



## Hermaphrodisme vrai

## True hermaphrodism

## الخنثى الحقيقية

F. Mansouri, A.Zeghba, F.Zouaidia, L.Laraqui, A.Jahid, Z.Bernoussi, N.Mahassini, M.Gharbi, A.Kadiri

**الملخص :** إن الملتبس الجنسي له عدة أشكال : الحثل الفتدي، الخنثى الكاذب والخنثى الحقيقية التي تعتبر نادرة ومستعصية العلاج. فهي ناتجة : خلل في الجينات SRY المنتمي إلى الصبغية لا. وحاليا تتدخل عدة جنات في المراحل الأولى لتحديد الجنس.

**الهدف والمنهجية :** تناولت الدراسة حالتين للخنثى الحقيقية في مرحلة متأخرة في السن مما جعلهما يمثلان حالتان خطيرتان لأن ذلك بطرح إشكاليات عدة على الجانب الوظيفي، والنفسي والاجتماعي.

**خاتمة :** إن التشخيص المبكر يحول دون ظهور كل هذه المشاكل وذلك قبل تحديد الطابع الجنس للطفل، والنمو الجنسي يمكنه أن يخضع لعلاج ملائم حسب كل حالة.

وهما يجب الكشف بالمجهر الذي لعب دورا مهما لمعرفة الخلل البني كما يجب تضافر الجهود لكل الاختصاصيين للعلاج والحفاظ على التوازن النفسي والاجتماعي للمريض.

**الكلمات الأساسية :** الخنثى الحقيقية.

**Résumé :** L'ambiguïté sexuelle regroupe plusieurs tableaux anatomo-cliniques dont les plus connus sont les dysgénésies gonadiques, le pseudohermaphrodisme et l'hermaphrodisme vrai. Ce dernier est très rare et difficile à traiter. Il est du à des anomalies de la différenciation sexuelle portant sur le gène SRY qui joue un rôle majeur dans l'initiation des stades précoces du déterminisme du sexe. Ce gène est porté par le chromosome Y. Actuellement d'autres gènes autosomiques, présents chez l'homme comme chez la femme, interviennent dans la cascade d'activation génique.

L'étude de deux cas typiques montre les difficultés rencontrées sur le plan diagnostic et thérapeutique. Les explorations anatomopathologiques ont été d'un grand secours aussi bien pour le diagnostic positif que pour la conduite à tenir. Le diagnostic précoce et même anténatal ou au plus tard à la naissance, pourrait faire éviter plusieurs difficultés avant d'attribuer le sexe à l'enfant. Le développement sexuel pourra être ainsi guidé par une thérapeutique adéquate et adapté à chaque cas.

Pour être efficace, une prise en charge précoce et même anténatal ou au plus à la naissance de ces patients, pourrait faire éviter plusieurs difficultés avant d'attribuer le sexe à l'enfant. Cette prise en charge fait appel à une équipe multidisciplinaire. Chaque patient est un cas à part. il est souvent nécessaire de peser le gain de l'acte chirurgical afin de préserver l'équilibre psychologique de tout un chacun. Le diagnostic précoce

**Mots clés :** Ambiguïté sexuelle, hermaphrodisme vrai.

**Abstract :** Sexual ambiguity gathers several anatomo-clinical tables the most known are the gonadic dysgeneses, the pseudohermaphrodism and the true hermaphrodism.

The true hermaphrodism is very rare and difficult to treat. It is characterised by anomalies of sexual differentiation related to the gene SRY which plays an important role in the initiation of the early stages of sexual determination.

This gene is carried by chromosome Y. Actually other autosomic genes, present at man as at the woman, intervene in the genetic cascade activation.

Study of two typical cases shows the difficulties encountered in diagnosis levels and therapeutic. Anatomopathologic explorations were of a great help as well for the positive diagnosis as for the action to be taken. The early diagnosis and even anténatal or at least at birth, could avoid several difficulties before allotting the sex to the child. The sexual development could be thus guided by adequate therapeutic adapted to each case.

