

## L'ÉTUDE CHROMOSOMIQUE DE L'HERMAPHRODISME HUMAIN

### A propos d'un cas à caryotype 46,XY/46,XX

P. SAINT-AUBERT, E. MAILLARD, R. WALBAUM,  
Y. DELMAS-MARSALET, M. DEMINATTI  
et G. FONTAINE (\*)

L'EMBRYON humain possède au début de son développement une bipotentialité sexuelle. Très rapidement cependant la progone se différencie en testicule ou en ovaire. La formation des conduits génitaux et le développement des organes génitaux externes dépendent de cette orientation première.

Dans certains cas la prépondérance d'un sexe sur l'autre ne s'exerce pas et l'individu est porteur de gonades masculine et féminine, ce qui définit l'hermaphrodisme. Mais dans l'espèce humaine ces gonades sont toujours plus ou moins anormales et ne sont pas fonctionnelles. L'hermaphrodisme, terme inapproprié mais consacré par l'usage, se caractérise par la coexistence chez un même sujet de tissu germinal mâle et de tissu germinal femelle. La présence simultanée de tubes séminifères et de follicules ovariens est donc nécessaire au diagnostic de l'hermaphrodisme.

L'hermaphrodisme est assez fréquent. Fonder (25) dans sa thèse analysait 250 cas retrouvés dans la littérature jusqu'à la fin de l'année 1964.

Cette intersexualité est maintenant bien connue et les multiples problèmes qu'elle soulève sont en partie résolus. Les circonstances de découverte sont classiques, le diagnostic précis du type anatomo-clinique est facile et l'attitude thérapeutique bien codifiée. Actuellement la seule question importante demeure celle de la pathogénie de cette bisexualité gonadique.

L'étude cytogénétique de l'hermaphrodisme ne permet pas encore de répondre à cette question, la majorité des observations comportant un caryotype normal, masculin ou plus souvent féminin. Elle met cependant parfois en évidence des aberrations chromosomiques sous forme de mosaïques, qui fournissent une interprétation séduisante de l'hermaphrodisme.

Il nous a paru intéressant à propos d'une observation personnelle de colliger les différents cas comportant une étude chromosomique et d'essayer de préciser les origines possibles de cette intersexualité.

### OBSERVATION PERSONNELLE

L'enfant L... Jean-Charles est né le 27-10-58. Son sexe légal est masculin.

#### Antécédents familiaux.

Le père et la mère de cet enfant, âgés respectivement de 25 et 22 ans au moment de la naissance, ont toujours été en bonne santé. Leur caryotype est normal.

La fratrie comporte une fille et un garçon plus âgés et bien portants.

#### Antécédents personnels.

La grossesse a été normale et l'accouchement s'est déroulé à terme sans incident. Le poids de naissance était de 3.500 g. Le développement psycho-moteur a été normal et il n'y a aucun antécédent pathologique notable.

#### Examen clinique.

Cet enfant est examiné la première fois en consultation en 1965, à l'âge de 7 ans, en raison d'une cryptorchidie unilatérale gauche.

L'examen clinique met en évidence un léger retard statur pondéral. La taille est alors de 1,10 m et le poids de 17,100 kg. Le phénotype est masculin, mais il existe une ambiguïté des organes génitaux externes (fig. 1).

— La verge est petite, enfouie et a un aspect clitoridien.  
— On note un hypospadias péno-scrotal.  
— Il existe un aspect de « bourse » à droite et de « grande lèvre » à gauche.

— Une gonade de la taille d'une cerise est perçue à droite. L'examen ne retrouve aucune masse gonadique à gauche.

L'enfant ne présente aucune anomalie morphologique associée. Aucune mosaïque pigmentaire n'est décelée.

#### Examens complémentaires.

— L'urographie intraveineuse met en évidence une bifidité rénale et urétérale droite.

— Dermatoglyphes : le triradius axial est en position t. Il existe des deux côtés une boucle distale hypothénarienne et une transversalité des crêtes de la partie distale de la paume (à droite : a, b, c, d<sub>11</sub> + d<sub>11</sub> — à gauche : a<sub>1</sub>, b<sub>1</sub>, c<sub>1</sub>, d<sub>11</sub>). (Indice de Cummins égal à 32 à droite, 31 à gauche). Les figures digitales comportent 6 tourbillons et 4 boucles cubitales (auriculaire droit : pouce, médius et annulaire gauches). Les plis de flexion sont normaux.

— Chromatine sexuelle sur frottis endo-buccal : la fréquence des cellules porteuses d'un corpuscule sexuel est à droite de 15,5 % et à gauche de 10 %.

— Groupes érythrocytaires (Centre Régional de Transfusion Sanguine — Lille). Ces examens résumés dans la figure 2 n'ont pas permis de mettre en évidence une double population de globules rouges pour les antigènes analysés.

(\*) Service de Pédiatrie de la Cité Hospitalière (Pr agr. G. FONTAINE), Laboratoire de Cytogénétique de la Faculté de Médecine (Pr agr. M. DEMINATTI), et Centre régional de transfusion sanguine (Pr Ch. GERNEZ-RIEUX), 59-Lille.

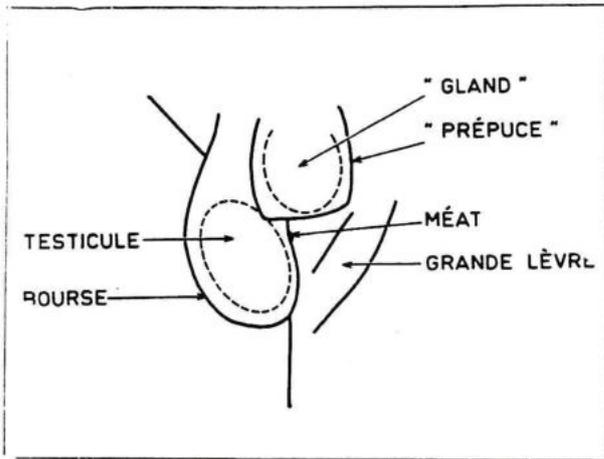


FIG. 1. — Aspect des organes génitaux externes.

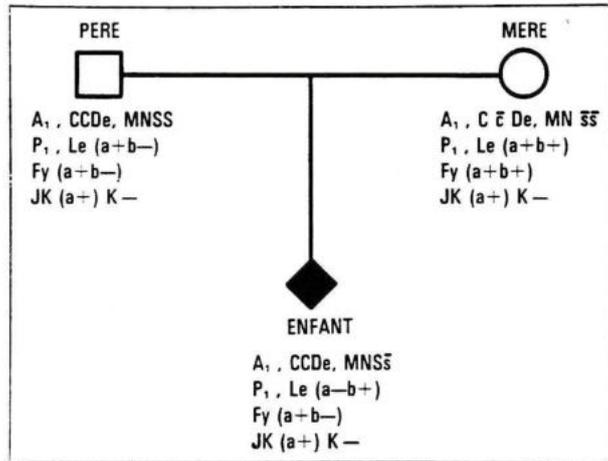


FIG. 2. — Groupes érythrocytaires du propositus (Jean-Charles L...) et de ses parents.

