

Les anomalies du développement sexuel

Dr. M.T.Sfar

Service de pédiatrie, Hôpital Tahar Sfar Mahdia

Résumé

Les anomalies du développement sexuel (ADS) correspondent à une dissociation entre le sexe chromosomique, gonadique et phénotypique. Elles nécessitent une prise en charge multidisciplinaire endocrinopédiatrique et chirurgicale avec l'implication indispensable des laboratoires de génétique et d'hormonologie. La connaissance des différentes étapes de la différenciation sexuelle et de ses déterminants est indispensable à la compréhension des mécanismes des DSD.

L'enquête étiologique repose sur l'examen minutieux des organes génitaux, en insistant sur les gonades. Les explorations hormonales dépendent en effet de la présence ou de l'absence de gonades à l'examen physique du nouveau-né.

Si la correction chirurgicale féminisante est la décision préconisée en cas de fille virilisée (46XX DSD), l'orientation du sexe pose des difficultés en cas de garçon insuffisamment masculinisé (46XYDSD) et dépendra du phénotype et de l'étiologie de l'anomalie.

Quel que soit la situation les ADS constituent une urgence médicale et sociale nécessitant l'accompagnement des parents.

Summary

Disorders of sex development (DSD) correspond to a dissociation between the chromosomal, gonadal and phenotypic sex. They require multidisciplinary management endocrine, pediatric and surgical with the essential involvement of genetic and endocrinology laboratories .

Knowing the different stages of sexual differentiation and its determinants is essential to understanding the mechanisms of DSD.

The etiological investigation based on the scrutiny of the genitals, emphasizing the gonads. Hormonal explorations in fact depend on the presence or absence of gonads on physical examination of the newborn. If the feminizing surgical correction is the decision recommended in case of masculinized girl (46XX DSD), the sex orientation poses difficulties when insufficiently boy masculinized (46XYDSD) and depend on the phenotype and etiology of the anomaly.

Whatever the situation DSD is a medical and social emergency that requires accompanying parent.

I/ Introduction

Les anomalies du développement sexuel (ADS) correspondent à une dissociation entre le sexe chromosomique, gonadique et phénotypique. Ces anomalies touchent environ 1/10000 nouveaux nés, elles nécessitent une prise en charge multidisciplinaire endocrinopédiatrique et chirurgicale avec l'implication indispensable des laboratoires de génétique et d'hormonologie. En effet, les progrès considérables de la génétique et de l'endocri-

nologie moléculaire ont contribué à une meilleure connaissance des différentes étapes de la différenciation sexuelle normale, base nécessaire à l'identification et la prise en charge des ADS (1)

Ces affections ont fait l'objet lors de réunion de consensus de 2005 de l'ESPE* et LWPES* d'une nouvelle nomenclature et d'une stratégie de prise en charge (2). Cette nomenclature classe les différentes anomalies en fonction du sexe chromosomique, gonadique et anatomique (Tableau I).

*ESPE : European Society for Pediatric Endocrinology, LWPES : Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society

Nomenclature ancienne	Nomenclature ancienne
Ambiguïté sexuelle	ADS ou DSD
Pseudohermaphrodisme masculin (35%)	46 XY DSD Défaut de virilisation
Pseudohermaphrodisme féminin (60%)	46 XX Fille virilisée
Hermaphrodisme vrai (5%)	Ovotestis DSD 45 X/46 XY

Tableau I : Classification des ADS ou DSD

Ont été ainsi écartés, des termes jugés péjoratifs comme ambiguïté sexuelle et pseudohermaphrodisme remplacés respectivement par ADS ou DSD (disorders of sex development) et par 46 XY DSD pour l'insuffisance de virilisation d'un enfant de sexe masculin et 46 XX DSD pour la virilisation d'une petite fille.

II/ La différenciation sexuelle :

La connaissance des différentes étapes de la différenciation sexuelle et de ses déterminants est indispensable à la compréhension des mécanismes des DSD. Le développement sexuel normal résulte de l'enchaînement et du chevauchement complexes des phénomènes génétiques et hormonaux programmés (3). L'embryon est sexuellement bipotentiel. Dès la 6ème semaine, la gonade primitive bipotentielle se détermine en testicule ou à défaut en ovaire. Schématiquement, on considère actuellement que la présence chez le fœtus du gène SRY dans la région 1A1 du bras court du chromosome Y entraîne la détermination de la gonade en testicule. Le testicule fœtal une fois formé sécrète deux hormones :

1/ l'hormone antimüllérienne (AMH), sécrétée par les cellules de Sertoli, qui est responsable de la régression des canaux de Müller

