

**Conduite à tenir devant
un trouble de la différenciation
des organes génitaux.**

F Despert

CHU Clocheville Tours



*“Fille hermaphrodite vue en 1751
et dessinée d’après nature”¹*

Rappel sur la différenciation sexuelle

Collège Gynécologie CVL

Rappel sur la différenciation sexuelle : embryologie des organes génitaux

Expériences de A. Jost 1947

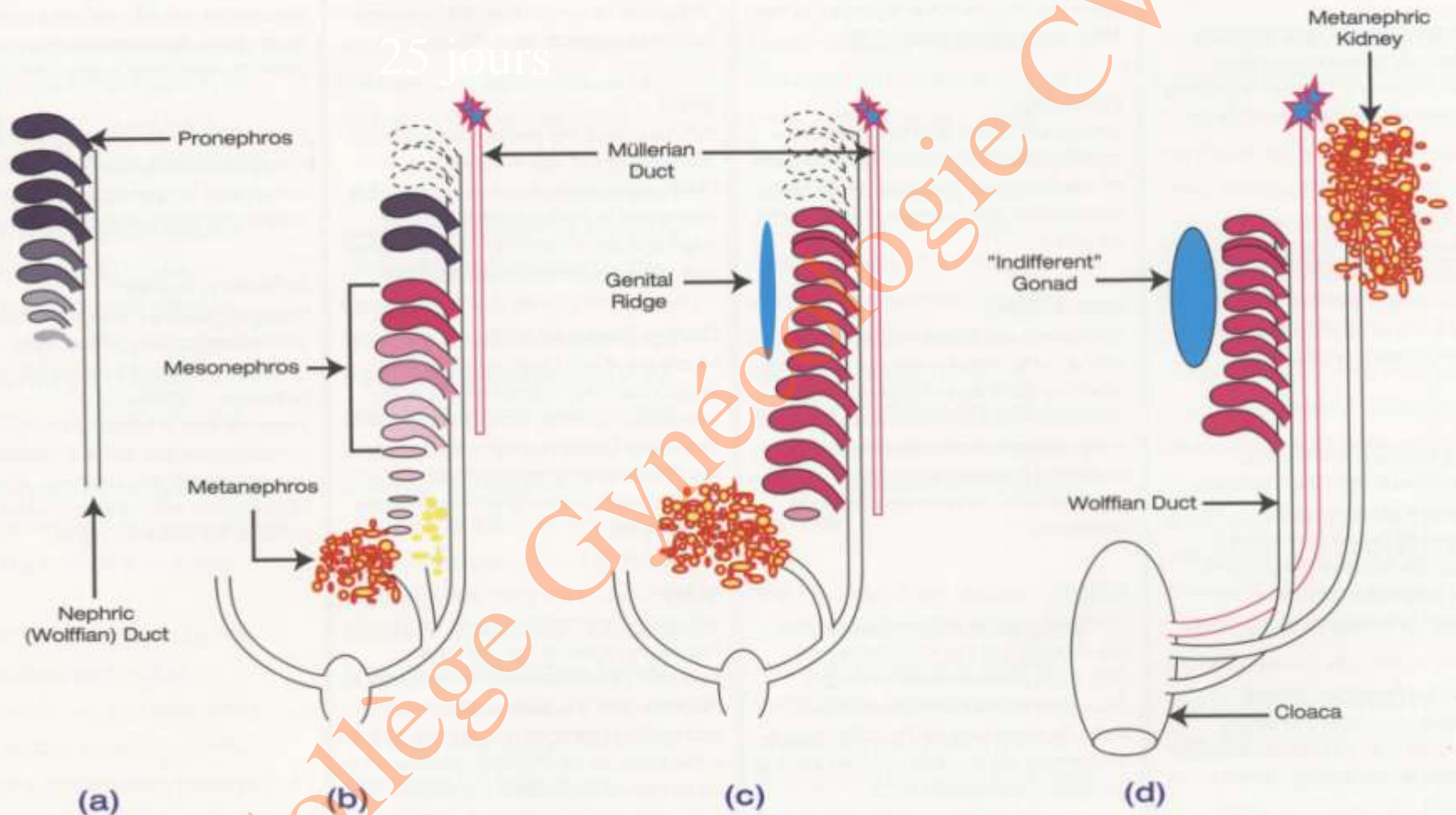
Chez le lapin tôt dans la vie il existe, quelque soit le sexe génétique de l'embryon, des gonades non différenciées et des conduits primitifs de 2 sortes:

- **Canaux de Wolff**, conduits mésonéphrotiques, qui sont à l'origine des canaux génitaux internes masculin
- **Canaux de Müller**, conduits para-mésonéphrotiques, qui sont à l'origine de l'utérus et du 1/3 sup du vagin.

Rappel sur la différenciation sexuelle

- **Chez un embryon** auquel on a ôté les gonades, **quel que soit son sexe génétique**, l'orientation est spontanément femelle avec OGI et OGE femelles.
- **Chez le même embryon, deux expériences :**
 - la greffe d'un **testicule** amène une différenciation mâle des OGI et des OGE, avec disparition des dérivés müllériens.
 - l'introduction d'un **crystal de testostérone** entraîne une différenciation masculine des OGE et OGI, mais il y a persistance des dérivés müllériens.
- Il existe donc deux substance actives dans le développement mâle:
 - L'une qui entraîne le développement mâle : **la testostérone**
 - L'autre qui fait régresser les canaux de Müller : **l'Hormone Anti Müllerienne.**

FIGURE 1:
DEVELOPMENT OF THE MAMMALIAN NEPHRIC SYSTEM



(a) Differentiation of the Wolffian ducts. (b) The Wolffian ducts grow caudally, controlling the appearance of the mesonephros, metanephros and Müllerian ducts. The pronephros degenerates. (c) The genital ridges form, medial to the mesonephros. (d) "Indifferent" gonads form on the genital ridges. The metanephros gives rise to the definitive mammalian kidney.

Rappel sur la différenciation sexuelle: Embryologie du testicule

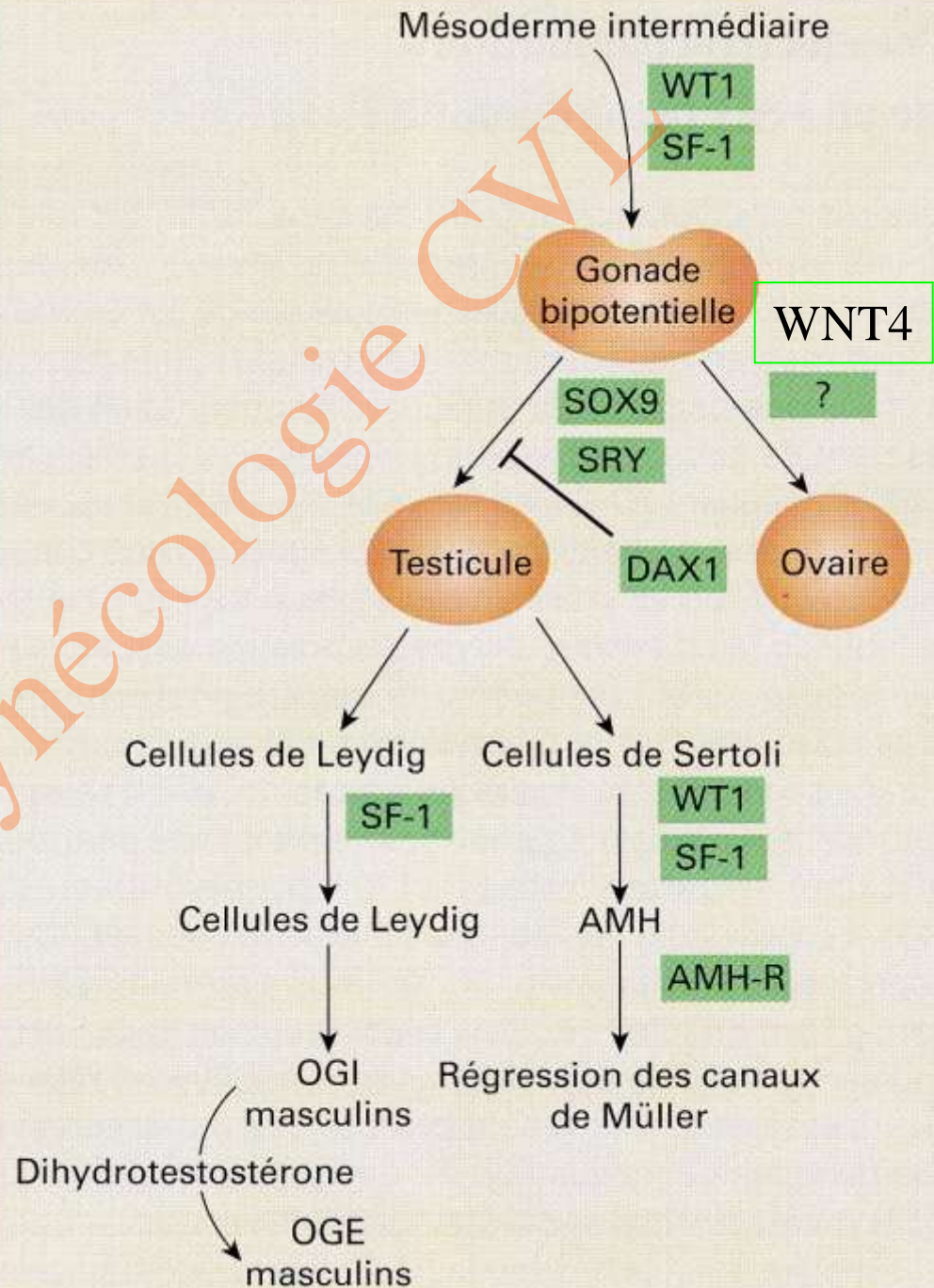
- L'ébauche gonadique apparaît dans le mésoderme intermédiaire à la 4^{ème} semaine et reste indifférenciée jusqu'à la 7^{ème} semaine.
- Pendant cette période l'épithélium de la crête génitale prolifère dans le tissu mésenchymateux conjonctif et forme **les cellules de Sertoli** qui se différencient en **cordons sexuels** qui vont entourer les **cellules germinales** qui ont migré à la 6^{ème} semaine.
- Parallèlement les **cellules myoïdes** du mésonéphros vont se différencier en cellules péritubulaires et cellules endothéliales des vaisseaux.
- Les cellules mésenchymateuses du testicule vont, sous l'action des cellules de Sertoli, se différencier en **cellules de Leydig**.