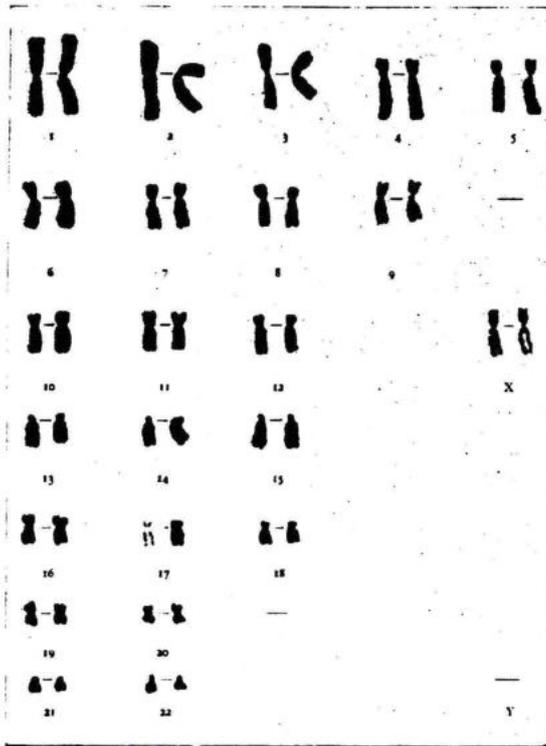


FIG. 3. — Caryotype 46, XX.

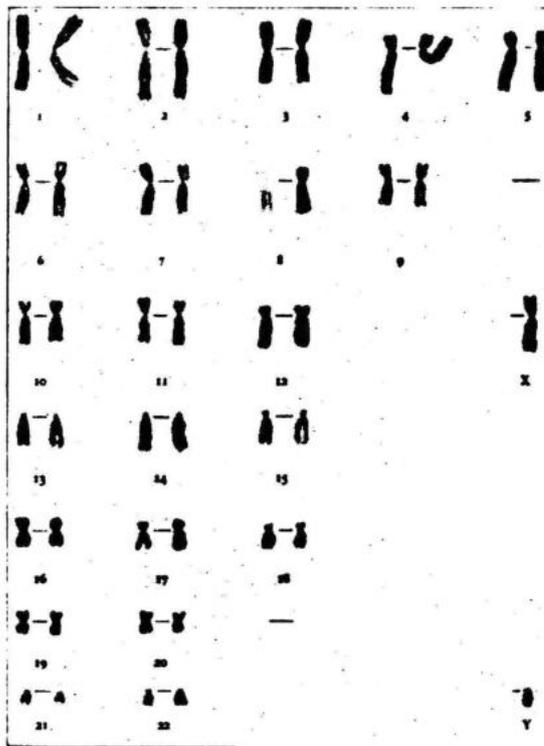


FIG. 4. — Caryotype 46, XY.

**Analyse chromosomique.**

Celle-ci a été effectuée à deux reprises sur culture de sang périphérique (\*). 98 cellules ont été examinées et 33 furent caryotypées. Toutes comportent 46 chromosomes mais il existe une mosaïque 46,XY/46,XX (fig. 3 et 4), les cellules (46,XY) étant en majorité.

(\*). Le caryotype a été effectué simultanément dans les Laboratoires de cytogénétique de la Faculté (P<sup>r</sup> agr. DEMINATTI) et du Service de pédiatrie de la Cité hospitalière (P<sup>r</sup> agr. FONTAINE) par deux d'entre-nous : E. MAILLARD et R. WALBAUM.

**Laparotomie (D<sup>r</sup> Saint-Aubert).**

On découvre, appendu à l'orifice inguinal profond gauche, un ovaire du volume d'une amande. Le long de cet ovaire chemine une trompe de Fallope dont les franges de Malpighi sont réduites. Cette trompe se jette en dedans dans une formation kystique sous-péritonéale.

A droite on note la présence d'un canal déférent qui aboutit à la tuméfaction médiane.

L'ovaire est biopsié et la situation est expliquée à la famille.

L'ovaire, la trompe et la formation médiane sont réséqués au cours d'une deuxième intervention.

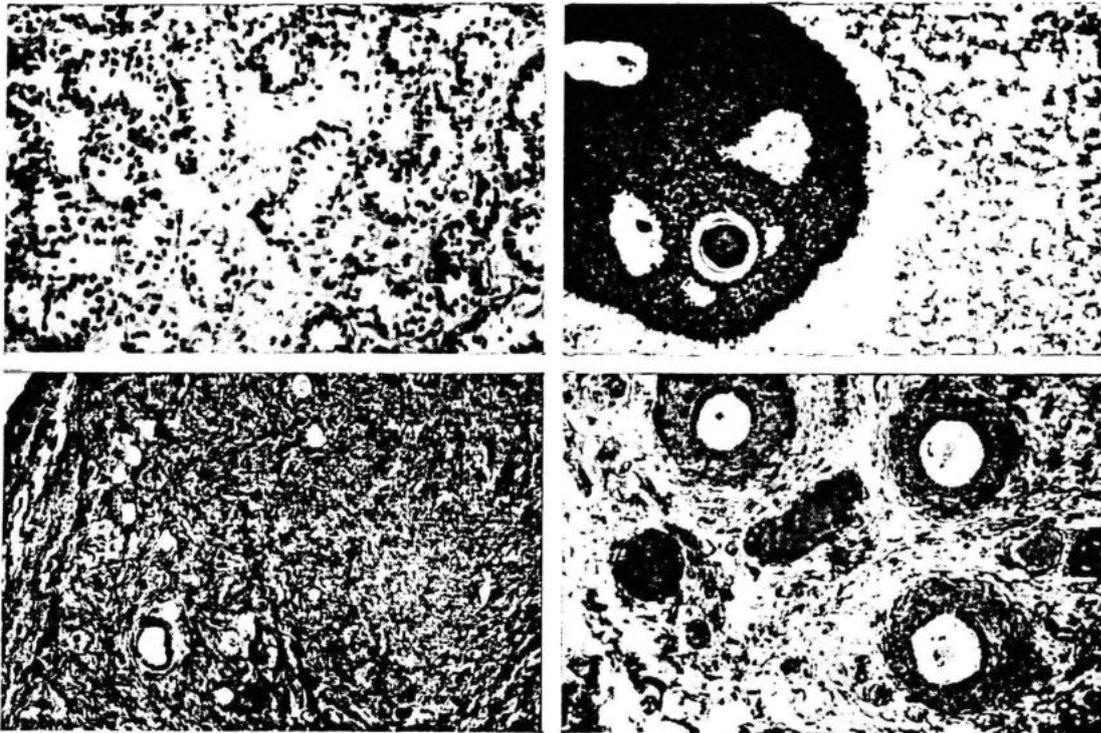


FIG. 5. — Gonade droite : tubes séminifères contenant uniquement des cellules de Sertoli. Dans les espaces interstitiels on n'observe pas de cellules de Leydig, mais uniquement du tissu conjonctif.