2/ la testostérone (T) sécrétée par les cellules de Leydig. La testostérone assure elle-même le maintien et le développement des canaux de Wolff. Après réduction par la 5alpha-réductase, son dérivé actif, la dihydrotestostérone (DHT), peut se fixer sur des récepteurs spécifiques et réalise la virilisation des OGE et du sinus uro-génital. Dans le sexe masculin, les conduits génitaux internes dérivent donc des canaux de Wolff qui se différencient en épидидymes, canaux déférents, vésicules séminales et canaux éjaculatoires ; simultanément les canaux de Müller régressent en laissant pour résidus les hydatides et l'utricule prostatique. Dans le sexe féminin, ce sont les canaux de Müller qui persistent

et qui vont former les trompes avec leur pavillon, et par fusion l'utérus et la partie haute du vagin ; les canaux de Wolff régressent et ne laissent persister que des résidus (canaux de Gartner). L'absence du fragment de chromosome Y, portant le gène SRY, conduit au développement féminin.

En fait d'autres entités géniques interviennent aussi dans la différenciation sexuelle (4,5) (Fig. 1)

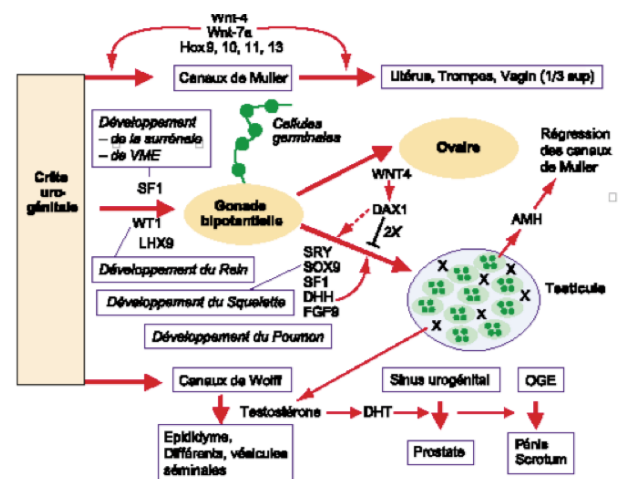


Fig.1 Facteurs génétiques et hormonaux contrôlant la différenciation sexuelle (4)

Le gène SOX-9 (SRY-box-9) est le principal régulateur de l'AMH, et fait partie de la même famille que SRY et prend le relais de SRY dans la détermination du testicule. La détermination ovarienne nécessite la répression de SOX-9.

La duplication du gène DAX-1(Ch. X) engendre une réversion sexuelle : protéine anti-testicule qui agit comme un facteur inhibiteur de transcription

Les autres gènes SF1, Wnt4, GATA-4... sont également impliqués dans la détermination du testicule fœtal.

Ainsi donc en résumé : La différenciation masculine est un phénomène précoce et actif ; le défaut de gonade, l'absence ou le retard de sécrétion hormonale, le défaut des récepteurs périphériques vont entraîner un défaut de masculinisation.

La différenciation féminine est un phénomène plus tardif et passif ; la masculinisation d'un fœtus féminin ne peut s'expliquer que par un excès d'hormones virilisantes.

III/ Quand évoquer le diagnostic de DSD ?

Le diagnostic est le plus souvent évoqué à la naissance devant un :

- Aspect masculin normal avec cryptorchidie bilatérale (Fig.2)



Fig.2 Aspect masculin avec cryptorchidie bilatérale chez une fille 46XX

- Hypospadias associé à une cryptorchidie uni ou bilatérale (Fig.3)



Fig.3 Hypospadias avec cryptorchidie bilatérale

- Hypospadias postérieur sévère (6) (Fig.4)



Fig.4 Hypospadias postérieur

- Phénotype féminin avec gros clitoris et orifice vaginal non visible
- Phénotype féminin avec deux gonades inguinales bilatérales
- Phénotype masculin avec micro phallus et gonades non palpables
- Aspect asymétrique des OGE (Fig.5)



Fig.5 Aspect asymétrique des OGE

Le diagnostic de DSD peut aussi être évoqué dans l'enfance devant toute virilisation d'une fillette (acné, prémature pubarche, accélération de la vitesse de croissance, hypertrophie du clitoris)

A la puberté, deux situations sont évocatrices d'anomalies du développement sexuel : une virilisation d'une adolescente de phénotype féminin ou une aménorrhée primitive.

IV/ Que faire devant une DSD ?

Devant toute anomalie du développement sexuel, il faut différer la déclaration du sexe, faire un examen clinique minutieux et entamer l'enquête étiologique.