Rappel sur la différenciation sexuelle :

Embryologie de l'ovaire

- L'ovaire apparaît 3 semaines après l'apparition du testicule.
- Il nécessite la répression de **SOX9** et l'activation de **WTN4** qui freine **SF1** et bloque le développement de cellules de Leydig.
- La formation puis le développement des follicules est tardif, s'achevant après la naissance (rôle de **FoxL 2**).
- Pendant la vie foétale : entrée en méiose des ovogonies qui se bloquent en prophase 1.

Gènes intervenant dans la différenciation des gonades



Synthèse sur la différenciation sexuelle

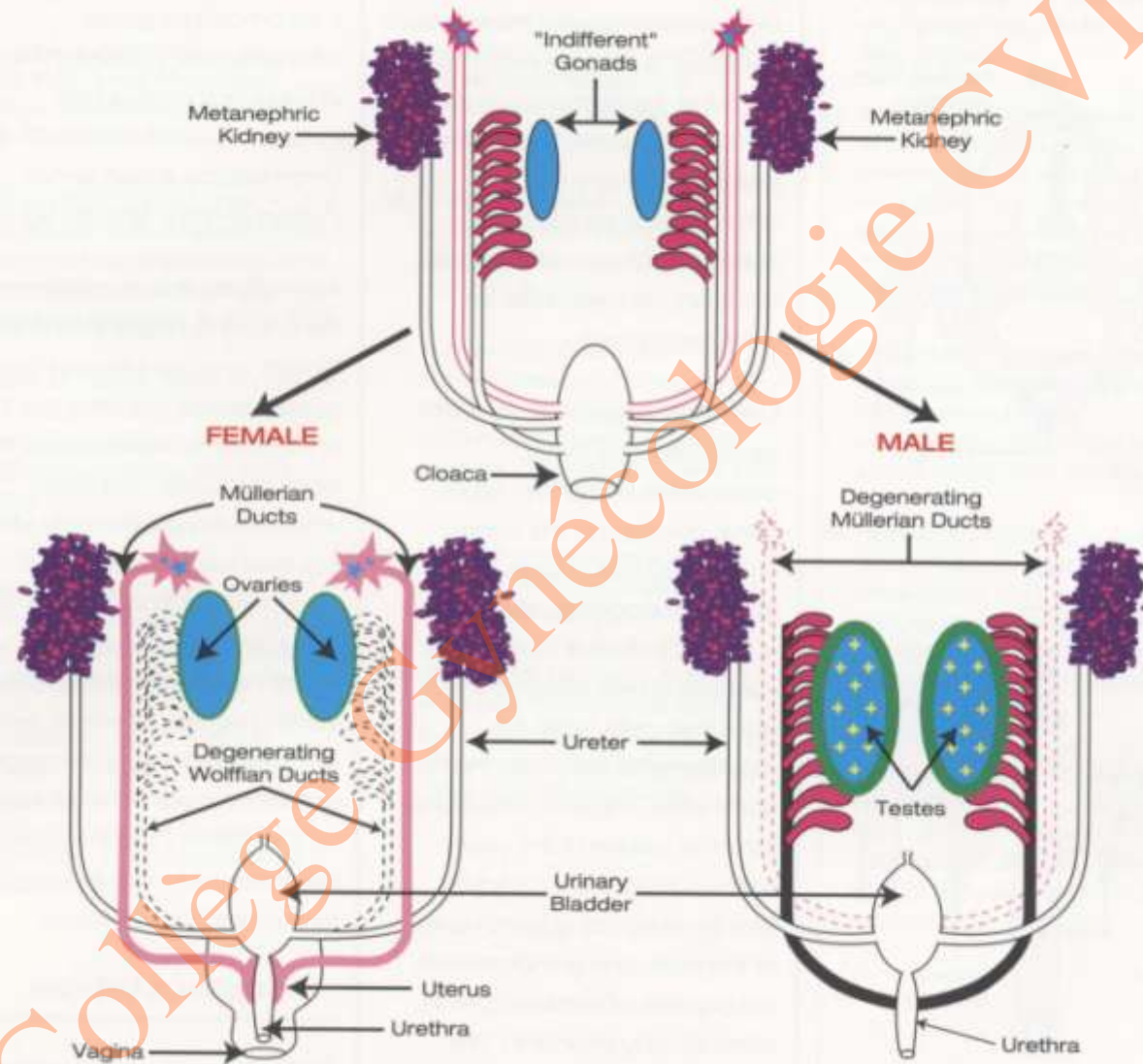
Ainsi se met en place le schéma de la différenciation sexuelle:

La tendance naturelle de l'embryon étant l'orientation femelle, elle est modifiée dans le sens mâle du fait de la présence chez le mâle d'un **matériel génétique Y** qui fait se différencier la gonade indifférenciée en testicule qui secrète deux substances:

- **La testostérone** qui maintient les canaux Wolffiens pour en faire les conduits génitaux masculins : épидидyme, déférents, vésicules séminales; et est transformée en **DHT** qui différencie les OGE masculins.

- **L'Hormone Anti Müllérienne** qui fait disparaître les canaux de Müller

FIGURE 2:
SEXUAL DIFFERENTIATION



Female: the Wolffian ducts degenerate, ovaries form from the "indifferent" gonads, the Müllerian ducts give rise to the female reproductive tract. **Male:** the Müllerian ducts degenerate, testes form from the "indifferent" gonads, the Wolffian ducts give rise to the male reproductive tract.

Conduite à tenir devant une anomalie de développement des organes génitaux

Prise en charge complexe nécessitant une intervention multi-disciplinaire d'équipes compétentes :

- Médecin endocrinologue-pédiatre
- Chirurgien pédiatre, compétent dans ce domaine
- Généticien, Radiologue, Psychologue...

Conduite à tenir devant une anomalie de développement des organes génitaux

1er temps : préciser les aspects des anomalies génitales :

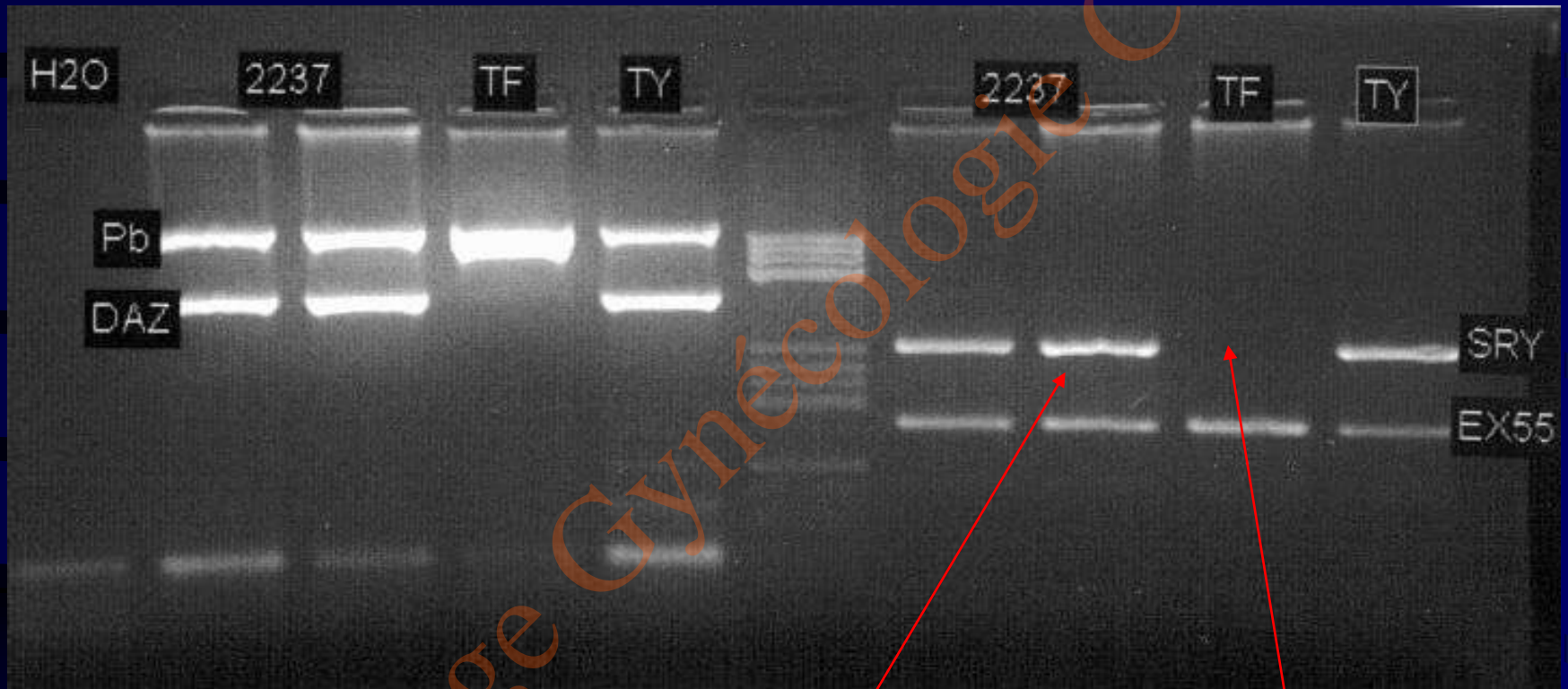
- Bourgeon génital coudé avec capuchon préputial \pm important et corps caverneux
- Bourrelets génitaux striés transversalement ou lisses
- Présence ou non d'une ou deux gonades
 - mensuration et iconographie
 - classification selon Prader (ou Quigley)

2ème temps : identification rapide du sexe génétique

Par recherche de SRY

Par caryotype

Détermination du sexe génétique



Sujet Masculin SRY +

13
Sujet féminin SRY -



1



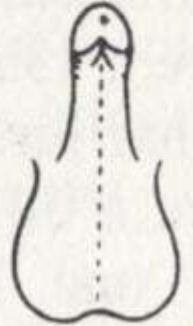
2



3



4



5



Normal



— Classification anatomique des ambiguïtés sexuelles de Prader

Prader type 2



Prader Type 3



Collège Gynécologie CVL

Prader type 3



College Gynecologie CVL

Prader type 4



Collège Gynécologie CVL

Anomalie du développement des organes génitaux divers diagnostics

organes génitaux externes



Conduite à tenir devant une anomalie de développement des organes génitaux

Avec ces éléments, orientation vers :

- Virilisation d'un embryon féminin = Anomalie de développement des OG féminins (= Pseudo Hermaphrodisme Féminin = PHF)
- Défaut de virilisation d'un embryon masculin = Anomalie de développement des OG masculins (= Pseudo Hermaphrodisme Masculin = PHM)
- Anomalie de développement d'un embryon développant des gonades M et F = (Hermaphrodisme vrai = HV)

Pseudo Hermaphrodisme Féminin = PHF

Clinique : stade variable de Prader mais aucune gonade n'est palpée + + +

Toute situation de cryptorchidie vraie est à risque !