To be effective, an early assumption of a multidisciplinary team. Each patient is a separate case. It is often necessary to weigh the profit of the surgical act in order to preserve the psychological balance of each patient.

**Key Words :** Sexual ambiguity, true hermaphrodism,

**Tiré à part :** F. Mansouri : Service d'anatomopathologie, Hôpital Ibn Sina, CHU de Rabat - Salé - Maroc.

## Introduction

Le terme d'hermaphrodisisme provient de la mythologie grecque qui prétend que le fils d'Hermès et d'Aphrodite présentait à la fois les attributs de l'homme et de la femme. [1]

Depuis, il se définit sur le plan médical, par la présence chez un même individu d'une double sexualité. L'hermaphrodisisme vrai, pathologie très rare dont l'incidence est d'environ 1/100000 naissances [2], est encore appelé ovotestis : c'est-à-dire la coexistence au niveau d'un même organe de structures ovariennes et de structures testiculaire. Ces deux composantes sont susceptibles de sécréter des hormones mâles et femelles, ce qui confère au sujet un phénotype ambigu. Nous rapportons deux cas exceptionnels dont l'un avec un ovotestis unilatéral et l'autre un ovotestis bilatéral découverts tous les deux à un stade tardif au-delà de 18 ans. Nos objectifs sont nombreux :

- Attirer l'attention sur ces ambiguïtés sexuelles dont le diagnostic doit être fait précocement

- Montrer la place des examens complémentaires entre autre l'examen anatomopathologique dans le diagnostic exact de ces anomalies, et les difficultés rencontrées lors de cet examen.

- Savoir que la constatation d'une ambiguïté sexuelle soulève des difficultés parfois insurmontables aussi bien sur le plan médical, chirurgical que psychologique.

## Matériel et méthodes

### Observation n°1

Il s'agissait d'un jeune homme de 22 ans, admis à l'hôpital pour des douleurs abdominales d'intensité importante au niveau de la région pelvienne. Sa taille est de 1m 68 cm. Il pesait 56 kg, avec un phénotype plutôt féminin ses seins étaient moyennement développés de stade IV-V, avec une pilosité rudimentaire au niveau des aisselles et du pubis Imberbe.

- L'examen abdomino-pelvien retrouvait un abdomen souple et une douleur exacerbée par la palpation au niveau de l'hypogastre. Les organes génitaux externes présentaient, une hypertrophie clitoridienne, des formations labio-scrotales sans testicule palpable, présence de deux orifices, l'un en hypospadias d'où s'écoulaient les urines, l'autre, situé à 2cm de la marge anale de type vulvaire.

- L'examen gynécologique retrouvait une imperforation

hyménale et un hémato-colpos. Par ailleurs, il n'y avait pas de malformation associée.

- Le cliché thoracique montrait les silhouettes mammaires. L'échographie pelvienne et la tomodesitométrie objectivaient l'existence d'un utérus bicorne uni cervical d'écho structure homogène avec deux nodules latéro-utérins faisant penser à des ovaires.

Les glandes surrénales étaient en situation normale.

- Le bilan hématologique et urinaire était normal de même que les dosages hormonaux.

Le caryotype confirmait le caractère féminin avec 46XX chromosomes. (tableau)