A / L'examen clinique des OGE doit comporter :

- L'analyse du bourgeon génital : pénis ou clitoris ? préciser la longueur du pénis souvent < 25 mm, son épaisseur, sa coudure, ainsi que la position du méat urétral : en position balanique apicale ou en position ectopique à la base du pénis ou franchement périnéale : hypospadias postérieur (Fig.6)

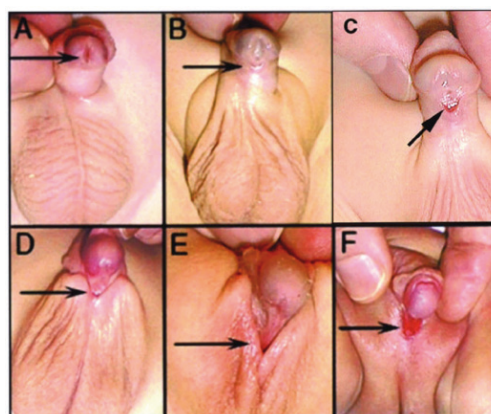


Fig.6 Les différents aspects d'hypospadias

A /balanique, B/balanopréputial, C/moyen, D/péno-scrotal, E/scrotal, F/périnéal. En présence des deux gonades dans les bourses, ce sont les types D, E et F qui nécessitent une exploration dans le cadre des DSD

- L'examen des bourrelets génitaux : striés transversalement, d'aspect scrotal ou lisse, évoquant des grandes lèvres en précisant le nombre d'orifices : urétral seulement ou avec un orifice vaginal (Fig.7)

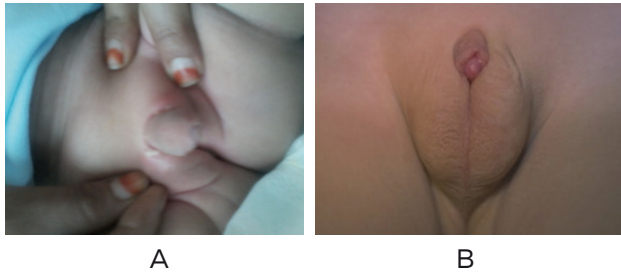


Fig.7 Aspect lisse (A) ou scrotal (B) des bourrelets génitaux

- L'examen de l'infundibulum urogénital : fermé ou ouvert
- La recherche d'une ou de 2 gonades palpées dans les bourrelets génitaux ou dans le canal inguinal. La présence de gonades est primordiale pour le raisonnement étiologique : si une gonade est palpée, il s'agit très probablement d'un testicule, donc nous sommes devant un défaut de virilisation chez un nouveau-né de caryotype 46, XY (DSD 46, XY). Si aucune gonade n'est palpée, il s'agit probablement d'une fille 46, XX virilisée (DSD 46, XX)

L'examen clinique doit être complété par un examen général à la recherche d'une dysmorphie, d'anomalies squelettiques, rénales, anales ou cutanées ainsi que d'anomalies viscérales : cardiaques, rénales ...

B/ L'enquête étiologique :

La démarche étiologique dépendra de la palpation ou non des gonades aux bourrelets génitaux ou dans le canal inguinal.

B1/ Les 46 XX DSD : « fille virilisée »

Si la gonade n'est pas palpée, il s'agit d'une fille 46 XX DSD, virilisée selon les cinq stades de Prader (Fig.8) par une exposition anténatale aux androgènes.

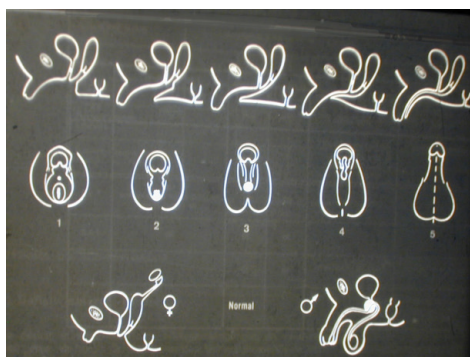


Fig.8 Les cinq stades de Prader

Dans 95 % des cas, il s'agit d'une hyperplasie surrénalienne par déficit enzymatique. A côté de cela il existe les anomalies gonadiques qui sont relativement rares.

1/ Les hyper androgénies surrénaliennes :

➤ Le déficit en 21 hydroxylase

Parmi les déficits enzymatiques de l' hormonogénèse surrénalienne responsables de DSD(7) (Fig.9), celui de la 21 hydroxylase est le plus fréquent (90%). La transmission est autosomique récessive.