FIG. 6. — Gonade gauche : cumulus prolifère d'un follicule mûr de de Graaf avec l'ovocyte.

FIG. 7. — Gonade gauche : partie périphérique constituée surtout de tissu scléreux. On observe des gonocytes et quelques follicules primordiaux.

FIG. 8. — Gonade gauche : formations tubulaires situées au contact de la gonade et du pavillon de la trompe qui correspondent à des restes des tubes mésonéphrotiques.

Au cours d'une troisième intervention chirurgicale pour correction de l'hypospadias et désenlèvement de la verge, une biopsie de la gonade droite est effectuée. Celle-ci a l'aspect d'un testicule.

**Examen histologique.**

— Gonade droite (fig. 5) : fragment de testicule dont les tubes séminifères sont réduits à une armature sertolienne. Les espaces intertubulaires contiennent uniquement du tissu conjonctif. Aucune cellule de Leydig n'est observée.

— Gonade gauche (fig. 6, 7, 8) : ovale dans lequel on trouve, outre un tissu scléreux abondant, des follicules primordiaux, primaires ou secondaires avec ovocyte. Les plus grands follicules sont kystiques (\*). Cet ovaire présente donc malgré l'âge de l'enfant un aspect post-pubertaire. Au contact de la gonade on observe le pavillon de la trompe et des formations tubulaires identifiées comme étant des restes de tubes mésonéphrotiques. La formation kystique correspond à une portion de trompe utérine dilatée.

**EN RÉSUMÉ :**

Il s'agit d'un hermaphrodite latéral possédant à droite un testicule en position scrotale et à gauche un ovaire en position pelvienne. Cet enfant de 7 ans de phénotype masculin présentait une ambiguïté au niveau des organes génitaux externes. La laparotomie a objectivé une trompe et un canal déférent mais il n'y avait ni vagin, ni utérus.

(\*) Cet aspect est superposable à celui donné par la biopsie examinée en 1965 (D<sup>r</sup> M. BENOIT).

L'analyse chromosomique effectuée à partir d'une culture de sang périphérique mit en évidence une mosaïque 46,XY/46,XX. La lignée XY paraît prédominante.

\*  
\*\*

Les premières études cytogénétiques de l'hermaphrodisme furent effectuées en 1959, mais ce n'est que depuis quelques années qu'elles sont devenues systématiques. Merrill et Ramsey (58) en 1963 relevaient dans la littérature 16 études chromosomiques, Guinet (34) en 1965 en détaillait 39 et la statistique de Fonder (25) en comportait 54.

Nous avons retrouvé 86 observations d'hermaphrodisme avec caryotype. Celles-ci jointes à notre observation personnelle se décomposent de la façon suivante :

- caryotype 46,XX : 45 cas, soit 52 %,
- caryotype 46,XY : 17 cas, soit 19,5 %,
- mosaïques : 25 cas, soit 28,5 %.

La répartition de ces caryotypes selon la variété anatomique est consignée sur le tableau I.

Il ne semble donc pas exister de relation très nette entre le sexe chromosomique et le type anatomique d'hermaphrodisme. Tout au plus peut-on noter la fréquence

TABLEAU I. — Répartition des caryotypes suivant la variété anatomique.

Caryotypes	Hermaphrodisme latéral	Hermaphrodisme bilatéral	Hermaphrodisme unilatéral avec testicule du côté opposé.	Hermaphrodisme unilatéral avec ovaire du côté opposé.	Hermaphrodisme unilatéral avec, du côté opposé, gonade absente ou de nature non précisée.
XX .....	7	9	7	18	4
XY .....	11	1	2	3	0
Mosaïques .....	12	5	2	4	2

TABLEAU II. — Mosaïques 45,X/46,XY.

Observations	Gonade droite	Gonade gauche	Phénotype	Tissus étudiés
Hirschhorn et coll. (39, 40) .....	Ovotestis	?		Moelle osseuse
Lonsdale et coll. (51, 52) .....	Ovaire + testicule	Ovaire		Sang
Sato et coll. (79) .....	Ovaire	Ovotestis	Masculin	
Michon et Fonder (59) .....	Testicule	Ovaire		Sang
Mac Mahon (54) .....	Ovaire	Testicule	Féminin	Sang
Ponté et coll. (68) .....	Testicule	Ovaire	Masculin	Sang (46,XY), gonades

de l'hermaphrodisme latéral ou alterne dans les observations à sexe chromosomique masculin et celles comportant une mosaïque. D'autre part dans 72 % des cas les hermaphrodismes unilatéraux avec ovaire du côté opposé ont un caryotype féminin.

Nous avons recherché également une corrélation éventuelle entre caryotype et phénotype. L'analyse de ces observations ne fait apparaître aucune concordance.

L'analyse chromosomique amène à distinguer deux variétés d'hermaphrodisme, suivant qu'il existe ou non un mosaïcisme. Nous les envisagerons successivement.

#### I. — LES HERMAPHRODISMES AVEC MOSAÏCISME

Le mosaïcisme se définit comme la coexistence de cellules à génotypes différents, mais qui dérivent toutes d'un même zygote. Les accidents mécaniques survenant lors de la première ou des premières divisions de l'œuf fécondé aboutissent à la formation de mosaïques chromosomiques. Ces accidents, non-disjonctions ou pertes chromosomiques, peuvent affecter soit un zygote normal XX ou XY, soit un zygote anormal XXY par exemple. De nombreux types de mosaïques comportant deux, trois, voire quatre lignées cellulaires sont donc possibles. Celles observées dans l'hermaphrodisme sont variées.

##### 1. LES MOSAÏQUES 45,X/46,XY (tableau II).

La constitution de cette mosaïque s'explique facilement par la perte d'un chromosome Y intéressant un zygote XY.

Nous avons retrouvé 6 observations d'hermaphrodisme comportant ce caryotype. Seule l'observation de Hirschhorn et coll. (39-40) peut être discutée. Une seule gonade y fut étudiée. Il s'agissait d'un ovotestis où le tissu germinal femelle était peu abondant. Deux folli-

cules seulement furent identifiés. Ces cas n'ont aucun point commun entre eux. Le phénotype et la forme anatomique sont variables.

Cinq fois la mosaïque fut mise en évidence par l'étude d'un seul tissu. Dans l'observation de Ponté et coll. (68) le sexe chromosomique était masculin au niveau du sang et la mosaïque ne fut décelée que par l'étude des gonades. Il existait au niveau du testicule une prédominance du clone XY et au niveau de l'ovaire une prédominance du clone XO.

La lignée à 46 chromosomes comportait dans les observations de Michon et Fonder (59) et de Lonsdale et coll. (51-52) un petit chromosome anormal beaucoup plus petit qu'un acrocentrique. L'interprétation donnée est celle d'un chromosome Y ayant subi une délétion.

##### 2. LES MOSAÏQUES 46,XX/46,XY (tableau III).

Ici non plus il n'existe aucune concordance entre les 11 cas décrits. Mais ces observations sont particulièrement intéressantes car plusieurs mécanismes peuvent expliquer la constitution de cette mosaïque.

