre à des pulsions conflictuelles : se blottir dans le sein de sa mère, mais en même temps éviter tout contact intime avec elle et, par conséquent, avec toutes les femmes. Le refoulement incomplet de ce conflit n'apporte qu'un soulagement partiel, et constituerait un des mécanismes majeurs de l'homosexualité, qui se présenterait ainsi comme une défense érotique contre un état masochique d'autopunition. S'y ajoute-t-il, du fait de la carence paternelle, une impression de solitude, que l'adolescent trouvera dans l'homosexualité un contact humain bénéfique et une rupture de son isolement affectif. Mais d'autres recherchent dans l'homosexualité l'image de leur propre virilité encore balbutiante, en l'assimilant à celle du partenaire.

Cette interprétation psychanalytique de l'homosexualité n'est pas admise sans réserves par l'unanimité des auteurs.

L'hypothèse d'une origine génétique ne repose, en l'absence constante de toute anomalie du caryotype, sur aucune base objective.

En ce qui concerne l'hormone mâle, le taux urinaire des 17 cétostéroïdes est de même ordre de grandeur chez les homosexuels que dans l'ensemble de la population ; à peine dans 20 ou 30 % des cas se montre-t-il un peu faible, sans descendre toutefois au-dessous de la limite inférieure de la normale.

Les trois observations de Loraine concernant des homosexuels à testostérone abaissée ne seraient significatives que si le taux de la testostérone plasmatique n'oscillait, à l'état physiologique, dans des limites beaucoup plus larges que nous ne l'avions pensé naguère. Sidney Margolèse a observé pour sa part une inversion du rapport androstérone/étiocholanolone chez 14 homosexuels. Mais ces récents travaux portent sur trop peu de sujets pour être statistiquement irréfutables et permettre de conclure.

Aussi J. Vague a-t-il été amené à considérer que chez nombre d'homosexuels — dont les organes génitaux sont normaux mais dont la différenciation somatique apparaît incomplète ou anarchique —, il faut incriminer un défaut non pas de la sécrétion mais de la réceptivité à la testostérone, — défaut imputable à une altération des centres nerveux.

Mais J. Vague a de l'homosexualité une conception assez spacieuse. S'en référant à la physiologie comparée, il insiste sur le fait que chez la plupart des animaux, au moins chez les mammifères, c'est le mâle qui joue dans l'amour le rôle actif et dominateur : il a le goût de la chasse et de l'attaque ; l'initiative sexuelle lui appartient en propre, et il se comporte en agresseur, tandis qu'à la femelle est dévolu un rôle essentiellement passif. Aussi bien Vague considère-t-il comme homosexuel tout homme, fut-il amateur exclusif de femmes, qui, au cours de l'acte sexuel, préfère être dominé par sa partenaire et n'éprouve de plaisir intégral qu'à se faire caresser et se laisser aimer. A l'inverse, il exclut du cadre de l'homosexualité les pédérastes hyperactifs.

C'est, à mon sens, confondre les *anomalies de l'orientation libidinale* et les *particularités du comportement érotique*.

Or point exceptionnels sont les hommes qui, en dépit d'une balistique sexuelle impeccable, se complaisent dans une attitude érotique un tantinet passive. Ils n'en éprouvent pas pour autant le moindre penchant pour l'homosexualité, mais portent simplement la marque indélébile de leur première expérience sentimentale et de la façon dont une maîtresse plus mûre et plus experte les aura initiés au plaisir charnel en leur imposant sa technique amoureuse.

Deux preuves nous sont fournies que l'homosexualité n'est pas d'essence hormonale :

1. Les véritables hypoandres ne sont que bien exceptionnellement des invertis : sexasthéniques, ils s'efforcent au contraire de jouer les petits coqs ou les Don Juan, et se vantent d'exploits imaginaires. L'hypoandrisme majeur conduit à l'impuissance bien plutôt qu'à l'homosexualité ;
2. L'hormonothérapie mâle ne remet jamais les homosexuels sur le droit chemin. Par ses effets généraux et génitaux revigorants, elle aiguillonne leur activité sexuelle, sans toutefois les détourner de leur inversion.

Elle constitue ainsi une arme à double tranchant qui, de surcroît, possède l'inconvénient d'ancrer le patient dans la conviction qu'il est un malade « endocrinien », et le détourne d'une psychothérapie qui seule pourrait lui rendre la paix et la sérénité en l'amenant à s'accepter tel qu'il est.