Sexe génétique : 46 XX = féminin

→ Embryon virilisé = **d'où proviennent les androgènes ?**

- Hyperandrogénie exogène ?
- endogène ?

PHF

Hyperandrogénie exogène

1 - Apport d'androgènes entre 6 et 12 semaines

2 - Tumeur maternelle sécrétante

- Androblastome
- Lutéome de la grossesse: dosages rapides ++
- Tumeur surrénalienne virilisante

3 - Mutation de l'aromatase placentaire

L'aromatase catalyse la transformation des androgènes en estrogènes. Pathologie en cas de mutation inactivatrice.

Hyperandrogénie endogène

Bloc en 21 hydroxylase

1/10 000 naissance, risque de perte de sel

Actuellement dépistage néonatal

- 17 OH progestérone très élevée (N < 1 ng/ml)
- Testo ↑, Δ 4 androstène dione ↑, rénine ↑
- Biologie moléculaire : étude du gène CYP 21 B

Bloc en 11 β hydroxylase

5% des HCS

- 11 désoxycortisol ↑
- testo ↑, Δ 4 AD ↑, SDHA ↑
- Gène sur le chromosome 8

PHF

Bloc en 3 β ol déshydrogénase

Bloc rare avec déficit en cortisol et minéralocorticoïdes.
PHM chez les garçons et PHF chez les filles.

Explorations :

- SDHA \uparrow , 17 OH prégnénolone \uparrow
DHA/ Δ 4AD \uparrow , éventuellement après Synacthène
- Gène sur le chromosome 1

PHF

Autres causes de PHF

- Dans le cadre de syndromes malformatifs avec anomalies rénales et des voies urinaires.
- PHF dits "idiopathiques "

Conduite à tenir devant une anomalie de développement des organes génitaux

Anomalie de virilisation d'un embryon masculin (Pseudo-hermaphrodisme masculin = PHM)

PHM

Sexe génétique masculin : 46 XY

- Présence de tissu testiculaire : un ou 2 testicules
- Organes génitaux externes plus ou moins bien virilisés.
- Organes génitaux internes variables
- Importance des données anatomiques locales et de l'imagerie.

PHM

La prise en charge d'un PHM est difficile en raison de :

- La multiplicité des causes de PHM
- Parfois la petite taille et le faible poids de l'enfant (difficultés des prélèvements)
- Les difficultés à avoir des tests fiables pour décider
- L'implication à long terme du choix de sexe
- Les problèmes psychologiques liés à l'attente et aux décisions prises.

Explorations complémentaires:

Urgence de certains dosages:

1 - Testostérone à doser à J0 - J1 renseigne sur la fonction leydigienne

Normalement = 2,2 ng/ml à J0 et à J5 = 0,3 ng/ml (sang ombilical)

A partir de J15 - J30 la testo remonte à plus de 2 ng/ml

2 - Hormone anti müllerienne à doser à J 0 renseigne sur le tissu germinal

Normalement à < 15 jours = 229 - 59 pmol/l (1 DS)

à J 15 - J 365 = 465 - 93 pmol/l

PHM

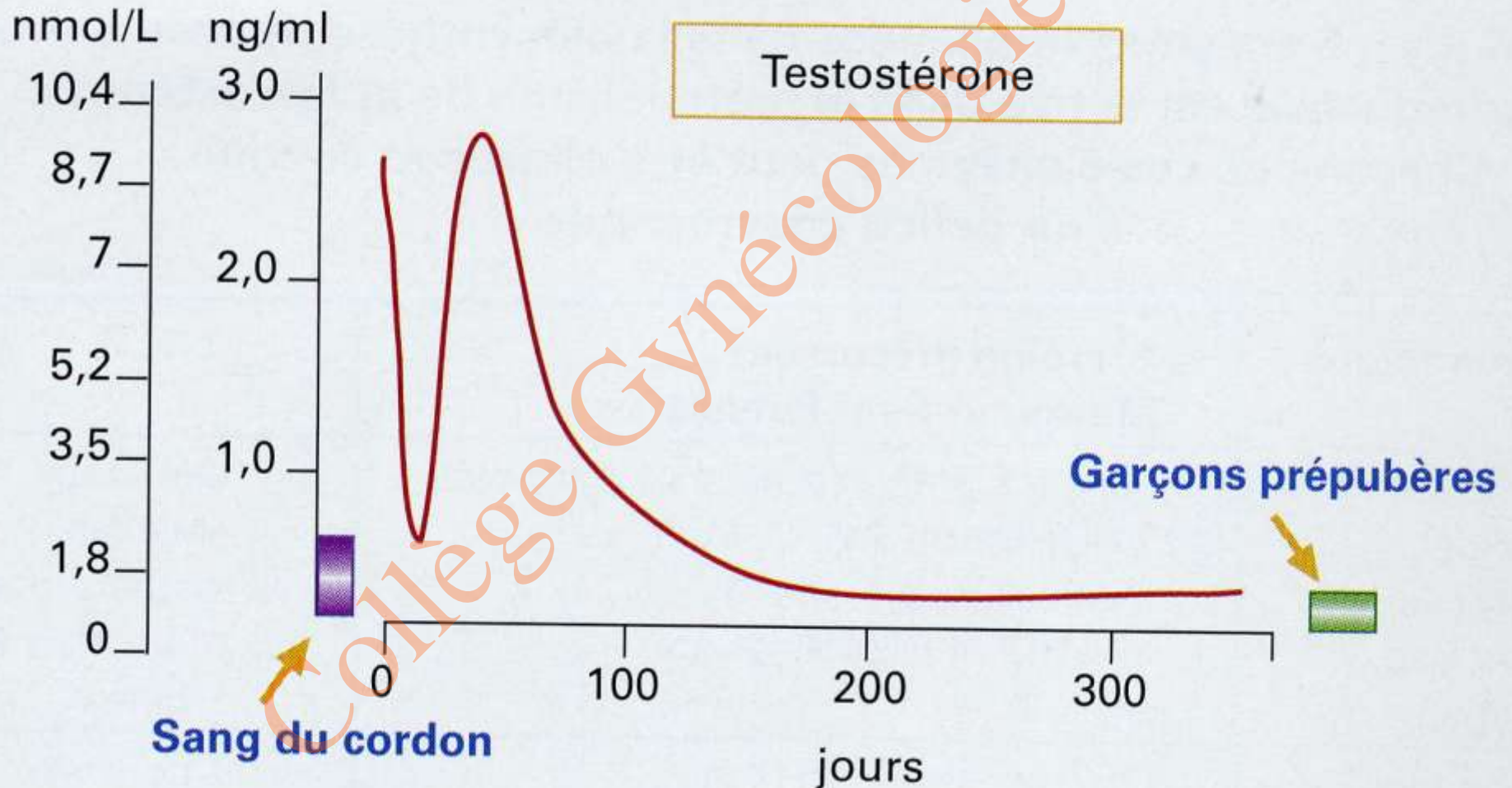
Interprétation des données

- 1 - En cas de valeurs basses de testo et d'HAM à J0 - J1 confirmés à J15 - J30 = **Dysgénésie testiculaire ou HV**
- 2 - En cas de valeurs normale d'HAM et basse de Testo = **Anomalie de la synthèse de testostérone (bloc enzymatique)**
- 3 - En cas de valeurs élevées d'HAM et de Testo = **évoquer un trouble de réceptivité aux androgènes.**

Au total :