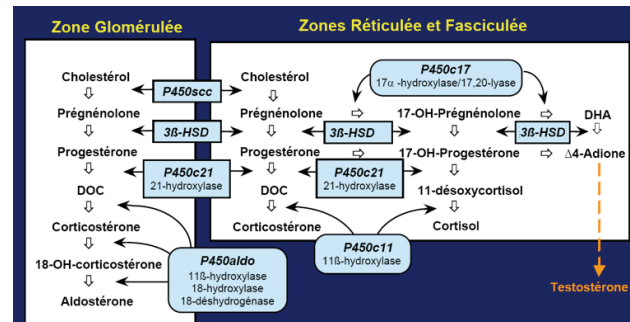


Fig.9 Synthèse des hormones surrénaliennes (7)

Le gène CYP21A2 est situé sur le locus p21.3 du chromosome 6 codant le cytochrome P450 C21. Neuf mutations ont été décrites responsables de 95 % des déficits en 21OH (8,9). Selon une étude portant sur des patients du centre tunisien, la mutation ponctuelle la plus fréquente est la variante pseudogène spécifique p.Q318X (26%). Trois nouveaux polymorphismes nucléotidiques simples ont été identifiés dans des locus du gène CYP21A2 qui sembleraient être spécifiques de la population tunisienne (10). A côté de la forme classique responsable des DSD découverts à la naissance et associée à une perte de sel dans 9 cas sur 10, ils existent des formes tardives et cryptiques. Cliniquement, on identifiera le degré de virilisation selon le stade de Prader, l'échographie confirme la présence particulièrement de l'utérus.

Le bilan initial comprend la réalisation du caryotype, le dosage de la 17 OH progéstérone et de la testostérone. Le risque de syndrome de perte de sel n'est pas immédiat mais se produit dans la 2ème semaine de vie pour un nouveau-né à terme. Le dosage de la rénine plasmatique permet de détecter une perte de sel latente.

En Pratique, l'absence de gonades palpables et la présence d'un utérus à l'échographie permettent d'orienter en quelques heures le diagnostic qui sera confirmé par l'augmentation de la 17 OH progéstérone et de la testostérone et de prévoir ainsi la déclaration du sexe féminin.

Le traitement hormonal doit être instauré en urgence, avant la décompensation. Il comporte l'hydrocortisone à laquelle on associe la fludrocortisone.

tisone dès la mise en évidence d'une perte de sel et/ou si la rénine plasmatique est augmentée. La dose initiale d'hydrocortisone est de 50 mg/m² d'hydrocortisone pendant 15 jours puis 25 mg/m² pendant 1 mois puis 15 mg/m², l'apport en sel est de l'ordre de 1 à 2gr /j et la fludrocortisone 25 à 150 mcg/j. L'adaptation des doses tiendra compte des taux sanguins de 17 OH Progestérone et de rénine ainsi que de la croissance staturo-pondérale et de la maturation osseuse (11).

La chirurgie de féminisation est programmée selon les équipes soit très précocement (3 à 6 mois) soit plus tardivement après l'âge de 1 an. Une génitographie réalisée dans les 1ères semaines de vie permet visualiser le type d'atteinte et le niveau d'abouchement de la cavité utérine dans les voies urinaires (Fig.10).

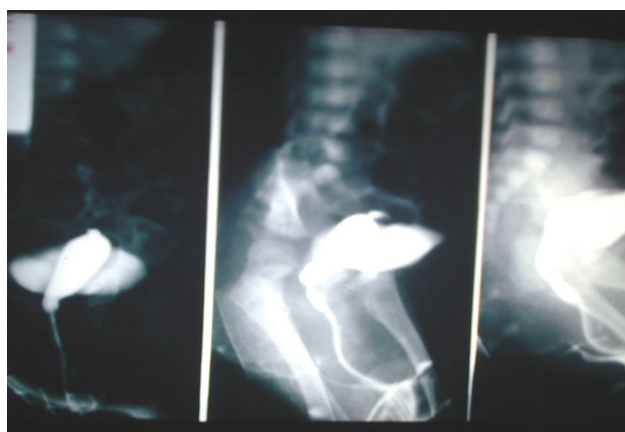


Fig.10 Génitographie

Les techniques chirurgicales prévoient en 1 ou 2 temps l'ouverture du vagin, la réduction du clitoris et des replis labioscrotaux (Fig.11)

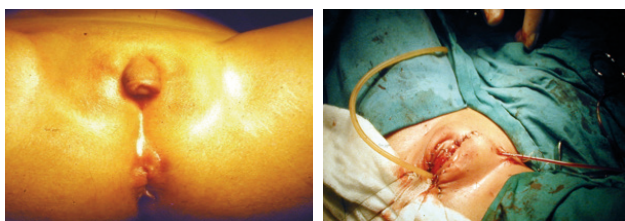


Fig.11 Chirurgie féminisante d'une fille stade 3 de Prader

Le diagnostic anténatal chez une mère ayant déjà eu un enfant atteint d'hyperplasie congénitale des surrénales repose sur la détermination de la mutation chez le cas index et ses parents, la mise de la mère dès la conception sous dexaméthasone, la détermination du sexe par caryotype ainsi que la recherche de la mutation chez le fœtus. Le traitement par dexaméthasone sera poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse en cas de fille atteinte, et sera arrêtée dans les autres cas.