C'est qu'en effet nombre d'homosexuels ressentent douloureusement leur disgrâce. Ils souffrent du conflit qui oppose leurs pulsions et la fraction de

leur Moi qui juge et condamne. Tantôt résignés, tantôt révoltés, les homosexuels névrosés éprouvent, contrairement aux pervers, une sorte de honte qui parfois les désespère et peut même les conduire à se suicider.

*
* *

Est-ce à dire que cette déviation libidinale frappe n'importe lequel d'entre nous ? Probablement non, car nous ne sommes pas égaux devant l'homosexualité : à côté des réfractaires, il est des prédisposés qui pourront d'ailleurs demeurer toute leur vie durant des invertis virtuels, et dont les tendances homosexuelles ne seront percées à jour qu'au cours d'une psychanalyse. Mariés et pères de famille, ils ne sont capables d'éprouver de jouissance complète qu'avec un autre homme, mais se sont toujours refusé à en prendre conscience. J'ai, de longue date, émis l'opinion qu'un « sol hormonal fragile » favorisait l'instabilité de leur puissance sexuelle, leur timidité, l'appréhension que leur inspirent à la fois la femme et sa pénétration, qu'ils redoutent de mener à bien tout autant que de n'y point parvenir. Ils ressentent une moindre gêne vis-à-vis d'un garçon, leur semblable, que de l'« autre » féminin, ce redoutable ennemi ; et c'est en apparence par hantise de l'échec, mais souvent en réalité par crainte du succès, qu'ils préfèrent capituler en s'enfermant dans le « ghetto de l'homosexualité ».

Ainsi, quoique d'essence névrotique, l'homosexualité éclôt d'autant plus volontiers que la différenciation sexuelle est moins accomplie ; mais cette fragilité du sol hormonal, je le répète, est incapable de créer l'homosexualité : elle se borne à orienter la névrose et à la fixer sur la sphère sexuelle.

2. **Homosexualité féminine.** — Plus proche de la nature, encore plus répandue que l'homosexualité masculine, son interprétation n'en est que plus sujette à controverses.

De façon un peu arbitraire, je classerai l'homosexualité féminine en trois catégories, selon qu'elle semble d'essence biologique, sociologique ou indiscutablement névrotique.

A) *Homosexualité d'essence biologique.* — Tandis que la féminisation d'un homme ne semble guère l'orienter vers l'homosexualité, il est une catégorie d'homosexuelles androïdes chez qui, outre le morphotype, la musculature, la pilosité et le timbre de la voix, l'augmentation des 17 cétostéroïdes urinaires avec inversion du rapport étiocholanolone/androstérone (S. Margolèse), un taux de testostérone plasmatique — et singulièrement de testostérone libre — excessif, et un chiffre de LH élevé, contrastant avec un abaissement de l'œstrone (Lorraine), signent un état d'hyperandrisme, — hyperandrisme qu'elles se complaisent à parer d'un habillement masculin, d'une allure de cheftaine, de cheveux coupés ras (au moins tant que les garçons ne les laissent pas flotter sur les épaules, selon la mode hippie) : un verre de gros rouge à la main, une perpétuelle « gauloise » au coin de la bouche complètent ce tableau caricatural de la lesbienne exclusive.

Toutefois, dans la majorité des cas, la masculinité d'une femme se cantonne au secteur psychocarcériel, et son dynamisme dévorateur la pousse à donner la chasse à des hommes hypovirils plus volontiers qu'à jeter son dévolu sur de frêles proies féminines.

Ainsi toutes les femmes-hommes ne sont pas les-

biennes : inversement toutes les lesbiennes ne se recrutent pas, loin de là, parmi les femmes viriloïdes.

B) *Homosexualité d'essence sociologique.* — L'asservissement dans lequel a toujours été tenu le sexe faible apparaît aujourd'hui comme le produit artificiel des conventions sociales édictées depuis les temps les plus reculés par le sexe fort ; il suscite, de la part de nos contemporaines, légitimement protestataires, un effort de libération et la volonté d'exprimer leur propre personnalité, non pas — comme le préconise Simone de Beauvoir — en s'identifiant à l'homme par le truchement d'une revendication virile, mais en profitant au mieux de leur bisexualisme, selon les conseils de Suzanne Lilar. Utilisé à bon escient, ce bisexualisme permet aux femmes de devenir « sujet » sans pour autant renoncer à leur privilège d'« objet » : victorieuses sur les deux tableaux, les femmes ainsi accomplies représenteraient un échantillon humain de qualité supérieure. Et certaines concrétisent cette supériorité à la faveur de pratiques homosexuelles, qui leur permettent aussi bien de fuir que d'assumer leur condition, en se comportant tour à tour comme amant et comme maîtresse de leurs partenaires !