Intérêt majeur de ces deux dosages fait à J0 - J1 et J15- J30

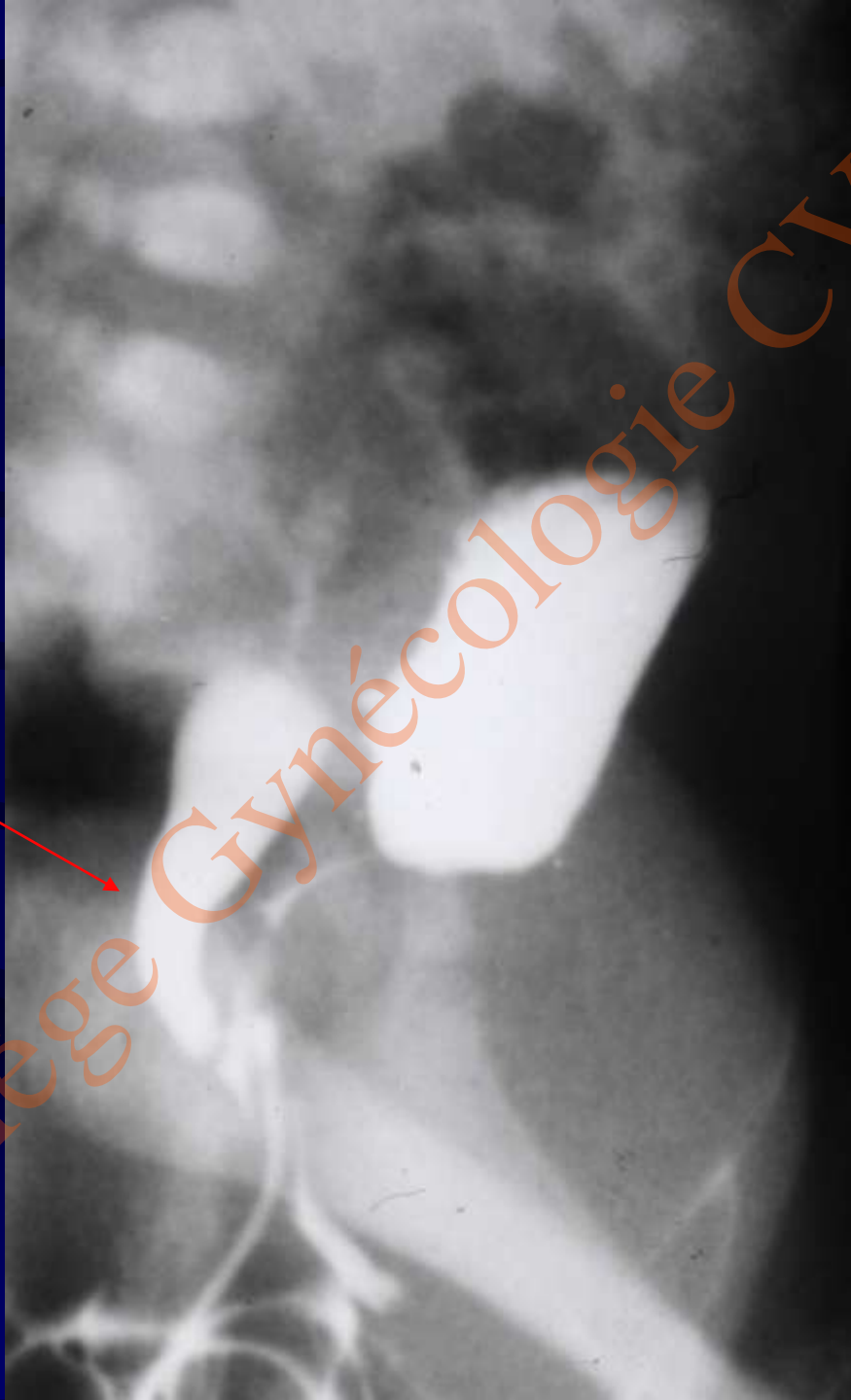
Testostérone: évolution dans la première année Garçon



PHM

- **Échographie:**
 - Difficile en période néonatale, renseigne sur l'existence ou non de dérivés müllériens.
- **Génitographie**
 - Permet de visualiser une cavité müllérienne avec parfois une empreinte utérine, son niveau d'implantation sur la face postérieure de l'urètre, la longueur de l'urètre.
- **Endoscopie**
- **Celioscopie**

Structure
müllerienne



Collège Gynécologie CVL

Collège Gynécologie CVL

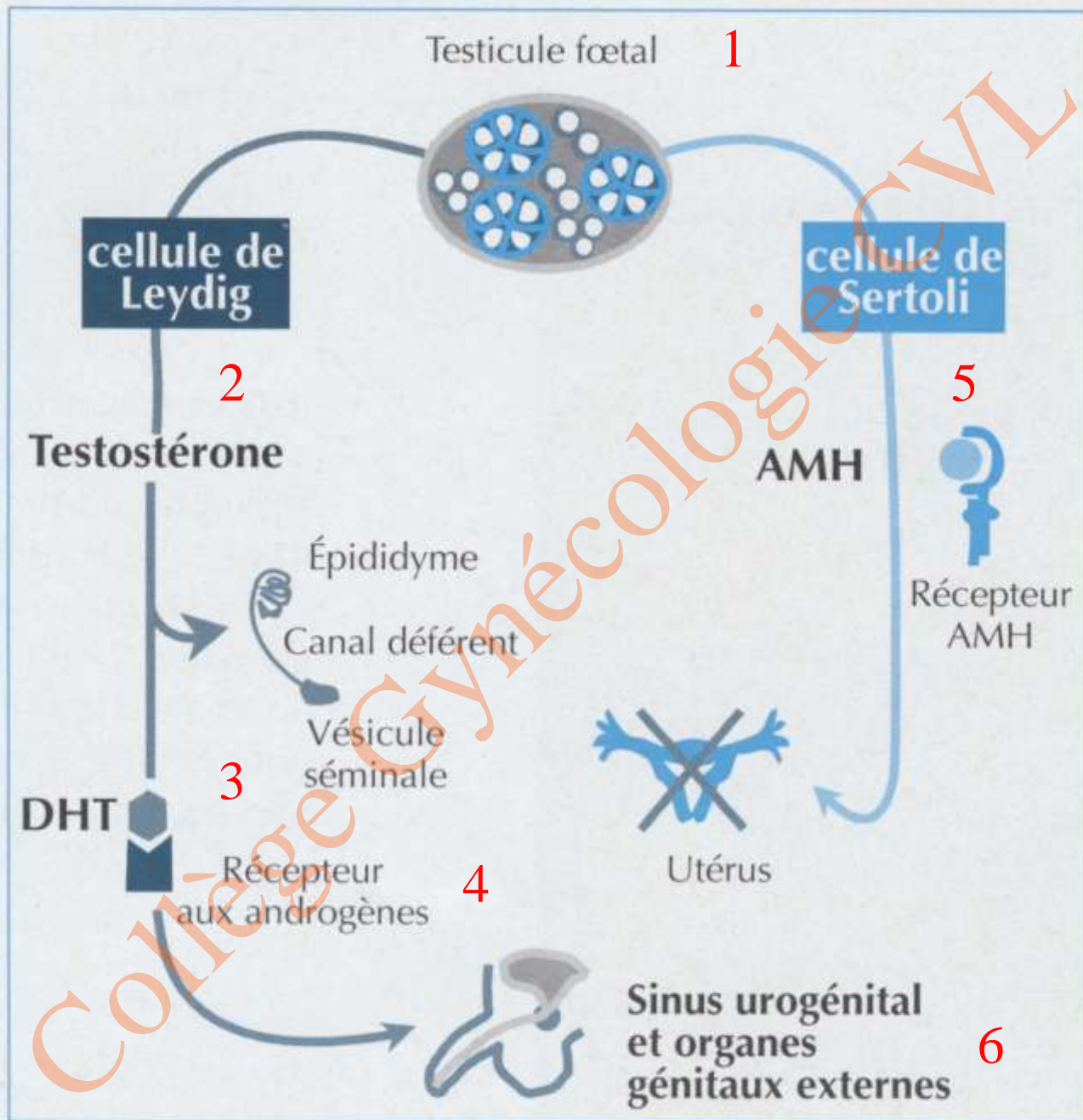


Les divers cadres de défaut de virilisation d'un embryon masculin (= PHM)

PHM

Six types d'anomalies

- 1 - Défaut de développement du testicule = **dysgénésie testiculaire**
- 2 - **Troubles de l'hormonosynthèse** de la testostérone
- 3 - **Anomalie de la 5 alpha réductase**
- 4 - **Troubles de la réceptivité à la Testo** par mutation inactivatrice du récepteur aux androgènes
- 5 - **Anomalie de HAM et de son récepteur.**
- 6 - Anomalie du développement dans le cadre d'un **syndrome malformatif**



F
n
ti

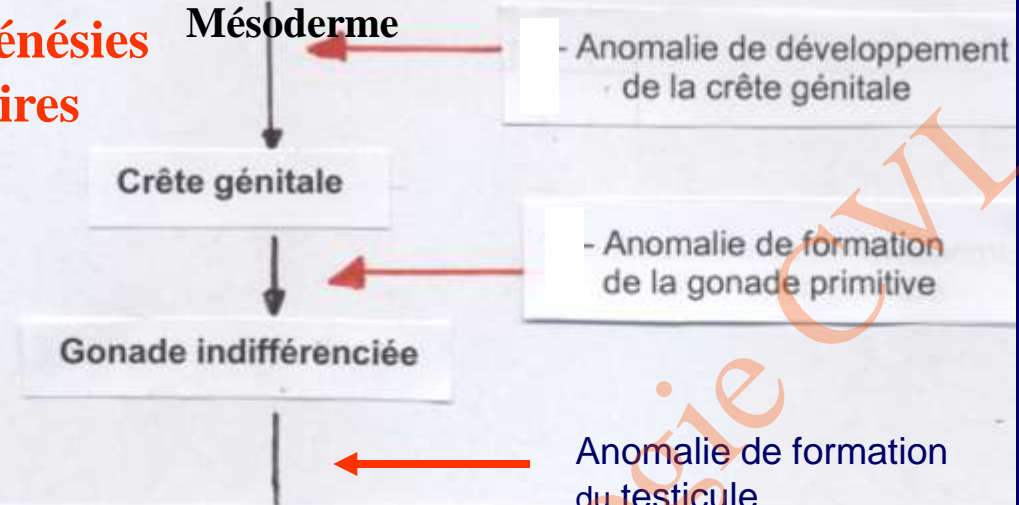
1- Dysgénésies testiculaires

Testicule non ou mal développé

- Sécrétion insuffisante de Testo → développement incomplet des OGE
- Sécrétion insuffisante d'HAM → non disparition des dérivés müllériens
- Risque tumoral