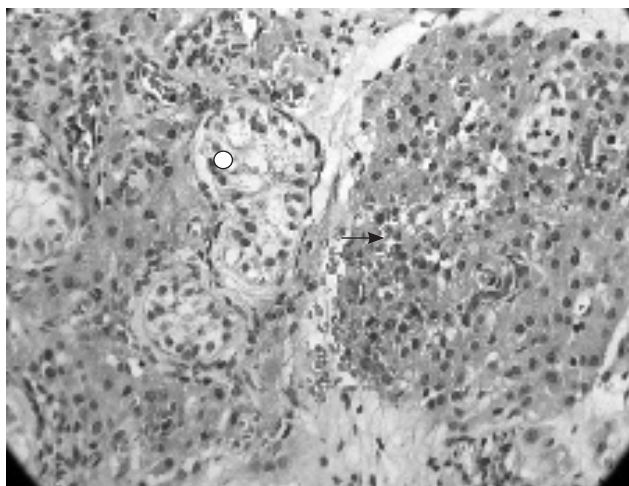
**Tableau :** Récapitulatif des principaux éléments de diagnostic clinique, radiologique et du caryotype des deux patients.

CARACTÉRISTIQUE	CAS N°1	CAS N°2
Age	18 ans	35 ans
Déclaré à la naissance	Garçon	Garçon
Sexe	Feminin	Masculin
Phénotype	Hypertrophie clitoridienne, bourses vides, méat urinaire et vagin	Urètre pénien, bourses vides, méat urinaire et vagin
OGT	Utérus bicorne et uni cervical avec 2 formations à gauche de l'utérus	Indifférenciés. Pas de gonade visible à la radiologie
OGE	Hypertrophie clitoridienne	Urètre pénien vagin
Caryotype	46 XX	46 XY

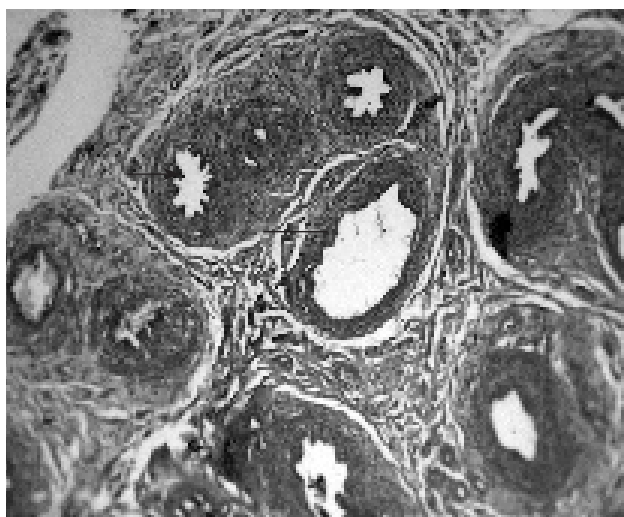
- L'étude anatomopathologique. Les prélèvements biopsiques, faits par coelio-chirurgie, ont été tous fixés au formol à 10%, inclus en paraffine et colorés à l'hématéine éosine safran.

À l'étude macroscopique : les deux nodules latéro-utérins correspondaient respectivement à une gonade d'aspect réniforme de consistance charnue et de couleur jaune grisâtre et à une masse sus gonadique de type canalaire.

Histologiquement, la gonade était faite de tubes séminifères, avec ses cellules de Sertoli, cellules de Leidig (figure 1) et muqueuse épидидymaire (figure 2). C'est l'aspect d'une dysgénésie testiculaire mixte. La masse sus gonadique était faite de glandulaires utérines avec un chorion cytogène et une suffusion hémorragique (figure 3).

**Figure 1 : Anatomopathologie du testicule**

Tubes séminifères de taille variable mais plus actifs bordés de cellules sertoliennes bien visibles et à lumière vide ( ○ ). Par ailleurs l'interstitium est occupé par des nids de cellules à caractère jointif, à cytoplasme abondant éosinophile et à noyau central et régulier : ce sont les cellules de Leydig ( → ).