C) *Homosexualité d'essence névrotique.*

C'est celle qui s'apparente le plus à l'homosexualité masculine, encore qu'elle en diffère par plusieurs caractères fondamentaux.

Puissamment fixée à la mère, la fillette s'identifie au père jusqu'au moment où elle réalise son absence de phallus. Sa libido se porte sur le père (complexe d'Electre) que, sous l'influence des pulsions révélées et majorées aux alentours de la puberté, elle tentera de séduire en se dégageant de la dépendance passive qui la liait à sa mère, et pour s'en poser en rivale (H. Deutsch). L'affrontement de la sexualité et de la contre-sexualité peut avoir pour conséquences, soit une

activité hétérosexuelle désordonnée, soit, par regret ou par refus de la féminité, une incapacité de s'identifier à son propre sexe, qui l'entraîne vers une *homosexualité « de frustration »*.

On ne doit cependant pas sous-estimer l'influence déclenchante majeure des facteurs d'environnement et des circonstances (*homosexualité circonstancielle*).

Chez une fille que rien ne semblait y prédisposer, l'homosexualité va pouvoir résulter d'un premier élan sentimental vers une camarade — miroir où se reflète l'amour narcissique qu'elle se porte à elle-même —, vers un professeur, vers une amie déjà pourvue d'une cour de soupirants, vers une artiste célèbre qu'elle admire avec une fougue romantique (culte de la Vedette, version féminine du culte du Héros) —, d'une déception sentimentale, ou, plus tard, de la brutale incompréhension d'un époux maladroit.

Clitoridienne, comme l'est à l'origine toute femme non éduquée, la pénétration la terrorise d'un pénis traumatisant dans son vagin encore incapable d'orgasme. Le dégoût la jette dans les bras d'une « sœur damnée », plus encline que les jeunes mâles fougues aux nuances de la tendresse et plus experte en matière de subtilités érotiques. Mais, de même que la frigidity peut conduire au saphisme, une homosexualité latente peut être factrice de frigidity.

Cette variété d'homosexualité, souvent d'ailleurs éphémère et non exclusive, semble inhérente à la nature d'un très grand nombre de femmes strictement normales sur le triple plan de la morphologie, de l'équilibre hormonal et du comportement extragénital : selon l'expression du duc de Morny, le diamant se polit au diamant...

Parmi ces femmes-femmes, par opposition aux femmes-hommes, on distingue des femmes-filles (grands enfants sexuellement immatures, qui aspirent à être cajolées et maternées) et des femmes-mères, à qui l'objet aimé offre l'image séduisante d'un être faible et désarmé : elle va en faire sa « chose » avec une peur de la voir lui échapper, une jalousie passionnelle nulle part ailleurs égalée, et sans éprouver le moindre scrupule

à faire naître en sa victime un sentiment plus ou moins inconscient de culpabilité anxieuse, dont la répercussion psychosomatique revêt les aspects viscéraux les plus divers (troubles digestifs, malaises cardiaques, insomnies...)

De sorte qu'au total, on rencontre autant d'homosexuelles parmi les femmes les plus féminines que d'hétérosexuelles parmi les femmes les plus virilisées.

3. L'hypothèse d'un sexe cérébral. — Oserait-on, sans nier la prévalence des significations psychanalytiques, faire table rase de certains facteurs cérébraux « neurologiques », maintes fois incriminés dans l'homosexualité ?

La sexualisation des centres nerveux est sous la dépendance des hormones qui, à un stade très précoce de la vie, président à la régulation de l'hypothalamus. Ultérieurement les structures cérébrales féminines se montrent extrêmement sensibles à toute surimprégnation androgénique, tandis que chez l'adolescent de sexe masculin c'est l'insuffisance androgénique qui, nous l'avons vu, mérite de retenir l'attention.