➤ Les autres déficits des enzymes de la stéroïdogénèse

D'autres déficits enzymatiques peuvent être à l'origine d'un syndrome de virilisation et notamment le bloc en 11 β hydroxylase, décelé devant une 17 OH progestérone normale mais une élévation du 11 desoxy-cortisol et d'une rénine basse alors que l'enfant a tendance à avoir une hypertension artérielle, souvent tardive, liée à la sécrétion de desoxycorticostérone. La sécrétion minéralocorticoïde n'est pas touchée. Le traitement nécessite la mise sous hydrocortisone à dose substitutive 20 mg/m². Le traitement chirurgical est identique à celui du déficit en 21OH. La maladie est due à une mutation du gène CYP11B1 localisé sur le chromosome 8q21.

Le bloc en 3 β -ol- déshydrogénase est plus rare, il est responsable d'une élévation très nette de la DHA alors que la delta 4 androstenedione est effondrée d'où une moindre virilisation du fœtus féminin. Le gène est situé en 11p13.

➤ Le déficit en aromatasase

La conversion périphérique de testostérone en œstrogène est due à l'activité de l'aromatase. Le déficit complet en aromatasase placentaire et foétale est responsable d'une virilisation en fin de grossesse de la mère et du fœtus et de l'absence de production d'œstrogène chez la fille. Chez le nouveau-né, la testostérone, LH et FSH sont élevés alors que les androgènes surrénaliens sont normaux.

2/ 46 XX DSD par anomalie gonadique

Les gènes de la détermination masculine peuvent être par leur présence à l'origine d'une virilisation d'un fœtus 46XX : il s'agit de la translocation du gène SRY et de la duplication du gène SOX 9 (12). La présence de gène SRY (localisé sur le chromosome Y (Yp11.3)) par translocation sur le chromosome X est à l'origine d'une virilisation d'un fœtus 46 XX. La gonade est dysgénésique, de type ovotestis. Ce gène SRY se recherche en biologie moléculaire. Un cas de duplication de gène SOX 9 (Chromosome 17 q24.3- q25.1) a été décrit chez un enfant présentant un hypospadias sévère. Son caryotype a mis en évidence une mosaïque 46XX, dup (17)/46 XX, cette duplication a été transmise et elle est d'origine maternelle (12).

3/ Androgènes d'origine maternelle

Rarement, une tumeur gonadique ou surrénalienne sécrétant des androgènes peut être à l'origine d'une virilisation d'un fœtus féminin.

La figure 12 résume la stratégie diagnostique devant une anomalie du développement sexuel avec gonades non palpées.

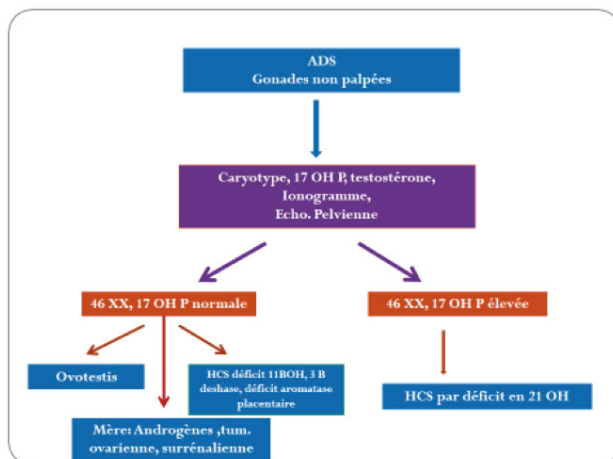


Fig.12 Stratégie diagnostique devant une ADS avec gonades non palpées

B2/ 46 XY DSD : « défaut de virilisation d'un garçon »

Si les gonades sont palpées, on est devant une insuffisance de virilisation des organes génitaux d'un enfant de sexe masculin. Il s'agit d'un défaut développement des organes génitaux d'un enfant de sexe XY du fait d'une anomalie des gènes impliqués dans la détermination sexuelle.

Ce défaut de développement des OGE se manifeste par un hypospadias de divers types, un bourgeon génital peu développé, des replis labios-crotaux peu formés associés ou non à une ectopie gonadique uni ou bilatérale. Il peut s'agir soit d'un défaut de production d'androgènes, ou d'un défaut d'action des androgènes. Les anomalies de l'hormone antimüllérienne (AMH) sont aussi rattachées à ce groupe.

Le bilan clinique initial doit rechercher des antécédents d'ectopie testiculaire, d'hypospadias, de stérilité dans la fratrie ou dans les ascendants et faire l'arbre généalogique de la famille.

En dehors de l'examen des OGE avec appréciation de l'aspect du bourgeon génital et des gonades, il faut rechercher des malformations, une dysmorphie ou des anomalies viscérales pouvant rattacher le DSD à un syndrome, faire si nécessaire une échocardiographie, des radiographies du squelette, une échographie rénale...