1 - Dysgénésies testiculaires

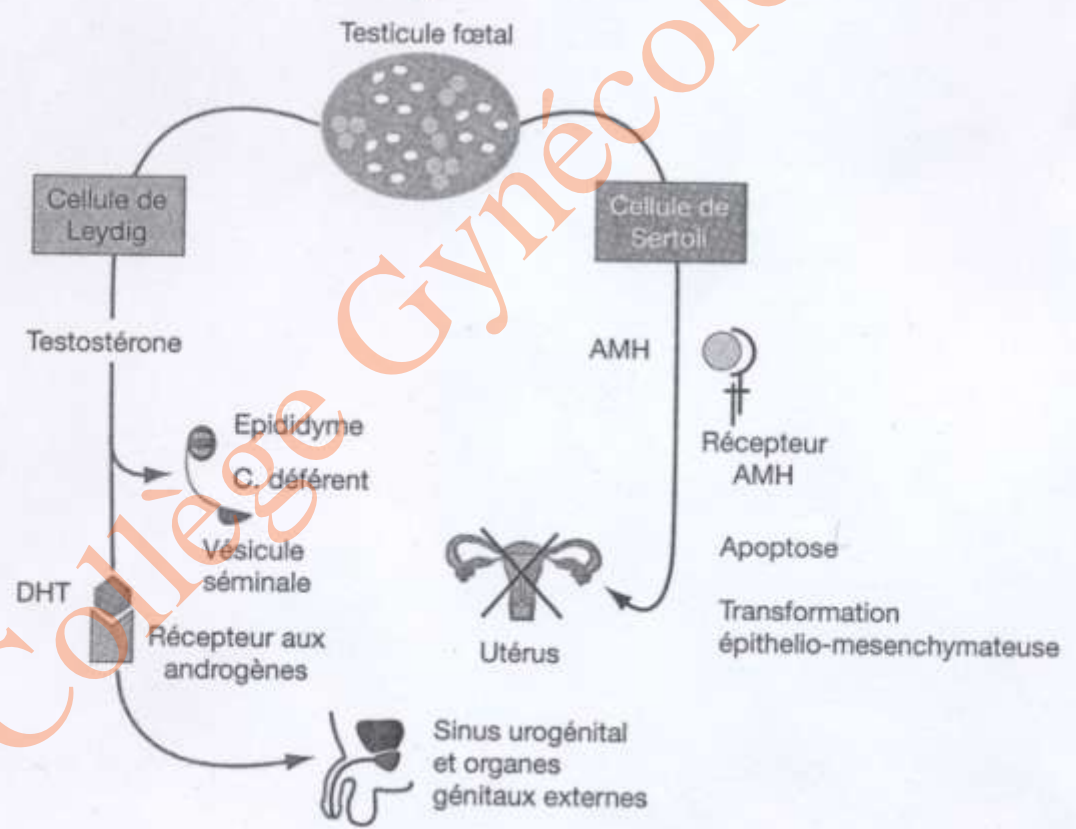
Mésoderme



- Anomalie de développement de la crête génitale

- Anomalie de formation de la gonade primitive

Anomalie de formation du testicule



1 - Dysgénésies testiculaires

Syndrome de Denys-Drash :

Anomalie du gène WT1

Associe:

- Ambiguïté génitale ± gonades palpables avec masculinisation ± franche avec caryotype 46 XY.
- Pathologie rénale avec protéinurie évoluant vers l'insuffisance rénale par sclérose mésangiale.
- Tumeur de Wilms (néphroblastome) uni ou bilatérale.

En cas de 46 XX = OGE féminins

Dysgénésies testiculaires

Syndrome WAGR : Délétion de la bande p 13 du bras court du chromosome 11

Associe:

- **Wilms** ,tumeur de...
- **Aniridie**,
- **Gonadoblastome** chez des sujets 46 XY,
- **Retard mental**

1- Dysgénésies testiculaires

Syndrome de Frasier :

Mutation spécifique du gène WT1

Associe:

- PHM avec gonades indifférenciées
- Glomérulopathie progressive tardive avec protéinurie puis syndrome néphrotique évoluant vers l'insuffisance rénale à l'adolescence.
- Absence de tumeur de Wilms mais gonadoblastome possible.

1- Dysgénésies testiculaires

Dysplasie campomélique : Mutation de SOX 9

Angulation et courbure des os longs

Défaut de formation des cartilages

Dans 2/3 des cas de sujets 46 XY réversion de sexe

Syndrome ATRX : Gène ?

Alpha thalassémie et retard mental lié à l'X

Dysgénésie gonadique

Divers Duplication de DAX1

Ambiguïté des OG chez des sujets 46XY avec retard mental et anomalies somatiques.

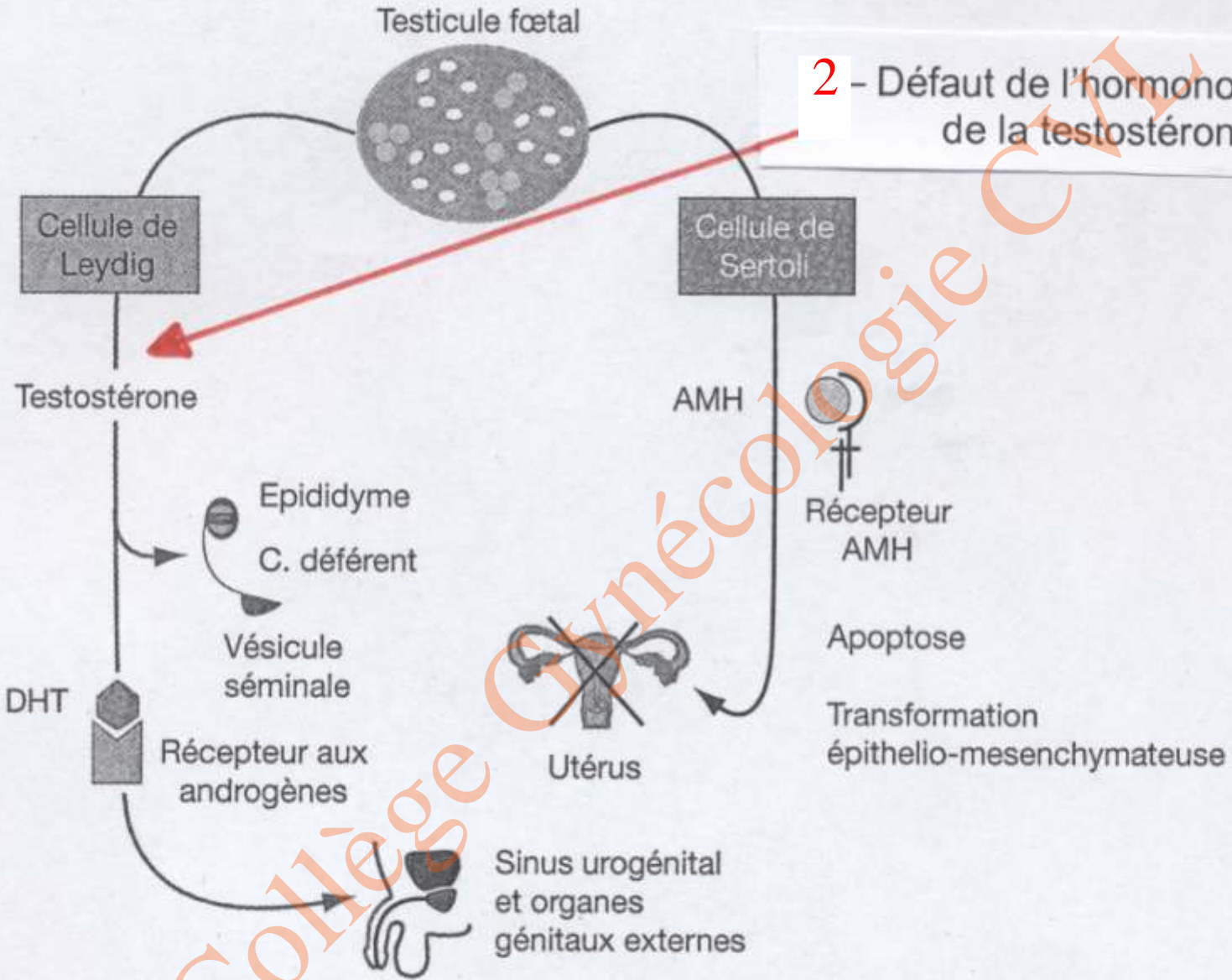
Dysgénésie gonadique asymétrique

Cliniquement évoqué sur :

- Bourrelet scrotal d'un côté avec une gonade.
- De l'autre côté un bourrelet lisse et peu développé et une gonade absente, de ce côté présence de dérivés müllériens, et d'une gonade dysgénétique.
- Le bourgeon génital est de taille variable avec hypospade postérieur
- Le **caryotype** est le plus souvent une mosaïque 46 XY / 45X
- La **testostérone** est basse, stimulable par HCG

Risque de gonadoblastome

2 - Défaut de l'hormonosynthèse de la testostérone



Anomalie de la synthèse de testostérone

- **Les testicules sont d'aspect normaux**
 - L'**HAM** est normale ou élevée → disparition des dérivés müllériens
 - La **testostérone** est effondrée → développement très insuffisant des OGE
- **Le trouble de différenciation est souvent important**