Mais, hormones mises à part, il pourrait bien exister chez certains homosexuels (et Freud admettait lui-même que la fixation de la libido à une phase transitionnelle s'effectue à la faveur de traumatismes psychiques, mais en raison d'une prédisposition congénitale) des particularités constitutionnelles : anomalie génique indétectable sur le caryotype, anomalie enzymatique, les enzymes régissant toute la biochimie cellulaire. Ainsi s'expliquerait qu'une lésion expérimentale de l'archaïque rhinencéphale (Schreiner et Kling) déclenche chez le chat d'étranges perversions qui le font s'accoupler aux animaux les plus divers, aussi bien mâles que femelles ; ainsi s'expliquerait que Roeder prétende avoir guéri des homosexuels par micro-électrocoagulation de la région ventro-médiane du dien-

céphale, en corrigeant de la sorte une erreur de programmation qui s'y était inscrite dans la première jeunesse, si tant est que cette intervention ne se résume pas en un vulgaire choc traumatique.

L'avenir jugera...

II. — Transsexualisme

Le travestissement intermittent et isolé (travestisme de Hirschfeld) n'est pour ainsi dire qu'une forme sexualisée de déguisement.

J'ai reçu en consultation un cheminot, bâti en Hercule, époux et père modèle, qui éprouvait une sensation ineffable en s'affublant, une fois son travail terminé, de dessous féminins, d'un soutien-gorge, de bas de soie et de souliers Louis XV !

Tout autre apparaît le travestissement permanent, partie prenante du *transsexualisme*. Ce terme, créé par Benjamin en 1954, désigne une anomalie insolite et relativement peu fréquente — encore que j'en aie personnellement recueilli sept observations — puisqu'on n'en trouve guère rapportée dans la littérature qu'une soixantaine de cas, dont les quatre cinquièmes concernent des hommes. Il se présente sous une forme si stéréotypée qu'il est aisé de tracer du transsexuel un portrait-robot : « Sujet possédé par un *désir obsessionnel de changer de sexe* » — désir *inhérent à la conviction authentique*, intime et inébranlable, d'*appartenir au sexe opposé*, et accompagné d'un véritable dégoût de ses propres organes génitaux. Il ne doute pas d'être victime d'une erreur de la nature qui l'a recouvert d'une écorce masquant la réalité de son âme et de tout son être. Cette profonde anomalie reste cantonnée à la sphère sexuelle et n'altère en rien les activités intellectuelles, professionnelles, sociales. »

Le transsexualisme fait totalement défaut chez

les homosexuels véritables, et si nombre de transsexuels versent dans l'homosexualité, celle-ci se présente chez eux comme un épiphénomène qui passe au second plan de leurs préoccupations ; plutôt que vivre une vie d'inverti, il n'est d'ailleurs pas exceptionnel qu'ils préféreraient se condamner à la chasteté !

La conscience d'appartenir au sexe opposé remonte à la prime enfance ; le garçonnet s'habille en fille, en adopte le style et les jeux pour, s'identifiant de plus en plus complètement à l'image féminine qu'il a de lui-même, s'adonner plus tard à la couture, à la cuisine, à la chorégraphie —, tandis que, chez la fillette, se déroule un processus inverse de « garçonification ». Le transsexuel parvient même à faire adopter cette conviction par son entourage qui l'incite à harceler le médecin de famille. L'endocrinologue est enfin consulté : on s'acharne à le convaincre, à lui extorquer une attestation écrite qui permettra le changement souhaité d'état civil, et légitimera une intervention chirurgicale. Ainsi le transsexuel espère-t-il pouvoir épouser un individu de même sexe avec lequel il vit parfois déjà en concubinage. Presque toujours, soit clandestinement, soit avec la connivence d'un praticien excédé, il s'est depuis l'adolescence bourré d'hormones, de sorte qu'il devient malaisé d'interpréter les quelques éventuelles anomalies somatiques que le patient affirme spontanées (gynécomastie et atrophie testiculaire, ou bien, à l'inverse, flétrissement des seins, développement musculaire, pileux et laryngé).

Par contre, la spermiogenèse ou les menstruations, les dosages hormonaux inlassablement répétés, ne révèlent, sauf exceptions, aucune anomalie significative (l'observation de Routier reste unique en son

genre, d'un homme marié, guéri de son transsexualisme, au moins sur le plan physique, par l'ablation d'une tumeur surrénalienne, source pathologique d'œstrogènes), pas plus que le caryotype (car on n'oserait faire état d'un autosome dysmorphique ou de l'aspect rabougri du gonosome Y que j'ai observés chez deux de mes transsexuels).