Celle-ci peut s'expliquer par des anomalies précoces de l'embryogénèse affectant un zygote XY. Il y aurait tout d'abord perte du chromosome Y, puis non-disjonction d'un chromosome X.

Mais trois autres mécanismes sont possibles :

- La double fécondation d'un ovocyte à 2 pronuclei maternels produits de la deuxième division méiotique. L'ovule au lieu d'éliminer normalement le 2<sup>e</sup> globule polaire ne l'expulse pas, et le noyau de ce dernier s'unit à un deuxième spermatozoïde. Si les deux spermatozoïdes sont porteurs d'un chromosome sexuel différent une mosaïque 46,XX/46,XY se constitue.

TABLEAU III. — Mosaïques 46,XX/46,XY.

Observations	Gonade droite	Gonade gauche	Chromatine sexuelle	Coexistence de deux génomes différents	Tissus étudiés
Waxman et coll. (30, 31, 83)	Ovotestis	Ovaire	+	Mise en évidence par les groupes érythrocytaires.	Sang, peau, ovotestis, ovaire (XX).
Josso et de Grouchy (33, 46, 47)	Ovotestis	Ovaire	+	Mise en évidence par les haptoglobines.	Sang, fibroblastes.
Overzier (66)	0	Ovotestis	—	Non décelée	Sang, peau, ovotestis.
Broqger et Aagenæs (8, 9)	Testicule	Ovaire	—	?	Moelle (XX), peau (XX), sang (XX), testicule.
Montero et coll. (60)	Testicule	Ovaire	+	?	Sang.
Manuel et coll. (56)	Ovotestis	Ovotestis	+	Non décelée	Peau (XX), sang.
Segni et Grossi-Blanchi (76)	Testicule	Ovaire	—	?	Sang.
Josso et de Grouchy (48, 49)	Testicule	Ovotestis	?	?	?
Lejeune et coll. (50)	Ovotestis	Ovotestis	+	Non décelée	Sang (XX), peau (XX), aponévroses (XX), gonades.
Corey et coll. (14)	Ovaire	Testicule (non biopsié)	+	Mise en évidence par les groupes érythrocytaires et les haptoglobines.	Sang, peau, ovaire (XX).
Observation personnelle (16)	Testicule	Ovaire	+	Non décelée	Sang.

TABLEAU IV. — Mosaïques 46,XX/47,XXY.

Observations	Gonade droite	Gonade gauche	Phénotype	Tissus étudiés
Turpin et coll. (80)	Ovaire	Testicule	Masculin	Fascia-lata
Botella-Llusia (5)	Ovotestis	Ovotestis		Sang
Clavero et coll. (11)	Ovotestis	Ovotestis	Féminin	Moelle
Mac-Mahon (54)	Ovotestis	Ovotestis	Masculin	Sang

— La fécondation de deux ovules indépendants, suivie de la fusion de deux zygotes.

— La fécondation séparée de deux ovocytes issus d'un même follicule. Ce type de follicule a été observé dans l'espèce humaine par Hamilton. (37)

Ces mécanismes aboutissent au développement d'un chimérisme, lequel se définit par la coexistence chez un même individu de deux génomes d'origine différente.

L'existence d'un chimérisme peut être confirmée, par exemple, par la mise en évidence d'une double population érythrocytaire. En effet comme il y a double fécondation, pour certains caractères le père doit fournir à l'enfant les 2 gènes allèles qu'il possède.

La recherche de la double population a été effectuée dans plusieurs observations d'hermaphrodisme avec mosaïque 46,XX/46,XY et a été positive dans 2 cas, celui de Waxman et coll. (30, 31, 82, 83) et celui de Corey et coll. (14). Dans le premier, seule la double contribution paternelle a été prouvée. Dans le second, la double contribution maternelle a également été mise en évidence, ce qui élimine l'hypothèse de la double fécondation d'un ovocyte à 2 pronuclei, l'ovule et le 2<sup>e</sup> globule polaire ayant la même constitution génique. Josso et de Grouchy (33, 46, 47) n'ont pas trouvé de double

population de globules rouges, mais l'étude des haptoglobines évoquait la possibilité d'un chimérisme.

Dans les cas d'Overzier (66), Manuel et coll (56), Lejeune et coll. (50) et dans notre observation personnelle la double population érythrocytaire ne fut pas décelée, ce qui n'exclut pas l'hypothèse d'un chimérisme. La double population cellulaire est en effet parfois très limitée. Dans l'observation de Lejeune et coll. (50) par exemple, sur un total de 136 cellules examinées 2 seulement étaient de type XY. L'analyse chromosomique avait pourtant été faite à partir de tissus variés (sang, peau, aponévroses et gonades).

### 3. LES MOSAÏQUES 46,XX/47,XXY (tableau IV).

La mosaïque peut provenir ici soit d'un zygote anormal XXY par perte chromosomique, soit d'un zygote normal XY par non-disjonction d'un chromosome X puis perte du chromosome Y.

Parmi les 4 observations publiées, deux sont particulièrement intéressantes. Dans l'observation de Botella-Llusia (5) les territoires testiculaires des 2 ovotestis présentaient des lésions caractéristiques du syndrome de Klinefelter. Dans celle de Turpin et coll. (80) il existe

TABLEAU V. — Autres mosaïques.

Observations	Mosaïques	Gonade droite	Gonade gauche	Phénotype	Tissus étudiés
Fraccaro et coll. (27) ....	46,XX/47,XXY/49,XXYYY	Testicule	Ovotestis		Sang, peau (2), testicule.
Blank et coll. (4) .....	46,XX/48,XXYY	Testicule	Ovaire		Peau, testicule, ovaire.
Ribas-Mundo et Prats (69)	46,XX/46,XY/47,XXY	Testicule	Ovaire	Masculin	Sang.
Dewhurst et coll. (19) ...	45,X/47,XXY	Ovaire	Testicule	Féminin	Sang (2), peau, testicule.

une concordance entre la bisexualité gonosomique et la bisexualité anatomo-clinique, la différenciation étant féminine à droite, masculine à gauche.

#### 4. D'AUTRES TYPES DE MOSAÏQUES ONT ÉTÉ DÉCRITS (tableau V).

Deux observations, celle de Fraccaro et coll. (27) et celle de Ribas-Mundo et Prats (69) font état d'un mosaïcisme triple.

Dans le cas de Dewhurst et coll. (19) la lignée à 47 chromosomes comprend un petit chromosome anormal interprété comme un Y ayant subi une délétion.

#### COMMENTAIRES

Dans ces différentes observations l'ambosexualité gonadique, qui commande elle-même l'ambosexualité anatomo-clinique, s'explique facilement par l'existence d'une mosaïque. Cette interprétation qui fait de l'hermaphrodisisme une maladie par aberration chromosomique est de plus en accord avec la théorie classique selon laquelle le chromosome Y est indispensable à la différenciation testiculaire. En effet, si les mosaïques décrites dans l'hermaphrodisisme sont variées, elles ont cependant en commun la présence d'un chromosome Y dans un clone cellulaire au moins.