Testostérone biosynthèse

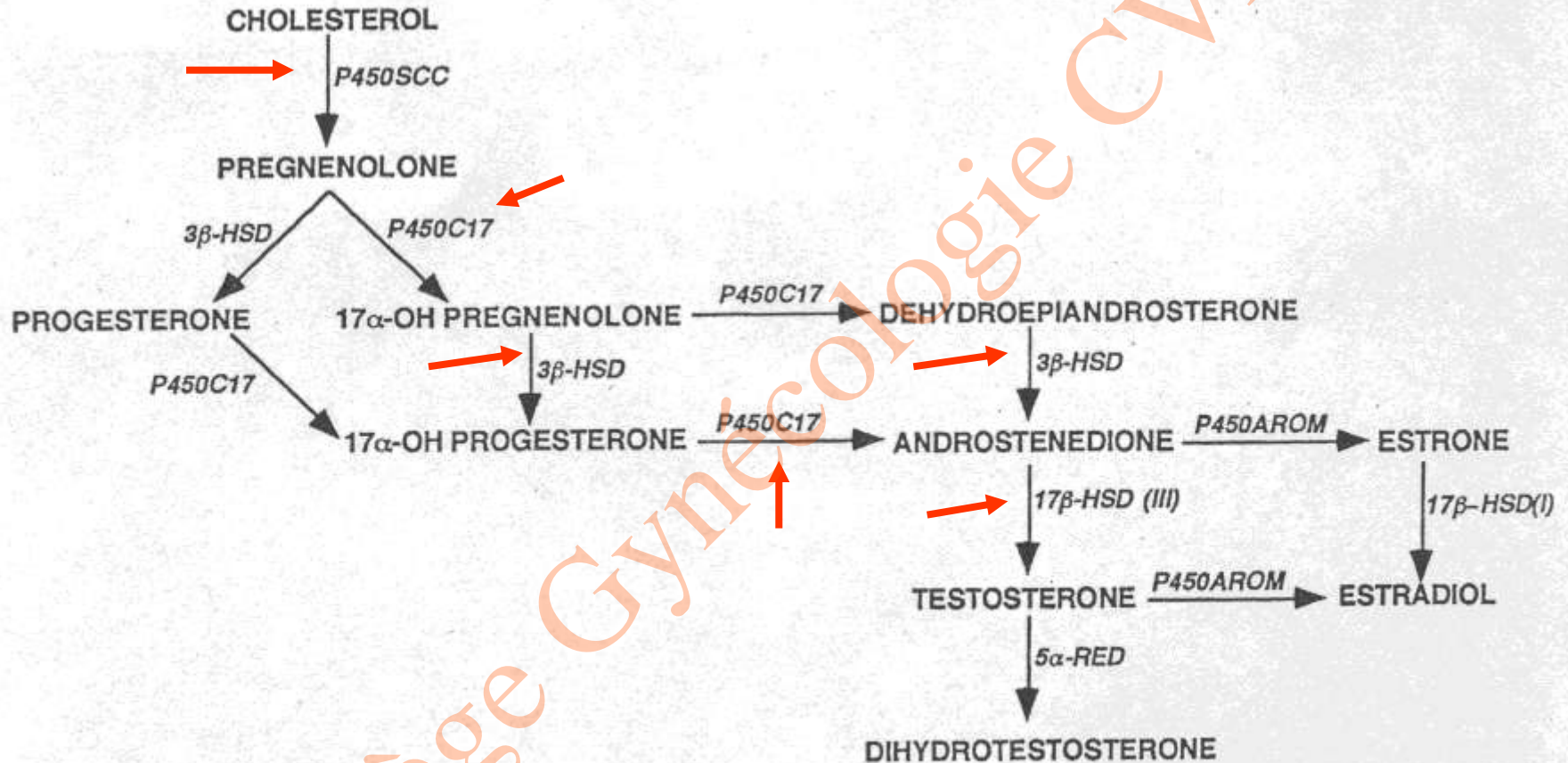


FIG. 2. Steroidogenic pathways leading to sex steroid production.

2 - Troubles de l'hormonosynthèse de la testostérone

Mécanisme = 5 enzymes peuvent être en cause

Trois enzymes concernent la synthèse des stéroïdes surrénaliens et celle de la testostérone

- 20-22 desmolase
- 3 β HSD
- 17 α hydroxylase

Deux ne touchent que la synthèse de la testostérone

- 17- 20 lyase
- 17 céto réductase

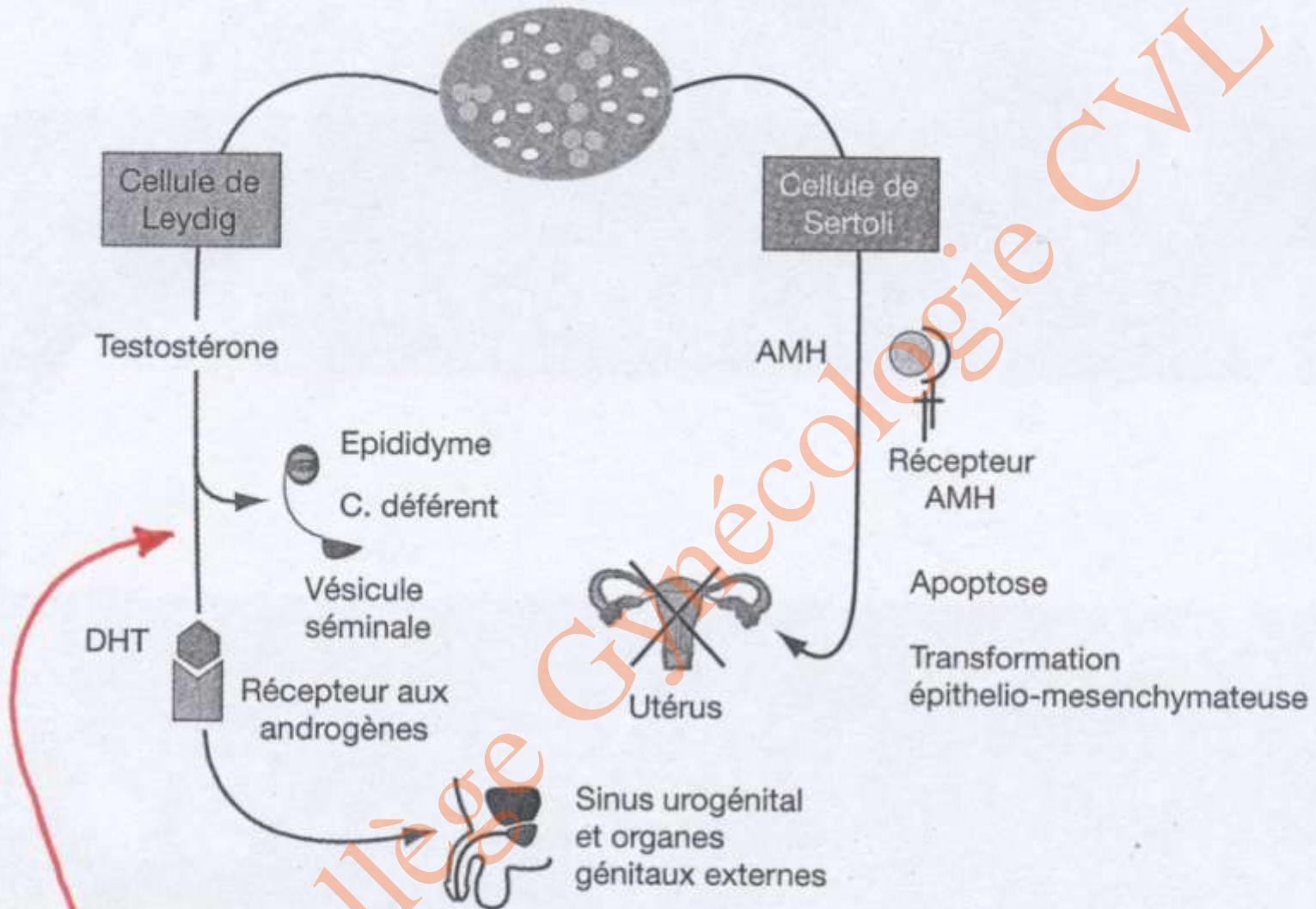
2 - Troubles de l'hormonosynthèse

Dosages à réaliser en première intention :

- Testostérone
- Δ 4 androstène-dione
- DHEA
- 17 OH prégnénolone
- Dihydro-testostérone
- Progestérone
- 17 OH progestérone

Intérêt de la stimulation par HCG 1500 UI tous les 2 jours avec 7 injections au total.

Testicule fœtal



3- Défaut d'activité de la 5 α réductase

3 - Trouble de réceptivité :

Déficit en 5 α réductase

Cause rare de PHM

La DHT permet la transformation de la testo en DHT, hormone induisant le développement des OGE

Doser rapport Testostérone / DHT avant et après HCG

Dosage de la 5 α réductase dans la peau sexuelle

Etude en biologie moléculaire:

Mutation dans le gène de la 5 α réductase II

Déficit en 5 réductase: rapport Testo/DHT

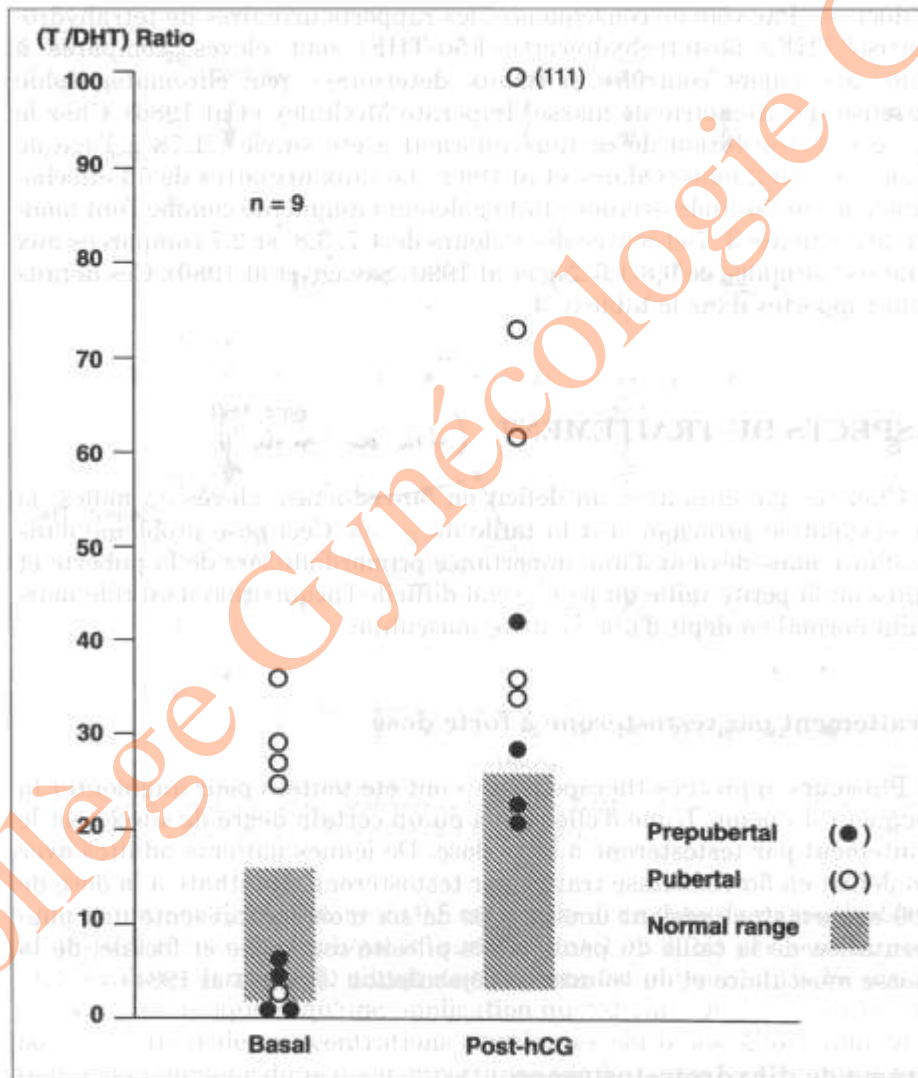
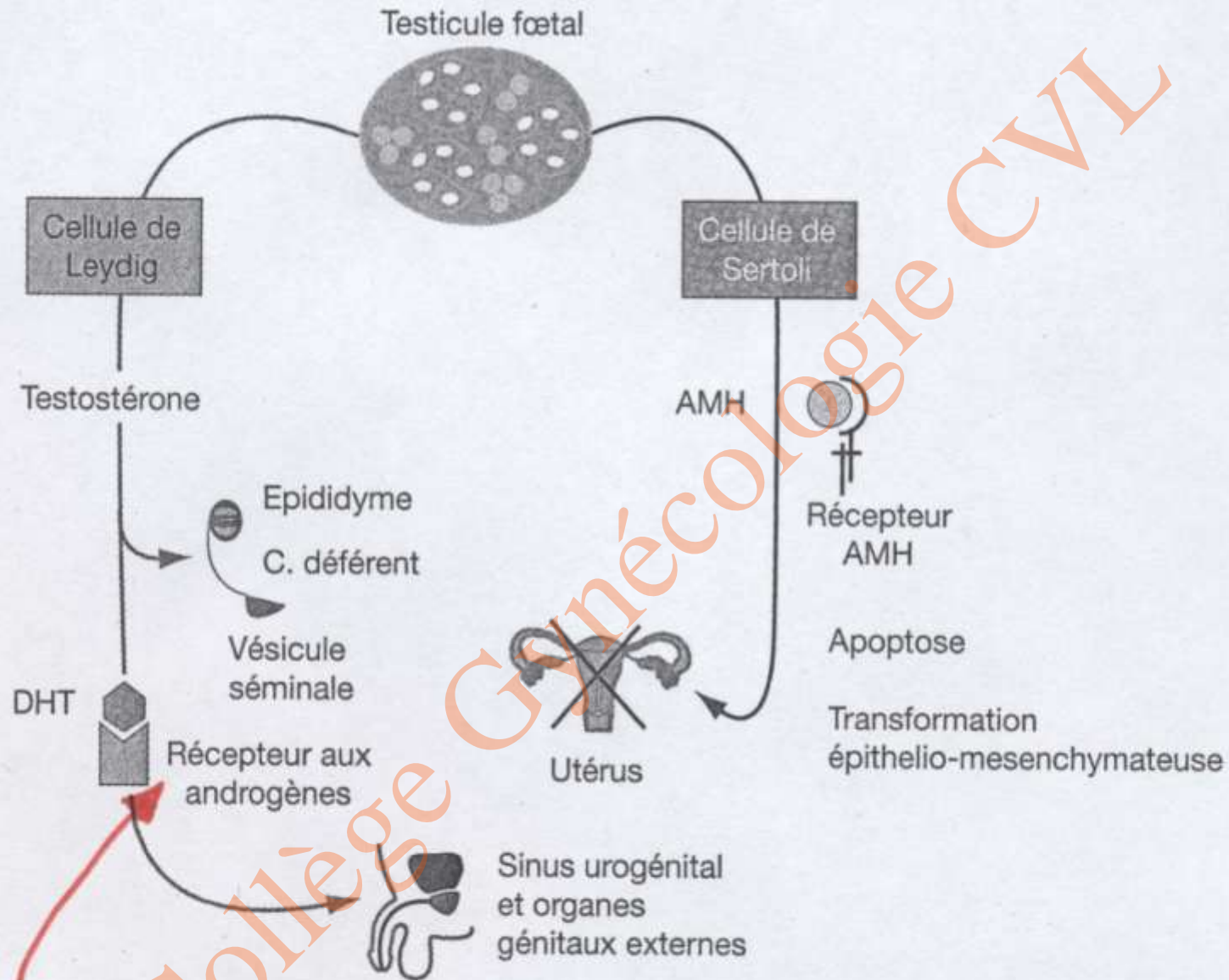


Fig. 4 - Rapports sériques testostérone / dihydrotestostérone (T/DHT) chez les patients avec déficit en 5 α -réductase.

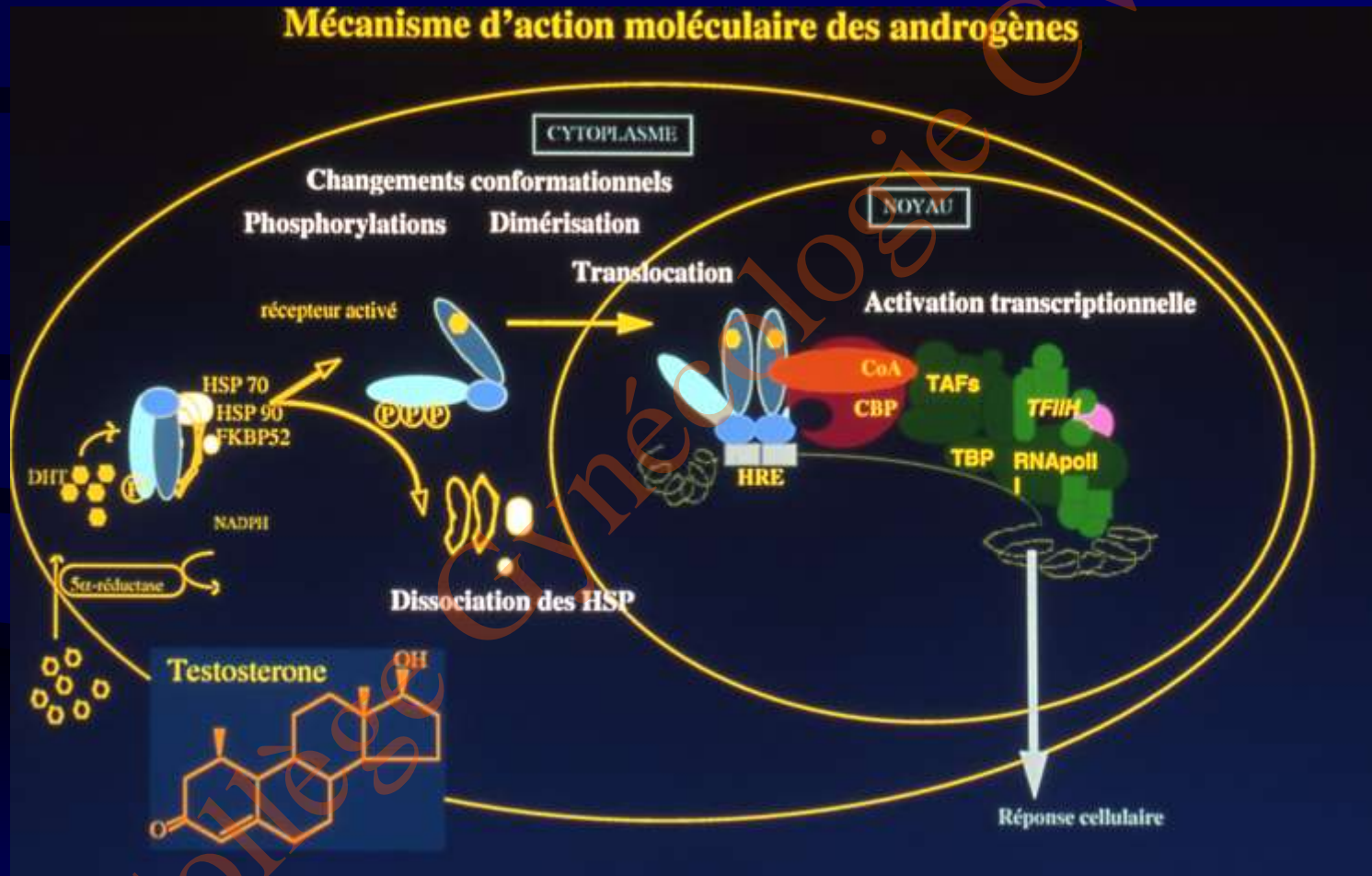


4 – Défaut des récepteurs aux androgènes

Insensibilité aux androgènes

- Le récepteur aux androgènes est essentiel pour l'action de la Testo ou la DHT dans les tissus cibles.
- Le testicule est d'aspect normal .
- La sécrétion de testo est souvent élevée et à J15 - J30 la LH est volontiers élevée **MAIS** trouble de la différenciation masculine totale ou partielle.
- L'HAM est normale ou élevée → disparition des dérivés müllériens.
- Importance de l'étude en biologie moléculaire du gène codant pour le récepteur aux androgènes.

Récepteur aux androgènes : mécanismes d'activation



La prise en charge pratique ...

Les questions:

- Comment être sûr de bien choisir le sexe définitif ?
- Comment être sûr que le sujet fera une puberté normale ?
- Comment être sûr que le sujet aura plus tard une activité sexuelle la plus normale possible?
- Comment gérer la prise en charge psychologique de la famille et de l'enfant?

La prise en charge pratique ...