Le bilan biologique initial doit comporter dès les premières 24 heures, le dosage de la testostérone, la dihydrotestostérone, FSH, LH, AMH, DHA et Delta4Androstenedione. Si le bilan n'a pu être réalisé à J1 de vie, la testostérone et la dihydrotestostérone ne pourront être dosées qu'entre J15 et 2 mois. Dépassé ces délais on doit réaliser une stimulation par 6 injections de 1500 unités un jour sur deux d'hormone gonadotrophine chorionique (HCG) (4)

Le bilan comportera aussi un caryotype, une échographie pelvienne et une génitographie.

1/ Défaut de synthèse de Testostérone : caryotype 46XY, pas de dérivés mullériens à l'échographie, LH et FSH augmentées, Testostérone basse.

- Les anomalies de la stéroïdogénèse enzymatique de la voie des androgènes.

Il s'agit de déficits enzymatiques : 3 β ol déshydrogénase (élévation très nette de la DHA, delta 4 androstenedione et testostérone effondrées), 17 β hydroxy-stéroïdogénase, 17 α hydroxylase (associée à une perte de sel).

- Les anomalies du gène du Récepteur LH

Ce déficit peut être complet, le phénotype est féminin ou partiel responsable d'un défaut de virilisation. Les anomalies de Rr LH sont responsables d'une aplasie des cellules de Leydig. La testostérone est effondrée et non stimulable par l' HCG.

2/ Défaut d'action ou de réceptivité des androgènes : caryotype 46XY, pas de dérivés mullériens à l'échographie, Testostérone Haute, LH et FSH haute, AMH haute

Le récepteur aux androgènes est situé en Xq11-12 (3). Les femmes sont porteuses et transmettent la mutation, les garçons sont atteints.

Les mutations des récepteurs aux androgènes donnent des tableaux cliniques différents sans corrélation génotype phénotype.

Plus de 350 mutations responsables de syndrome de résistance aux androgènes dont la plupart sont de simples substitutions d'acides aminés.

- Déficit complet du gène des Récepteurs aux androgènes :

Le phénotype est strictement féminin, rendant le diagnostic impossible à la naissance. Le diagnostic peut être fait par le chirurgien car les gonades mal positionnées dans le creux inguinal sont à l'origine de chirurgie précoce pour hernie de l'ovaire.

Le syndrome d'insensibilité complète aux androgènes est une ADS 46 XY caractérisée par l'absence des OGI, des testicules ectopiques et l'absence de réponse aux androgènes à des taux adaptés pour l'âge.

- Déficients partiels des Récepteurs aux androgènes :

Se manifestent par plusieurs tableaux cliniques dont hypospadias postérieur, organe pénoclitordien peu développé et ectopie testiculaire. Il existe une cavité mullérienne mais pas d'utérus. La prise en charge est difficile vues les possibilités de virilisation ultérieure et la sensibilité clinique à de fortes doses d'androgènes (Fig.13)

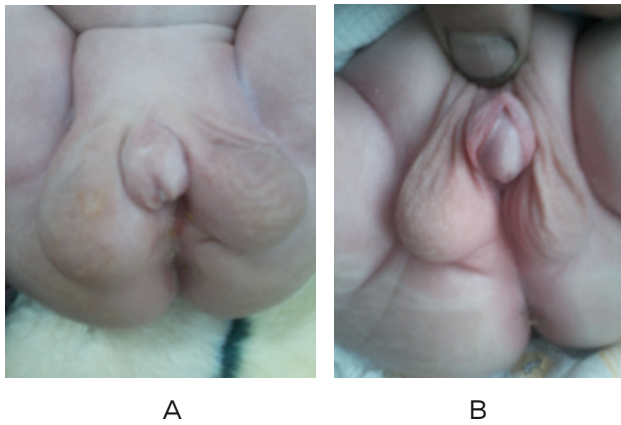


Fig.13 Insensibilité partielle aux androgènes : A avant B après : 4 injections d'Androtardyl 100 mg/m2 tous les 15j

L'orientation du sexe d'élevage, décision pluridisciplinaire dépendra de nombreux facteurs cliniques, génétiques et de l'acceptation des parents (13,14).

➤ **Le déficit de la 5 alpha Réductase**

Donne le même tableau clinique que l'insensibilité aux androgènes. Le dosage de dihydrotestostérone ne s'élève pas proportionnellement au taux de testostérone lors du test de stimulation par HCG. La biologie moléculaire (gène sur le cz 5p15) confirme le diagnostic.