Il faut cependant remarquer qu'il ne semble pas exister de concordance entre le type de mosaïque et la forme anatomo-clinique d'hermaphrodisisme. D'autre part ces mosaïques ont été également mises en évidence chez des individus ne présentant pas de bisexualité gonadique.

La mosaïque 45,X/46,XY en particulier a une variabilité d'expression très importante puisque certains cas correspondent à un syndrome de Turner, d'autres à un pseudo-hermaphrodisisme masculin, d'autres enfin à une dysgénésie testiculaire s'accompagnant d'un phénotype masculin.

Le mosaïcisme 46,XX/47,XXY a été décrit chez des sujets présentant un syndrome de Klinefelter.

Enfin une mosaïque 46,XX/46,XY a été trouvée chez des individus présentant soit une « dysgénésie gonadique pure » [Forteza (26)], soit une « dysgénésie gonadique mixte » [Bain et Scott (2)], soit un pseudo-hermaphrodisisme. [Denys et coll. (17)]. Une double population érythrocytaire fut mise en évidence par Myhre et coll. (61) chez un mâle hypospade et cryptorchide, et Zuelzer

et coll. (85) par l'examen systématique d'un donneur de sang sans autre anomalie génitale qu'une gynécomastie.

Il est évident que parmi ces observations beaucoup ne comportent pas une étude anatomique complète et que dans ces conditions les diagnostics portés peuvent prêter à discussion. Cependant cette variété d'expression ne doit pas surprendre car les conséquences phénotypiques d'un mosaïcisme dépendent de sa composition, mais aussi de sa topographie. Or il n'est pas possible par les études chromosomiques de se rendre compte de la répartition d'une mosaïque. Celles-ci sont en effet toujours parcellaires. Le moment d'apparition de la mosaïque est également très important et l'on conçoit que ses effets seront très différents selon qu'elle apparaît lors des premières segmentations du zygote ou dans un embryon déjà structuré. Enfin, le mosaïcisme peut évoluer, se remanier et même disparaître. Le développement d'une mosaïque dépend en effet de la viabilité de ses composants et de la tolérance du milieu qui peut favoriser ou défavoriser certains clones.

L'étude cytogénétique ne permet pas de connaître l'image de la mosaïque responsable, au tout début de l'embryogénèse, d'une dysgénésie gonadique d'emblée définitive. Nous ignorons sa répartition au niveau des gonades primitives. Or celle-ci commande vraisemblablement leur différenciation, et secondairement celle de tout l'appareil génital.

## II. — LES HERMAPHRODISMES SANS MOSAÏCISME

### 1. HERMAPHRODISMES AVEC CARYOTYPE 46,XX.

Ce caryotype est de loin le plus fréquent puisqu'il est retrouvé dans plus de 50 % des cas.

Cliniquement et anatomiquement les 45 observations d'hermaphrodisisme ayant ce caryotype forment un ensemble très hétérogène. Nous avons classé dans cette catégorie 2 observations de Ferguson-Smith et coll. (23) qui peuvent prêter à discussion. L'une évoque en effet malgré la négativité de la chromatine sexuelle jugale et gonadique la possibilité d'une mosaïque 46,XX/47,XXX. Dans l'autre 3 cellules contenaient un fragment supplémentaire qui pourrait être un résidu d'Y. Ces constatations peuvent faire envisager l'hypothèse d'une translocation Y~X.

La pathogénie de ces hermaphrodismes avec sexe chromosomique féminin est inconnue et l'on en est réduit à émettre des hypothèses que peu d'arguments viennent soutenir.

— Ils peuvent être expliqués par une anomalie chromosomique qui échapperait à nos moyens actuels d'investigation, ou par une anomalie génique.

Les 3 observations d'hermaphrodisme dans une même fratrie rapportées par Rosenberg et coll. (72) suggèrent en tout cas un mécanisme génétique.

— Une autre possibilité est la translocation réciproque entre le chromosome X et le chromosome Y.

L'on sait qu'au cours de la méiose il y a à un certain moment appariement terminal entre le bras court de l'X et le bras long de l'Y. Des échanges seraient donc possibles. Les quelques observations comportant un fragment chromosomique évocateur d'un résidu d'Y témoigneraient de cette translocation.

Récemment Ferguson-Smith (24) a repris cette hypothèse d'un transfert des facteurs masculinisants de l'Y sur un chromosome X, qu'il désigne par  $X^y$ . L'union d'un spermatozoïde  $X^y$  et d'un ovule normal X donnerait un zygote  $XX^y$ . L'inactivation (Mary Lyon) frapperait ultérieurement, au hasard, dans une partie des cellules le X, dans une autre partie le  $X^y$ . Si nous mettons entre parenthèses le chromosome sexuel inactif, on aura donc deux lignées cellulaires X ( $X^y$ ) et (X)  $X^y$ , cette dernière ayant seule des effets masculinisants sur la gonade primitive. Des hasards de la répartition de ces lignées viendraient la transformation de la progonade en ovaire, en testicule, ou en ovotestis.

— Enfin dans une 3<sup>e</sup> hypothèse le caryotype peut ne pas être normal. Il peut s'agir d'une mosaïque dont la seule lignée XX a pu être mise en évidence, l'autre ou les autres lignées cellulaires étant trop rares ou ayant disparu au cours de l'embryogénèse.

L'étude cytogénétique est en effet trop souvent limitée. Celle-ci était réduite à l'examen d'un seul tissu dans 33 observations, et de deux six fois. Six observations seulement, soit 13 % des cas, comportent une analyse chromosomique des gonades. Cet examen a été fait par

Bregman et coll. (6), Jones et coll. (45) dans 3 cas, Root et coll. (71) et Rosenberg et coll. (72). L'étude des gonades est cependant indispensable pour détecter une éventuelle mosaïque.

## 2. HERMAPHRODISMES AVEC CARYOTYPE 46,XY.

Cette variété d'hermaphrodisme est moins fréquente mais forme un groupe aussi hétérogène que les autres.

Les problèmes étiologiques posés sont de même ordre que ceux soulevés par les hermaphrodismes à caryotype 46,XX. Ils sont tous deux en contradiction, du moins apparente, avec la théorie du rôle fondamental du chromosome Y dans la différenciation gonadique.

Dans 13 observations l'étude cytogénétique est limitée à l'examen d'un seul tissu. L'étude chromosomique des gonades n'a été faite que 3 fois, par Christiaens (†) et coll. (10), Hung et coll. (41) et Shearman et coll. (77).

## CONCLUSION

L'étude cytogénétique de l'hermaphrodisme ne résout donc pas encore le problème de son étiologie. L'analyse caryotypique de ces 87 observations ne met pas en évidence de concordance entre formule gonosomique et type anatomo-clinique.

L'hermaphrodisme est certainement une maladie d'origine génétique. Ce fait est confirmé par la découverte dans près de 30 % des cas de mosaïques chromosomiques. Celles-ci précisent les origines possibles de cette intersexualité : anomalies de la ségrégation mitotique, double fécondation ou fusion de 2 zygotes.