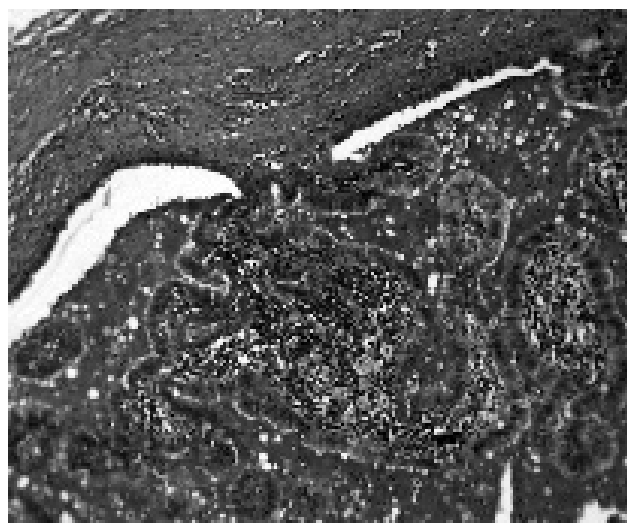
**Figure 2 : Anatomopathologie de l'épididyme**

Au centre de la coupe existe une artère dilatée ( → ). Elle est entourée par plusieurs structures canalisées entourées de cellules aplatis et à lumière festonnée et vides ( \_\_\_\_ ). Elles sont séparées par un stroma fibro-vasculaire. Ce sont des canaux épидидymaire. GX40

Il existait, par ailleurs un stroma ovarien peu différencié fait de cellules fibro-thécale et d'une muqueuse salpingienne (figure4).

**Figure 3 : Anatomopathologie de l'utérus**

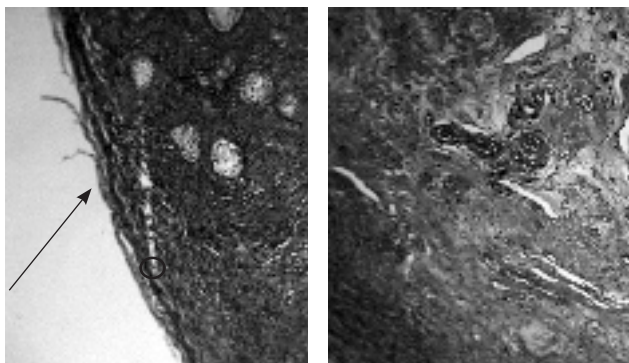
Glandes endométriales au sein d'un chorion cytogène riche en cellules ballonnées et claires décidualisée. Avec une suffusion hémorragique importante, témoignant du caractère fonctionnel de l'endomètre. L'ensemble est entouré par un muscle correspondant au myomètre. GX40

**Figure 4 : Anatomopathologie de la trompe**

Aspect festonné de la muqueuse salpingienne GX40.

L'existence de tissu testiculaire, de tissu ovarien et de gonophores représentés par un utérus, une trompe et un épидidyme, confirmait le diagnostic d'ovotestis unilatéral.

Ce patient baptisé garçon avait un phénotype à prédominance féminine avec un caryotype 46XX.

**Figure 5 : Aspects anatomopathologiques****a- corticale ovarienne et tubes séminifères**

la couche périphérique est très cellulaire et sombre c'est la corticale ovarienne corticale ( O ). Au centre les tubes séminifères sont de taille variable bordés de cellules de Sertoli cubiques ou cylindriques. La lumière est souvent vide.

**b- la couche médullaire ovarienne** est lâche et riche en vaisseaux. → aspect festonné de la muqueuse salpingienne GX40.

**Observation n°2 :**

Il s'agissait d'un homme de 35 ans, hospitalisé au service d'endocrinologie pour stérilité. A l'inspection, le patient présentait un phénotype masculin. Des épaules larges, une barbe d'intensité modérée et une voix rauque. L'examen général était normal. Les organes génitaux externes montraient un urètre pénien normal mais les bourses étaient vides. Il existait aussi un méat urinaire et un vagin peu développé.