L'orientation se fait habituellement dans le sexe masculin (14) car une virilisation spontanée se produit au moment de la puberté (Fig.14)

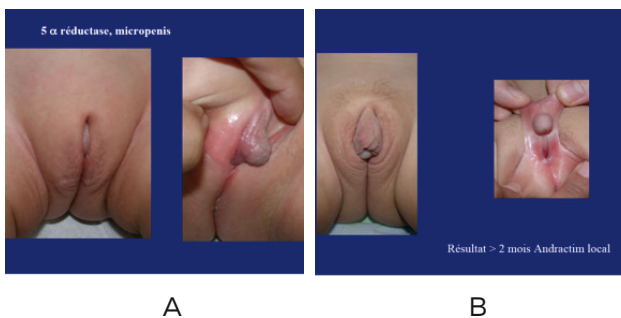


Fig.14 Déficit en 5 alpha réductase, A avant, B après 2 mois d'application en local d'Andractim (Emprunté à Alaa El Ghoneimi, hôpital Robert Debré, Paris)

3/ Les dysgénésies gonadiques :

Liées à des mutations des gènes de la détermination gonadique(3). Ces dysgénésies sont totales ou partielles. Le caryotype est 46XY, à l'échographie, on trouve des dérivés mullériens, la testostérone et l'AMH sont à des taux variables. L'orientation du sexe sera discutée en fonction du phénotype.

Les dysgénésies sont isolées ou associées à d'autres anomalies, malformations ou dysmorphies permettant de cibler les explorations (6,15,16) (tableau II)

	Éléments cliniques	Données moléculaires
ATRX	Hypospadias, retard de croissance, agénésie rénale, dysmorphie, anomalies squelettiques, retard mental, épile thésiens	Mutations inactivatrices d'ATRX (Xq13)
ARX	Hypospadias et microphalie bis X, épilepsie	Mutation d'ARX (Xp22.13)
SRY	Hypospadias	Mutation de SRY (Yp11.3)
Dysplasie campomélique	Hypospadias, anomalies squelettiques	Mutations hétérozygotes de SOX9 (17q24)
Smith-Lemli-Opitz	Hypospadias, retard mental, microphalie, retard de croissance, dysmorphie, insuffisance surrénale variable	insuffisance surrénale variable Mutations de DHCR7 (11q12-13)
Denys-Drash	Hypospadias, néphrosclérose, insuffisance rénale précoce (dièteux néphrologie difficile)	Mutations hétérozygotes de WT1 (11p13)
Frasier	Hypospadias, insuffisance rénale jeune début, glomérulonephrite	Mutations hétérozygotes de WT1, intron 9
WAGR	Wilms, surdité, retard mental, anomalies génitales	Délétion de WT1 (11p13) et gènes contigus
DAX1 et gènes contigus	Hypospadias, retard mental, fente palatine, dysmorphie	Duplications partielles de Xp21.3
SF1	Hypospadias, avec ou sans insuffisance surrénale	Mutations hétérozygotes de SF1 (9q33)
Délétion de 9p24.3 et gènes contig	Hypospadias, microphalie, retard mental	Délétion de DMRT1
DHH	Hypospadias avec ou sans microphalie micro-fluctuante	Mutation inactivatrice de DHH (12q12-q13.1)
Wnt4	Hypospadias, microphalie fente palatine, strabisme de l'œil, retard de croissance	Duplication de Wnt4 (1p33)

Tableau II : Les ADS avec dysgénésie gonadique syndromique (6)

➤ **Associées à des anomalies rénales**

Le gène TW1 est un gène qui code pour une protéine oncosuppressive qui a un rôle essentiel dans la formation gonadique et rénale (3)

- Le syndrome de Frasier est caractérisé par une dysgénésie gonadique majeure (phénotype féminin, présence d'un utérus, testostérone et AMH basse) et un syndrome néphrotique souvent très précoce, parfois tardif pendant l'enfance.
- Le syndrome de Denys Drash dû à des mutations du gène WT1 est responsable d'une sclérose glomérulaire et focale, de tumeur de Wilms et d'anomalie de développement génital. Le taux de sécrétion de la testostérone est variable

➤ **Associés à des anomalies surrénaliennes**

- SF1 ou steroïdogénic factor 1 est un gène intervenant dans le développement gonadique et qui régule l'expression de nombreux gènes de l'AMH et de la steroïdogénèse (3). Les mutations SF1 sont à l'origine d'une insuffisance surrénalienne très précoce et d'un DSD chez le garçon par dysgénésie gonadique plus ou moins marquée. Le phénotype génital est parfois féminin avec la présence d'un utérus car SF1 est aussi un gène de la détermination sexuelle et agit sur le promoteur du gène de l'AMH(5)
- Une autre anomalie touchant la steroïdogénèse a été décrite, il s'agit des mutations de la protéine Star (steroidogenic acute regulatory protein) (4) responsable d'une insuffisance surrénalienne précoce par hyperplasie lipoïde et d'un phénotype souvent féminin. Il n'y a pas d'utérus dans ce cas car la sécrétion d'AMH par les cellules de Sertoli est normale

- Une duplication DAX a été décrite chez des patients 46 XY (3). Ces duplications partielles du bras court de l'X (Xp21.3) sont responsables d'un DSD avec dysgénésie gonadique

➤ Associés à des anomalies osseuses

La dysplasie campomélique est une affection caractérisée par des anomalies osseuses et une dysgénésie gonadique. L'haplo insuffisance du gène Sox9 à l'état hétérozygote est responsable d'un nanisme campomélique et d'un DSD. Ce gène localisé en 17q24.3-q25.1 est impliqué dans la détermination gonadique mais également par son action synergique avec SF1 sur l'activation de la transcription d'AMH (5)

La figure 15 résume la stratégie diagnostique devant une anomalie du développement sexuel avec gonades palpées.