Les formes avec euploïdie sont plus nombreuses et leur pathogénie est inconnue. Quelques observations cependant suggèrent une origine génique.

La cytogénétique en fait pose dans l'hermaphrodisme plus de problèmes qu'elle n'en résout. La seule certitude est qu'un mosaïcisme peut être à l'origine d'un hermaphrodisme. Il serait donc souhaitable de multiplier dans chaque observation les investigations et surtout de pratiquer l'analyse chromosomique des gonades pour détecter une éventuelle mosaïque.

## RÉSUMÉ

Les auteurs rapportent l'observation d'un hermaphrodite latéral, âgé de 7 ans, possédant à droite un testicule en position scrotale et à gauche un ovaire en position pelvienne. Cet enfant de phénotype masculin, présentait une ambiguïté au niveau des organes génitaux externes. La laparotomie a objectivé une trompe et un canal déférent mais il n'y avait ni vagin ni utérus.

L'analyse chromosomique effectuée à partir d'une culture de sang périphérique mit en évidence une mosaïque 46,XY/46,XX. La lignée XY paraît prédominante.

Il est fait à propos de cette observation une revue des caryotypes déjà décrits chez les hermaphrodites et des interprétations pathogéniques qu'ils suggèrent.

## SUMMARY

The authors report the case of a lateral hermaphrodite aged 7 years with a right testicle in the scrotum and an ovary in the left side of the pelvis. This child had a male phenotype, but the external genitalia were ambiguous. Laparotomy revealed a Fallopian tube and a vas deferens, but there was neither vagina nor uterus.

Chromosome analysis carried out on a culture of blood cells showed a 46,XY/46,XX mosaic, where XY predominated.

The authors review the karyotypes already described in hermaphrodites and their possible pathogenic explanations.

SUMARIO

Los autores exponen la observación de hermafrodita lateral, de 7 años de edad, poseyendo a la derecha un testículo en postura escrotal y a la izquierda un ovario en postura pélvica. Este niño, de fenotipo masculino, presentaba ambigüedad al nivel de los órganos genitales externos. La laparotomía objetivó una trompa y un canal deferente pero no había vagina ni tampoco útero.

El análisis cromosómico efectuado a partir de cultivo de sangre periférica puso de manifiesto un mosaico 46,XY/46,XX. La línea XY parece predominante.

Con motivo de la presente observación se hace la revista de los cariotipos ya descritos en los hermafroditas y de las interpretaciones patológicas sugeridas por los mismos.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser berichten über die Beobachtung eines siebenjährigen, lateralen Hermaphroditen, welcher rechtseitig einen Hoden in skrotaler Lage und linksseitig einen Eierstock in pelviner Lage aufzeigte. Dieses Kind maskulinen Phänotyps hatte eine Zwitterform der äusseren Genitalien. Die Laparotomie brachte einen Eileiter und einen Samenleiter zum Vorschein, jedoch weder eine Scheide, noch eine Gebärmutter.

Die anhand einer Kultur des peripheren Blutes vorgenommene, chromosomale Analyse brachte ein Mosaik 46,XY/46,XX zutage, wobei die XY-Abkömmlinge als vorherrschend erschielen.

Anlässlich dieser Beobachtung schritten die Verfasser zu einer Übersicht der bei den Hermaphroditen schon beschriebenen Karyotypen und der pathogenetischen Auslegungen, welche dieselben veranlassen.