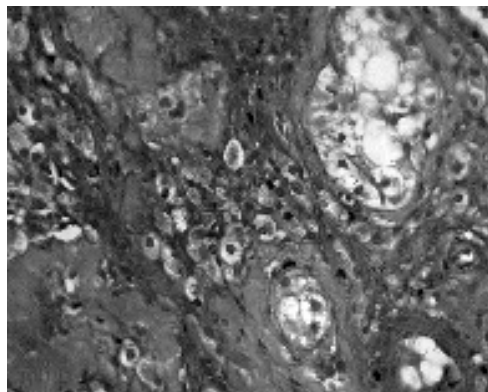
L'échographie abdominale et le scanner montraient un appareil urinaire normal. Les organes génitaux internes étaient faits d'un amas de tissu peu différencié à la radiologie. Les glandes surrénales étaient de taille et de situation normales.

L'examen génétique retrouvait un caryotype masculin 46 XY. (tableau)

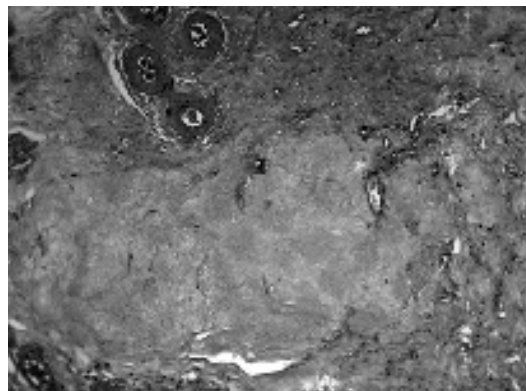
L'histologique montrait aussi bien à droite qu'à gauche une gonade de chaque côté, d'architecture mixte, testiculaire avec des tubes séminifères ; des cellules de Leydig (figure 6) et ovarienne sous forme de corps jaune (figure 7).

Il s'agissait d'un ovotestis bilatéral : substratum anatomique de l'hermaphrodisme vrai, avec les constituants des deux gonades :

Ce patient baptisé garçon avait un phénotype à prédominance masculine avec un caryotype 46 XY.

**Figure 6 : Aspects anatomopathologique**

Entre les tubes séminifères le stroma est riche en cellules volumineuses isolées ou en nid avec des cellules allongées et fusiformes l'ensemble constitue le complexe fibro-thécales de l'ovaire. GX400.

**Figure 7: Aspects anatomopathologiques**

Masse étendue d'aspect fibreux hyalinisé pouvant correspondre à un corps jaune ancien.

L'acte opératoire était à la fois à but diagnostic et thérapeutique. Le premier patient a reçu une correction au niveau des organes génitaux externes dans le sens féminin puisque les organes internes comportaient plus de structure féminine que masculine avec ablation de l'ovotestis.

Le deuxième a reçu une c-type masculin appuyé par son caryotype XY.

Les deux patients ont été perdus de vue.

**Discussion**

Les ambiguïtés sexuelles se présentent sous forme de tableaux cliniques très variés, qu'il est fondamental d'identifier quelle que soit la période de son expression.

Elles englobent aussi bien les dysgénésies appelées aussi dysplasies gonadiques où existe une perturbation dans la structure de la gonade au dépend de ses propres constituants, que les hermaphrodismes qui sont de deux types : les pseudo hermaphrodismes où le testicule paraît normal mais avec un défaut d'induction et les hermaphrodismes vrais, sujet de notre rapport où le même organe est à la fois testicule et ovaire. Les composantes testiculaires et les composantes ovariennes se mêlent sans être toujours au complet. L'hermaphrodisme vrai est une ambiguïté sexuelle très rare (5%) des cas. La répartition selon les statistiques, par ordre décroissant, est l'apparition d'un ovotestis d'un côté, l'autre côté abrite un testicule ou un ovaire complet dans 50% des cas c'est ce qu'on appelle ovotestis unilatéral. Dans 30% des cas existent un ovaire d'un côté et un testicule de l'autre. Et dans 20% uniquement le patient présente un ovotestis des deux côtés appelé aussi ovotestis bilatéral [3]. Sur le plan physiopathologique, normalement, au cours de l'embryogenèse, le développement sexuel obéit à une succession régulière, précise et programmée des phénomènes génétiques et hormonaux. Les étapes classiques commencent par le déterminisme du sexe génétique dicté par le chromosome Y chez l'homme et par son absence chez la femme. Il en résulte une cellule fille. Le sexe chez l'être humain se définit par 5 critères : chromosomique (XX ou XY) et plus précisément, moléculaire sous forme de gènes (SCF, LHX9, WT1, SF-1, SRY et SOX9), gonadique (testicule ou ovaire), génital (organes génitaux externes) et psychologique. [4, 5, 6].