*
* *

Certes le profil psychologique d'un transsexuel peut-il offrir certaines particularités (J. Delay et P. Deniker) : idéalisme avec sens esthétique poussé, refus de toute sexualité, composante narcissique teintée de sentiments altruistes ; peut-être aussi des parents trop permissifs favorisent-ils et fortifient-ils le conditionnement délirant.

Car il s'agit a n'en point douter d'un délire, partiel mais irréductible (schizosexualité : Franchini) et volontiers contagieux (délire partagé par deux transsexuels de sexe différent, paradélire familial collectif).

Pour certains auteurs, ce délire prend origine dans une inversion constitutionnelle du sexe cérébral (Hamburger, Pennington, Klotz), portant notamment sur l'hypothalamus. Cette altération des voies nerveuses responsables de la conscience sexuelle pourrait consister en une insensibilité, en un refus d'obéissance aux hormones gonadiques (testostérone dans la forme masculine), quoique celles-ci soient correctement sécrétées.

Selon J. Vague, les superstructures psychologiques ultérieures ne feraient que se greffer sur des altérations beaucoup plus anciennes qui peuvent affecter plusieurs membres d'une même fratrie (Liakos). Routier, pour sa part, émet une théorie mixte, selon laquelle de multiples facteurs constitutionnels, psychologiques et organiques (de nature endocrinienne ou neurologique), conjugueraient leurs effets pour faire éclore le transsexualisme.

Un traitement prophylactique précoce posséderait-il quelque efficacité ? Nous l'ignorons, mais nous savons de façon péremptoire qu'une fois le transsexualisme installé, *toute thérapeutique est vouée à l'échec*. Echec absolu de l'hormonothérapie homologue que, destinée à exalter la virilité d'un jeune transsexuel, j'ai vu se borner à le rendre chauve ! Echec absolu de la psychothérapie, d'ailleurs presque toujours refusée avec un sourire méprisant. Quant à l'hormonothérapie hétérologue, elle fait figure d'adjuvant au *traitement chirurgical*.

S'agit-il d'une femme, il est des chirurgiens qui consentent, sous un prétexte quelconque (règles douloureuses, glandes mammaires fibreuses) à leur extirper les ovaires et les seins, puis à pratiquer une intervention plastique sur les organes génitaux externes, au demeurant parfaitement bien constitués : l'oblitération du vagin sera complétée par l'administration de testostérone dans le dessein d'hypertrophier le clitoris.

Mais l'ablation de la verge et des testicules est interdite par la loi et poursuivie par la justice ; aussi personne, au moins en France, ne consent-il à castrer un homme, bien qu'une telle castration démasculinisante, suivie d'une hormonothérapie féminisante, s'avère seule capable de satisfaire le transsexuel, de l'apaiser et de lui rendre la joie de vivre. S'étant heurtés à un refus formel de la part de tous les « hommes de l'art », on a vu des transsexuels procéder eux-mêmes à l'aide d'un rasoir à une automutilation.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE PREMIER. — Introduction à l'étude des intersexualités	5
I. Définition du sexe, développement de l'appareil génital, 5. — II. Panorama des intersexualités, 22.	
CHAPITRE II. — Les intersexualités constitutionnelles .	24
I. Généralités. Modes d'exploration, 24. — II. Pseudo-hermaphrodisme féminin (PSHF), 33. — III. Hermaphrodisme (H), 42. — IV. Pseudo-hermaphrodisme masculin (PSHM), 52. — V. Dysgénésies gonadiques, 67.	
CHAPITRE III. — Manifestations intersexuelles acquises (ou tardivement révélées)	79
I. Syndrome de féminisation chez un sujet de sexe masculin, 79. — II. Syndrome de masculinisation chez un sujet de sexe féminin, 96.	
CHAPITRE IV. — Les comportements intersexuels	111
I. Homosexualité, 111. — II. Transsexualisme, 123.	



1972. — Imprimerie des Presses Universitaires de France. — Vendôme (France)
ÉDIT. N° 32 310 IMPRIMÉ EN FRANCE IMP. N° 23 137