Pour répondre aux questions:

1 - Que permet l'anatomie des OGE et des OGI ?

- Attention, si micropénis majeur et hypoplasie du scrotum
- Y a t'il une cavité vaginale?

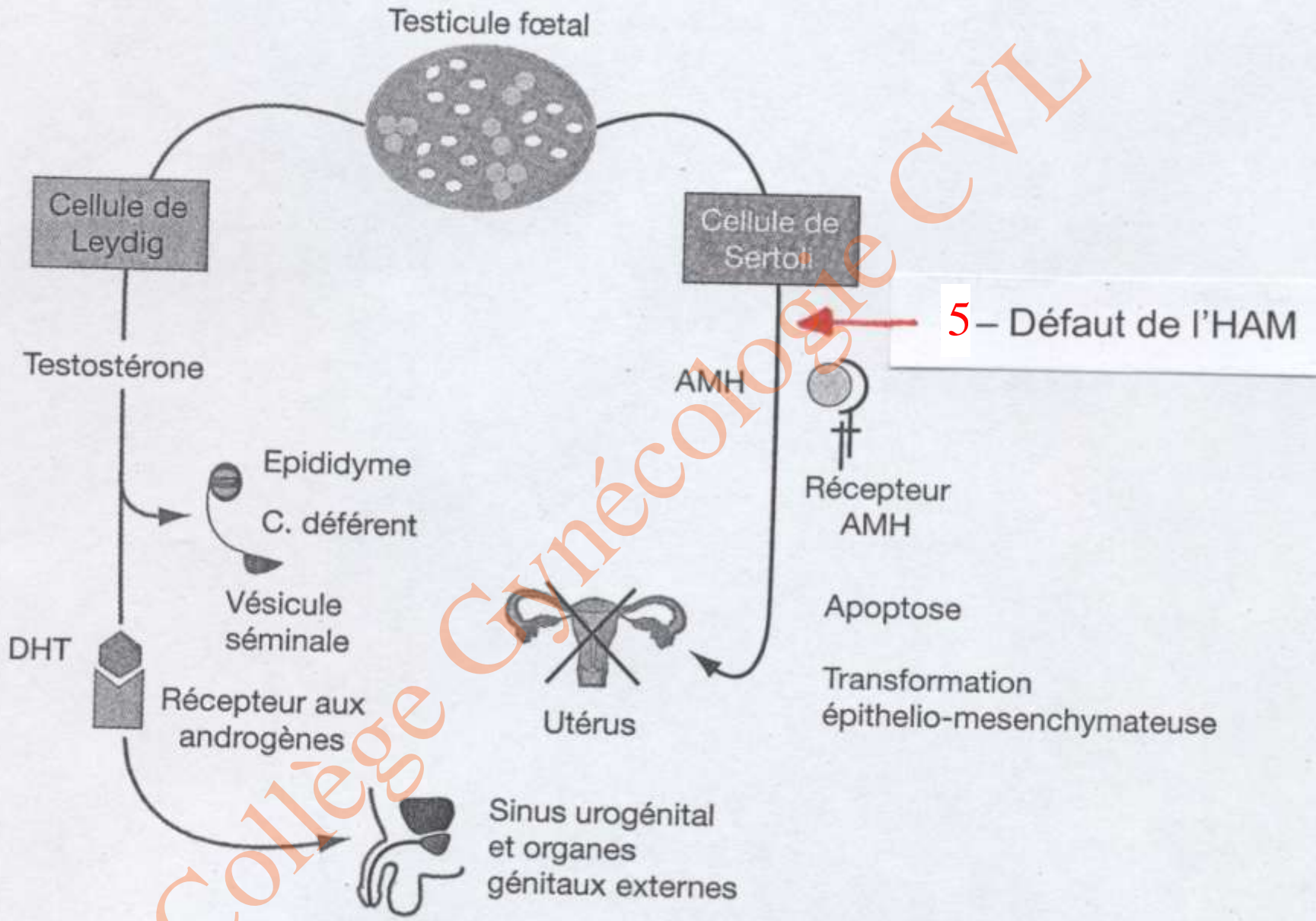
Génitographie, avis du chirurgien

2 - Étude du récepteur aux androgènes

- Séquençage du gène codant pour le RA : certaines mutations sont plus graves que d'autres.

3 - Quelle est la réceptivité clinique à la testostérone?

- Réponse clinique au test HCG long, si réalisé
- Réponse au test de stimulation par testostérone IM 50 mg de Testo retard par mois pendant 3 mois : réponse + si verge > 30 mm et si érections pendant le test.



Collège Gynécologie

CVL

5 - Anomalie d'action de l'Hormone Anti Müllérienne

Clinique:

- Découverte le plus souvent par hasard de l'existence chez un homme d'un utérus et de trompes.
- A l'occasion de la prise en charge d'une cryptorchidie associée à une hernie inguinale du même côté avec présence de l'utérus.

Deux mécanismes

- Défaut de sécrétion de l'HAM 45 % (N. JOSSO 69 familles)
- Défaut de réceptivité à l'HAM 38 %

6 - Anomalies malformatives

Au cours de divers syndromes malformatifs:

- **Généraux** : Smith-Lemli-Opitz

- **Loco - régionaux**:

 - Anomalies ano-rectales.

 - Défauts de fermeture de la paroi abdominale inférieure avec extrophie vésicale, épispadias.

Hermaphroditisme vrai

Défini par la coexistence chez un même individu de tissus ovarien et testiculaire. Parfois ovotestis.

La morphologie des OGE est variable, souvent asymétrique.

Le caryotype est 46 XX dans la majorité des cas, et 46 XY dans 10% des cas. Parfois mosaïque 46 XX/46 XY

- **Le diagnostic est évoqué sur :**

- l'aspect asymétrique des gonades ou leur absence
- les données de l'échographie et de la génitographie qui montrent des OGI féminins asymétriques
- l'existence d'une sécrétion de testostérone / 46 XX avec AMH ↑
- intérêt de la coelioscopie et biopsie gonadique +++

- **Orientation le plus souvent → sexe féminin**

Attention si caryotype XY risque de gonadoblastome!

Hermaphrodisme vrai

Tissu ovarien



Testicule

Choix du sexe

Le choix est aisé:

- Au cours des PHF
- En cas de PHM, si le développement des OGE est insuffisant

Le choix est parfois difficile:

- Si la réceptivité aux androgènes paraît insuffisante

**La décision se prend avec l'équipe
multidisciplinaire
en particulier le chirurgien**

**Quand la décision définitive est prise, la déclaration
à l'état civil du sexe est faite.**

Tableau 3. Arguments pour le choix du sexe dans lequel l'enfant doit être orienté.

En faveur du sexe féminin	En faveur du sexe masculin
Structure clitoridienne de petite taille (1-2 cm)	Taille de la structure clitoridienne > 2 cm
Présence d'un utérus	Scrotum normal contenant des testicules
Cryptorchidie bilatérale	Absence de vagin ou utricule prostatique peu développé
Indication de gonadectomie (streak)	Réponse normale ou satisfaisante de la testostérone à l'hCG
Poche vaginale > 2 cm	Bonne sensibilité aux androgènes
Réponse faible de la testostérone à l'hCG	Bon pronostic de taille adulte
Résistance aux androgènes	Adhésion des parents
Risque de petite taille à l'âge adulte	Adhésion des parents

Trouble de la différenciation des organes génitaux : conduite pratique 1

1 - Aspect des OGE : gonades ou non ?

2 - SRY/Caryotype ?

PHF ou PHM

PHF : bloc en 21 OH ou en 11 OH, cause exogène : mère?

PHM : **A** - Testostérone et HAM basses

- OGI Féminins = **Dysgénésie gonadique**

B - Testo Basse et HAM normale

- OGI Masculins = **Bloc testostérone** (précurseurs ?)

C - Testo normale qui \uparrow après HCG et OGI masculins

→ Rapport T/DHT \uparrow = **déficit en 5 α réductase**

→ Mutation du récepteur aux androgènes = **insensibilité aux androgènes**

Trouble de la différenciation des organes génitaux : conduite pratique 2

Situations particulières

Asymétrie des gonades ou absence de gonades palpées et caryotype 46 XX ou mosaïque:

Exploration des OGI par coelioscopie

- Asymétrie des OGI
- 1 testicule et 1 bandelette = **Dysgénésie asymétrique**
- 1 testicule et 1 ovotestis ou ovaire = **Hermaphrodisme vrai**

- OGE masculins normaux : découverte d'un utérus et de trompes
doser HAM et bio mol gène HAM = **déficit d'action de l'HAM.**

Trouble de la différenciation des organes génitaux : conduite pratique 3

Déclaration du sexe

- Code pénal :
 - art 55 et 56 = déclaration dans les 3 jours
 - art 57 = déclaration du nom et du prénom et du sexe de l'enfant.
 - en cas d'AG art 289 : ne pas porter la mention "sexe indéterminé", possibilité de ne pas remplir la case avec l'accord du procureur de la république : lettre des parents avec certificat médical justificatif. Délais de 6 mois.

Trouble de la différenciation des organes génitaux : conduite pratique 4

Déclaration du sexe

- En cas de **PHF** les résultats peuvent rentrer très rapidement, et avant J3 la réponse est donnée.
- En cas de suspicion de **PHM** :
 - Nécessité de donner un prénom : tout faire pour éviter un prénom mixte.
 - Quand le sexe est médicalement déterminé, l'acte de naissance est complété grâce à une requête adressée au Tribunal de grande instance, selon l'article 99 du code pénal.

Trouble de la différenciation des organes génitaux : conduite pratique 5

Prise en charge psychologique

- Difficultés pour l'entourage à comprendre les problèmes , à les assumer.
- Ne pas parler "d'ambiguïté sexuelle", parler d 'anomalie du développement des organes génitaux, de génitopathie (?).
- Expliquer clairement les problèmes et les moyens employés pour les résoudre.
- Problème du prénom : indifférencié ou non?

Aller le plus vite possible !



Collège Gynécologie CMI