– A partir des cellules germinales les gènes SCF, LHX9 et WT1 agissent sur le SF-1 qui fait apparaître une gonade indifférenciée. La détermination du sexe obéit à l'action de ces trois gènes. WT-1 : gène de soutien, SRY : gène d'orientation, de même que le SOX9. L'hermaphrodisme vrai serait dû à une anomalie des gènes sus cités (WT1, SRY et SOX9). [4,5]

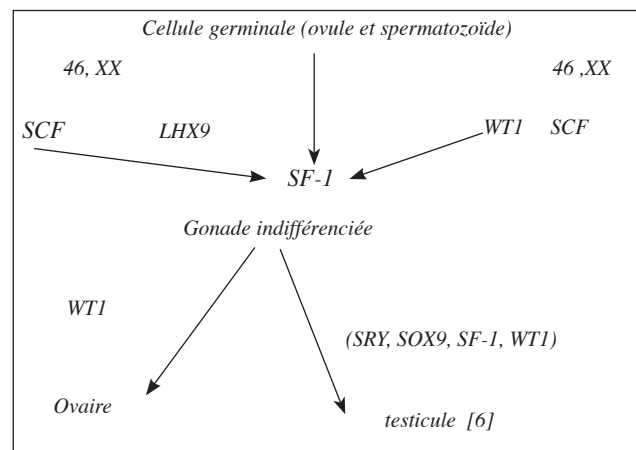
– Sous l'influence d'un facteur déterminant (TDF) du testicule, apparaît l'ébauche gonadique qui obéit au sexe génétique. (testicule chez le 46XY et ovaire chez la 46XX).

– L'ébauche gonadique testiculaire, sus citée, sous l'influence des hormones gonadotrophiques (HG) et lutéiniques (LH), va sécréter des hormones anti-mulleriennes par les cellules de Sertoli [6,7]. Ces hormones sont responsables de la régression des canaux de Muller

dont les résidus correspondent aux hydatides et à l'utricule prostatique. la persistance des canaux de Wolff permettent la différenciation des organes génitaux internes mâles (épididyme, canaux déférents, vésicules séminales et canaux éjaculateurs), ce qui définit le sexe gonadique.

– La gonade mâle ainsi formée va sécréter de la testostérone par les cellules de Leidig, qui avec le 5 alpha réductase et la dihydro-testostérone (DHT) induisent la différenciation des voies urogénitales, définissant ainsi le sexe gonophorique (schéma n°1).

Schéma n°1



**SF-1 Stéroïdogénie – Factor-1** : Facteur de Stimulation des enzymes de la stéroïdogénèse c'est un récepteur nucléaire orphelin.

LH X9 (LIM homeobox gene is essential for mouse gonad formation).