BIBLIOGRAPHIE

1. ASSIS L. M. DE, EPPS D. R., BOTTURA C. — Chromosomal constitution and nuclear sex of a true hermaphrodite. *Lancet*, 1960, 2, 129.
2. BAIN A. D., SCOTT J. S. — Mixed gonadal dysgenesis with XX/XY mosaicism. *Lancet*, 1965, 1, 1035.
3. BERNHEIM M., FRANÇOIS R., BERTRAND J., SALLE B., DAVID R., DAUDET M. — A propos d'un cas d'hermaphroditisme vrai avec ovotestis bilatéral. *Lyon méd.*, 1966, 215, 1713.
4. BLANK C. E., ZACHARY R. B., BISHOP A. M., EMERY J. L., DEWHURST C. J., BOND J. H. — Chromosome mosaicism in a hermaphrodite. *Brit. med. J.*, 1964, 2, 90.
5. BOTELLA-LLUSIA J. — Colloque de la Société française de Biol. méd. *Pat. et Biol.*, 1963, 11, 1185.
6. BREGMAN R. U., BREGMAN E. T., CUSHNER G. B., WOODS F. M. — Chromosome analysis, nuclear sex, clinical and endocrin studies of a true hermaphrodite. *J. Urol.* (Baltimore), 1963, 89, 475.
7. BRETON A., INGELRANS P., GAUDIER B., PONTE C., DEBRUXELLES P. — Les hypospadias : aspect médical du problème. *Lille méd.*, 1961, 6, 826.
8. BRÖGGER A., AAGENAES O. — Role of Y chromosome in development of testicular structures. *Lancet*, 1964, 2, 259.
9. BRÖGGER A., AAGENAES O. — The human Y chromosome and the etiology of true hermaphroditism. *Hereditas* (Lund), 1965, 53, 231.
10. CHRISTIAENS L. (†), GAUDIER B., DEBRUXELLES P., SAINT AUBERT P. — Hermaphroditisme vrai. Etude de 4 observations. *Minerva pediat.*, 1965, 17, 631.
11. CLAVERO J.-A., NOGALES F., MONCADA E., SOPENA A. — Sur un cas d'hermaphroditisme vrai avec constitution mosaïque XX/XXY. *Ann. Endocr.* (Paris), 1965, 26, 77.
12. CLAVERO J. A., BOTTELLA J., NOGALES F., MARIN E., MONTALVO L., TORNERO M. C., SOPENA A. — Un caso di hermafroditismo verdadero con cariotipo XX. *Acta ginec.* (Madrid), 1966, 17, 331.
13. CLAYTON G. W., SMITH J. D., ROSENBERG H. S. — Familial true hermaphroditism in pre and postpuberal genetic females. Hormonal and morphologic studies. *J. clin. Endocr.*, 1958, 18, 1349-1358.
14. COREY M. J., MILLER J. R., MACLEAN J. R., CHOWN B. — A case of XX/XY mosaicism. *Amer. J. hum. Genet.*, 1967, 19, 378.
15. CROSSFIELD J. D. — True hermaphroditism including a case with chromosome analysis. *J. Urol.* (Baltimore), 1962, 88, 674.
16. DEMINATTI M., MAILLARD E. — Etude d'un cas d'hermaphroditisme humain avec cariotype 46,XY/46,XX. *C. R. Acad. Sci.* (Paris), 1967, 265-365.
17. DENYS P., MALVAUX P., VAN DEN BERGHE H., TANGHE W., PROESMANS W. — Association d'un syndrome anatomo-pathologique de pseudo-hermaphroditisme masculin, d'une tumeur de Wilms, d'une néphropathie parenchymateuse et d'un mosaïcisme XX/XY. *Arch. franç. Pédiat.*, 1967, 24, 729.
18. DEWHURST C. J., WARRACK A. J., CASEY M. D. — A XX hermaphrodite with male social sex. *Brit. med. J.*, 1963, 5351, 221.
19. DEWHURST C. J., WARRACK A. J., BLANK C. E., BISHOP A. M., HESLOP W. B. — Chromosome mosaicism in a hermaphrodite. *J. med. Genet.*, 1965, 2, 246.
20. DI LORENZO M., CIAMPALINI L., LOTTI P. — L'ermafroditismo vero. *Gazz. int. Med. Chir.*, 1964, 69, 3.118.
21. DOMENICI A., ROMEO P. — I cromosomi in un caso di ermafroditismo vero. *Arch. Ossiet. Ginec.*, 1962, 67, 746.
22. ELIACHAR E., DUHAMEL B., TASSY R., BENZAQUEN I. — Un cas exceptionnel d'hermaphroditisme vrai. *Ann. Pédiat.*, 1962, 9, 3090.
23. FERGUSON-SMITH M. A., JOHNSTON A. W., WEINBERG A. N. — The chromosome complement in true hermaphroditism. *Lancet*, 1960, 2, 126-128.
24. FERGUSON-SMITH M. A. — X-Y chromosomal interchange in the aetiology of true hermaphroditism and of XX Klinefelter's syndrome. *Lancet*, 1966, 2, 475.
25. FONDER A. — L'hermaphroditisme vrai. Données actuelles à propos de deux observations avec études chromosomiques. *Thèse*, Nancy, 1966.
26. FORTEZA G., BONILLA I., BAGUENA R., MONMENEU S., GALBIS M., ZARAGOZA V. — Un caso de mosaïcismo XY/XX, cromatin negativo, con disgenesia gonadal y sexo fenotípico femenino. *Rev. clin. esp.*, 1963, 88, 394.
27. FRACCARO M., TAYLOR A. I., BODIAN M., NEWNS G. H. — A human intersex (« true hermaphrodite ») with XX/XXY/XXYYY sex chromosomes. *Cytogenetics*, 1962, 1, 104-112.
28. FRASER K., O'REILLY M. J., RENTOUL J. R. — Hermaphroditus verus, with report of a case. *Med. J. Aust.*, 1966, 53, 1004.
29. FRIEDBERG S. H., ROSENBERG E. E. — 46/XX chromosome constitution of a true hermaphrodite. *S. Afr. med. J.*, 1965, 39, 327.
30. GARTLER S. M., WAXMAN S. H., GIBLETT E. — An XX/XY human hermaphrodite resulting from double fertilization. *Proc. nat. Acad. Sci.* (Wash.), 1962, 48, 332-335.
31. GIBLETT E. R., GARTLER S. M., WAXMAN S. H. — Blood group studies on the family of an XX/XY hermaphrodite with generalized tissue mosaicism. *Amer. J. hum. Genet.*, 1963, 15, 62-68.
32. GORDON R. R., O'GORMAN F. J. P., DEWHURST C. J., BLANK C. E. — Chromosome count in a hermaphrodite with some features of Klinefelter's syndrome. *Lancet*, 1960, 2, 736-739.
33. GROUCHY J. de, MOULLEC J., SALMON Ch., JOSSE N., FRÉZAL J., LAMY M. — Hermaphroditisme avec cariotype XX/XY. Etude génétique d'un cas. *Ann. Génét.*, 1964, 7, 25-30.
34. GUINET P., LAURENT C., PUTELET R., BANSILLON V., VALLON C. — Le sexe chromosomique dans l'hermaphroditisme vrai. *Rev. Lyon. Méd.*, 1965, 14, 765.
35. GUINET P., PERRIN J., MOUSSELOU J., GARIN J. P. — Etude biologique et histologique d'un cas d'hermaphroditisme par ovotestis. *Ann. Endocr.* (Paris), 1953, 14, 623.
36. GUINET P. — L'hermaphroditisme vrai. Etude clinique et physiopathologique. *Ann. Endocr.* (Paris), 1965, 26, 137.
37. HAMILTON W. J. — Phases of maturation and fertilization in human ova. *J. Anat.* (Lond.), 1944, 78, 1.
38. HARNED D. G., ARMSTRONG C. N. — The chromosomes of a true hermaphrodite. *Brit. med. J.*, 1959, 2, 1287-1288.
39. HIRSCHHORN K., DECKER W. H., COOPER H. L. — True hermaphroditism with XY/XO mosaicism. *Lancet*, 1960, 2, 319-320.
40. HIRSCHHORN K., DECKER W. H., COOPER H. L. — Human intersex with chromosome mosaicism of type XY/XO. Report of a case. *New Engl. J. Med.*, 1960, 263, 1044-1048.
41. HUNG W., JACOBSON C. B., WIGGER H. J., RANDOLPH J. G. — Chromosome studies in a chromatin-negative, XY true hermaphrodite. *J. Urol.* (Baltimore), 1966, 96, 565.
42. HUNGERFORD D. A., DONNELLY A. J., NOWELL P. C., BECK S. — The chromosome constitution of a human phenotypic intersex. *Amer. J. Hum. Genet.*, 1959, 11, 215-236.
43. HUNGERFORD D. A., DONNELLY A. J., NOWELL P. C. — The chromosome constitution of a human phenotypic intersex : 4