WT1 : Wilms tumor-1 oncogène responsable du cancer du rein dans les syndromes de Drash ,Wagi De Frasier (glomérulopathie et reversion sexuelle)

SCF :

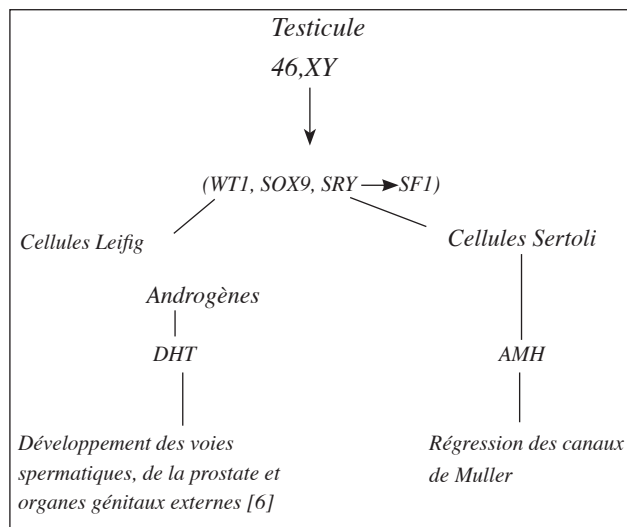
SRY : ce gène a un rôle clé. il code pour un facteur de transcription et joue un rôle déterminant dans la cascade d'activation des gènes de la détermination testiculaire et la différenciation sexuelle (AMH). IL est exprimé dans le test embryonnaire.

SOX-9 : (SRY-box-9) est le principal régulateur de l'AMH et fait.

Toute perturbation de ces cascades va faire apparaître des anomalies dont la gravité est d'autant plus grande que l'on s'approche de la source et donc du sexe génétique (voir schéma). [2 ,3 ].



Schéma n°2



Chez la femme, en l'absence d'hormones mâles, les canaux de Muller se transforment en trompe, pavillon, utérus et la partie haute du vagin. [8]. Ainsi la différenciation masculine est un phénomène précoce et actif alors que son homologue féminin est passif et tardif. Les perturbations du développement sexuel sont très variées et peu connues. Les trois gènes WT1, SRY et SOX9 seraient responsables du déterminisme du sexe génétique. Leur perturbation serait à l'origine de trouble grave en particulier l'hermaphrodisme vrai. Les autres troubles tel l'absence ou le retard de la sécrétion hormonale, le défaut des récepteurs périphériques vont entraîner un défaut de masculinisation. De même la masculinisation d'un fœtus féminin peut être due à un excès d'hormones virilisantes. (schéma n°2). Le diagnostic de l'ambiguïté est parfois difficile à détecter. La radiologie était d'une aide précieuse, de même que l'examen anatomopathologique qui avait confirmé le diagnostic d'ovotestis homolatéral chez le premier et bilatéral chez le second. Ces ovotestis sont volontiers exposés à une transformation maligne sous forme de séminome et de gonadoblastome [9]. Le phénotype des hermaphrodites est, 8 fois sur 10, de type féminin avec un développement mammaire à la puberté, voire des manifestations menstruelles qui peuvent survenir tel est le cas de la première observation. Ce contexte est décrit dans

la littérature et peut s'observer dans la moitié des cas [10]. Les organes génitaux externes des hermaphrodites peuvent s'agencer de manières différentes, selon la classification de Prader (1970). [11, 12]: abouchement séparé des orifices urétral et vaginal au périnée; labioscrotum (scrotum vulviforme); hypospade périnéal; abioscrotum; hypospade périnéo-scrotal ou pénien, Scrotum; Phallus canalisé jusqu'à son extrémité par l'urètre. Les gonophores des hermaphrodites comportent, presque toujours, un utérus, de taille normale ou hypoplasique, parfois mal formé tel est le cas de la première patiente.

**Recommandations :** Devant toutes les situations d'ambiguïté sexuelle, il est impératif de faire un dépistage précoce, si possible dès la naissance et ceci pour deux raisons. Traiter l'urgence métabolique en cas d'hyperplasie congénitale des surrénales qui occasionne une perte accrue en sel et met en jeu le pronostic vital du nouveau né et poser un diagnostic étiologique précis et rapide avant d'attribuer le sexe à l'enfant. A un stade tardif, l'impact est surtout d'ordre psychologique. [13]. Il est souhaitable de préconiser une étude moléculaire à la recherche de mutations. La recherche des gènes SRY par la PCR dans le sang maternel est possible. De même que le dosage des hormones telles les HCG (Hormones Gonadotrophiques Chorioniques), les LH (Hormones Lutéiniques), DHT (Dihydrotestostérone). Si les SRY sont positifs il n'y a pas de risque in utero. Par contre si les SRY sont négatifs ou non accessibles il est recommandé de traiter la mère [14].

## Conclusion

Au sein des différenciations sexuelles, l'hermaphrodisme vrai reste la pathologie la plus rare. Quelque soit l'ambiguïté qu'elle occasionne et quelque soit l'âge de sa découverte, il pose des problèmes difficiles aussi bien sur le plan médical, chirurgical, anatomopathologique que thérapeutique. Aussi, une confrontation anatomo-clinique par une équipe multidisciplinaire s'avère nécessaire pour affronter cette pathologie complexe.

## Références

1. Hadjidekov .G, Kirova .G, Minkov .M, Hadjidekova.S et Vlassov.V. L'apport de l'imagerie dans le bilan diagnostique chez un nourrisson de 3 mois avec hermaphrodisme vrai. *J Radiol* 2007 ; 80 - 8 3eme Éditions Françaises de Radiologie, Paris.
2. Cambell's Urology, VIII edition, 2002, Sexual differentiation: normal and abnormal; True hermaphroditism
3. Hadjiatanasious .CG, Brauner .R, Lortat- Jacob .S, Nivot .S, Jaubert .F, Fellous.M, et al. True hermaphroditism: genetic variants and clinical management. *J Pediatr* 1994 ; 125 : 738 - 44.
4. Paris. F, Kalfa.N, Audran.F, Philibert.P et Sultan. Ch. *Journal De Société De Biologie (Collège De France)*, 2002 , 196 - 203.
5. Soriancogullen.L, Mitchell.V, Carel J.-C.,Barbet.J.-P, Roger.M, Lahlou.N. CO33 - Hypersécrétion d'inhibine B chez les garçons porteurs d'une mutation activatrice du gène du récepteur de la LH *Annales d'Endocrinologie*, 2005 ; 66 : 402-3
6. Verloes. A ; Génétique et pathologie de la différenciation .INSERM U676. Assistance des hôpitaux de paris .Hôpital Borel Derbre Unite De Génétique Médicale
7. Ogiliviy AL, Brain CE. Early assessment of ambiguous genitalia. *Arch Dis Child* 2004 ; 89 : 401 -
8. Lieba.Lazard. Etude histochimique comparée de la  $\Delta 5-3\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase du testicule d'axolotl normal ou transplanté dans un hôte male ou femelle *General and Comparative Endocrinology*, 1974 ; 24 : 314 - 25.
9. Williams C, Hughes IA. Unusual dual genital tract remnants in true hermaphroditism. *J Med Genet* 1988 ; 25: 206-8.
10. Starceski PJ, Sieber WK, Lee PA. Fertility in true hermaphroditism. *Adolesc Pediatr Gynecol* 1988; 1: 55-6.
11. Prader A. Der Genitalbefund beim Pseudohermaphroditismus des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms : Morphologie, Häufigkeit, Entwicklung und Vererbung der verschiedenen Genitalformen. *Helv Pædiat Acta* 1954. 9: 231 - 48.
12. Damiani D, Fellous M, McElreavey K, et al. True hermaphroditism: Clinical aspects and molecular studies in 16 cases. *Eur J Endocr* 1997 ; 136 - 201.
13. Marcelli .Daniel, Kohen .David, Enfance et psychopathologie collection : Les âges de la vie, 7eme édition. Masson.
14. Ravel.C , Chantot-Bastaraud .S, Siffroi.J -P. Aspects moléculaires du déterminisme sexuel : régulation génique et Pathologie gynéco-obstétrique et fertilité, *Volu 32, Issues 7-8, July August 2004, Pages 584-94.*