- reconfirmation of a 46 chromosome, XX, apparently non-mosaic « true hermaphrodite ». *Hereditas* (Lund), 1965, 52, 379.
44. JOB J. C., CANLORBE P., GROUCHY J. de, CENDRON J., ROSSIER A. — Mosaïques cellulaires XO/XY. *Arch. franç. Pédiat.*, 1966, 23, 297.
  45. JONES H. W., FERGUSON-SMITH M. A., HELLER R. H. — Pathologic and cytogenetic findings in true hermaphroditism. *Obstet. and Gynec.*, 1965, 25, 435.
  46. JOSSO N., GROUCHY J. de, LAMY M. — Mosaïque XX/XY dans un état intersexué. *Journées Pédiatriques Debré*, 1963, 149-156, Flammarion éd., Paris.
  47. JOSSO N., GROUCHY J. de, AUVERT J., NÉZELOF C., JAYLE M.-F., MOULLEC J., FRÉZAL J., CASAUBON A. de, LAMY M. — True hermaphroditism with XX/XY mosaicism, probably due to double fertilization of the ovum. *J. Clin. Endocr.*, 1965, 25, 114.
  48. JOSSO N., FRÉZAL J., PELLERIN D., CUKIER J., NÉZELOF C., GROUCHY J. de, LAMY M. — Hypospadias et cryptorchidie : expression possible d'une intersexualité. *Presse méd.*, 1966, 74, 1999.
  49. JOSSO N., GROUCHY J. de, CUKIER J., NÉZELOF C., INIGUEZ M. — Un cas d'hermaphrodisme vrai avec mosaïque XX/XY (à paraître).
  50. LEJEUNE J., BERGER R., RETHORE M. O., VIALATTE J., SALMON Ch. — Sur un cas d'hermaphrodisme XX/XY. *Ann. Génét.*, 1966, 9, 171-173.
  51. LONSDALE D., MERCER R. D., Mc CULLAGH E. P. — True hermaphroditism : Report of a case with chromosomal analysis. *Cleveland Clin. Quart.*, 1963, 30, 207.
  52. LONSDALE D., Mc CULLAGH E. P. — Chromosomal analysis in hermaphroditism. *Lancet*, 1965, 2, 494.
  53. Mc GOVERN J. H., MARSHALL V. F. — Three cases of true hermaphroditism. *J. Urol.* (Baltimore), 1962, 88, 680.
  54. MAC MAHON R. A. — Hermaphroditism in infancy and childhood. *Surgery*, 1966, 59, 290.
  55. MAKINO S., SASAKI M. — Chromosome constitution in normal human subjects and in one case of true hermaphroditism. *Proc. Japan. Acad.*, 1960, 36, 156.
  56. MANUEL M. A., ALLIE A., JACKSON W. P. U. — A true hermaphrodite with XX/XY chromosome mosaicism. *S. Afr. Med. J.*, 1965, 39, 411-414.
  57. MARQUEZ H., ULLOA M., RODRIGUEZ H., BENITEZ Q. F. B. S. — Informe de un caso de hermafroditismo con comprobacion histologica y estudio citogenetico. *Rev. Med. Hosp. Gen. (Mex.)*, 1966, 29, 275.
  58. MERRILL J. A., RAMSEY J. E. — True hermaphroditism : report of a case and review of the litterature. *Obstet. and Gynec.*, 1963, 22, 505.
  59. MICHON J., FONDER A., CAROLUS J.-M. — A propos de deux cas d'hermaphrodisme vrai : considérations générales et techniques. *Ann. Chir. Plast.*, 1965, 10, 266.
  60. MONTERO E., SALVATIERRA V., GUIRAO M., SASTRE M. — Analisis citogenetico de un hermafrodita verdadero alterante. *An. Desarrollo*, 1965, 13, 277-296.
  61. MYHRE B. A., MEYER T., OPITZ J. M., RACE R. R., SANGER R., GREENWALT T. J. — Two populations of erythrocytes associated with XX/XY mosaicism. *Transfusion (Paris)*, 1965, 5, 501.
  62. NEIMANN N., FONDER A. — L'hermaphrodisme. *Pédiatrie*, 1967, 22, 499.
  63. O'MAHONY M. P. — A hermaphrodite with a sex chromatin anomaly. *J. Irish. Med. Ass.*, 1966, 59, 151.
  64. ORTIZ-MANCHADO O., HERREROS-FERNANDEZ B. — Estudios citogeneticos en diversos trastornos constitucionales y procesos hematologicos humanos. *Rev. Clin. Esp.*, 1963, 90, 295.
  65. OVERZIER C. — Intersexuality. 1963, *Academic Press, London*.
  66. OVERZIER C. — Ein XX/XY Hermaphrodit mit einem « intratubulären Ei » und einem Gonadoblastom. *Klin. Wschr.*, 1964, 42, 1052-1060.
  67. PENA J., RIVAS D. — Un caso de hermafroditismo verdadero uanilateral con cariotipo XX. El papel de los cromosomas sexuales en la determinacion del sexo. *Rev. Esp. Pediat.*, 1964, 20, 325.
  68. PONTE C., DUPONT A., NUYTS J. P., SAINT-AUBERT P., DEBRUKELLES P., BOMBARD E. — Hermaphrodisme vrai alterne. Mosaïque XO/XY. *Pédiatrie*, 1967, 22, 831.
  69. RIBAS-MUNDO M., PRATS J. — Hermaphrodite with mosaic XX/XY/XXY. *Lancet*, 1965, 2, 494.
  70. ROBERTS L. N., KHAJAVI A. — True hermaphroditism in an 80 years old patient. *Canad. Med. Ass. J.*, 1964, 91, 663.
  71. ROOT A. W., EBERLEIN W. R., BRIEBART S., MOORHEAD P. S., MELLMAN W. J. — Chromosomal analysis of multiple tissues from a true hermaphrodite. *J. Clin. Endocr.*, 1964, 24, 467.
  72. ROSENBERG H. S., CLAYTON G. W., HSU T. C. — Familial true hermaphroditism. *J. Clin. Endocr.*, 1963, 23, 203.
  73. SANDBERG A. A., KOEFF G. F., CROSSWHITE L. H., HAUSCHKA T. S. — The chromosome constitution of human marrow in various developmental and blood disorders. *Amer. J. Human. Genet.*, 1960, 12, 231.
  74. SASAKI M. S., MAKINO S. — The chromosomal constitution of a human hermaphrodite. *Texas Rep. Biol. Med.*, 1960, 18, 493-500.
  75. SCHMIDT B. J. and al. — Hermafroditismo verdadeiro con sexo genetico masculino. *Materne Inf.* (Sao Paulo), 1966, 25, 473.
  76. SEGNI G., GROSSI-BIANCHI M. L. — Un raro caso di ermafroditismo vero (di tipo alterno con cromosomi XX/XY). *Minerva Pediat.*, 1965, 17, 630-631.
  77. SHEARMAN R. P., SINGH S., LEE C. W. G., HUDSON B. H., ILBERY P. L. T. — Clinical, hormonal and cytogenetic findings in a true hermaphrodite. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Culth.*, 1964, 21, 627.
  78. SOLOMON I. L., GREEN O. C. — The chromosome count in a true hermaphrodite. *J. Pediat.*, 1963, 63, 333-335.
  79. TAZAKI H., IKEDA N., OMORI S. — True hermaphrodites in Japan : report of a case and review of the literature. *Keio J. Med.*, 1964, 13, 143.
  80. TURPIN R., LEJEUNE J., BRETON A. — Hermaphrodisme XX/XXY. *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1962, 255, 3088.
  81. TURPIN R., LEJEUNE J. — Les chromosomes humains. 1965, Gauthier-Villars éd., Paris.
  82. WAXMAN S. H., GARTLER S. M., KELLEY V. C. — Apparent masculinization of the female fetus diagnosed as true hermaphroditism by chromosomal studies. *J. Pediat.*, 1962, 60, 540.
  83. WAXMAN S. H., KELLEY V. C., GARTLER S. M., BURT B. — Chromosome complement in a true hermaphrodite. *Lancet*, 1962, 1, 161.
  84. WILLIAMS R. H., ODELL W. D., ORTH R. D., FINE M. B., REID J. A., BALODIMOS M. C. — Problems in sex differentiation. *Northw. Med. (Seattle)*, 1961, 60, 43.
  85. ZUELZER W. M., BEATTIE K. M., REISMAN L. E. — Generalized unbalanced mosaicism attributable to dispermy and probable fertilization of a polar body. *Amer. J. Hum. Genet.*, 1964, 16, 38-51.