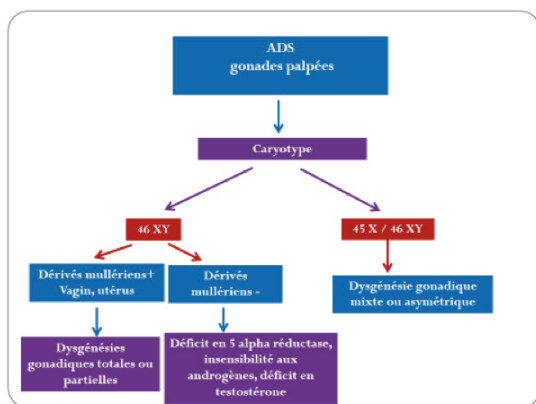


Fig.15 Stratégie diagnostique devant une ADS avec gonades palpées

B3/ Ovotestis DSD

C'est l'ensemble des anomalies chromosomiques responsables d'une dysgénésie gonadique mixte : chimères ou association mosaïque de 46 XY avec contingents 46 XX, 47 XXY ou 45X.

Le phénotype est un hypospadias associé à des replis labio-scrotaux asymétriques, une seule gonade palpable, un héli utérus sur l'échographie.

Le caryotype doit être réalisé en urgence. L'orientation sexuelle doit tenir compte du pourcentage de monosomie X. Un bilan général est nécessaire pour rechercher une cardiopathie et une malposition rénale.

Ces patients sont exposés du fait des mosaïques chromosomiques à des insuffisances gonadiques péri pubertaires et une dégénérescence tumorale à type de gonadoblastome.

V/ Conclusion

Les anomalies du développement sexuel recouvrent un large spectre de tableaux cliniques, elles constituent une urgence médicale et sociale nécessitant l'accompagnement des parents. Leur

prise en charge rationnelle implique une démarche rigoureuse pour aboutir au diagnostic étiologique et au choix thérapeutique adéquat. Cela nécessite une collaboration entre pédiatre, chirurgien pédiatre, radiologue et généticien.

Références

- [1] Cartigny-Maciejewsk M. Les désordres du développement sexuel Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique, 2012, Pages 13-25
- [2] Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics. 2006 Aug ; 2)118) :e500-488
- [3] Veitia R, Nunes M, McElreavey K, Fellous M Détermination et différenciation sexuels chez l'homme : de la pathologie aux gènes Archives de Pédiatrie, Volume 4, Supplement 1997 ,2, Pages 118s120-s
- [4] Chatelain P, Bouvattier CI Conduite à tenir pratique à la naissance devant une anomalie de la différenciation sexuelle .Centre National de Référence des DSD Lyon (Hôpital Mère-Enfant) Paris (Hôpital Saint-Vincent-de-Paul) www.despedara.org/cours/10 déc. 2010
- [5] Mc Laughlin DT Sex determination and differentiation. N Eng J med. 2004 ; 350:367-78
- [6] Bouvattier C, Gay C-L, Bougnères P, Chatelain P Comment orienter la démarche diagnostique devant un hypospadias ? Archives de Pédiatrie, Volume 16, Issue 6, June 2009 : 948-50
- [7] Forest MG « Hyperplasia suprarenal congenita » In M.Pombo Arias(ed) Tratado de Endocrinologia Pediatrica. Ediciones Dias de Santos,S.A., Madrid, 1997,chap.58 : 901-35
- [8] Merke DP, Bornstein SR Congenital adrenal hyperplasia Lancet 2005 ; 365:2125-36
- [9] Morel Y., Tardy V., Costa JM., Forest MG., David M. 21 hydroxylase deficiency: new strategies emerging from molecular studies. Ann Endocrinol. 2003 Déc. ; 64(6) :456-70
- [10] Ben Charfeddine I, Riepe FG, Clauser E, Ayedi A, Makni S, Sfar MT, Sboui H, Kahloul N, Ben Hamouda H, Chouchane S, Trimech S, Zouari N, M'Rabet S,Amri F, Saad A , Holterhus PM, Gribaa M Steroid 21hydroxylase gene mutational spectrum in 50 Tunisian patients : characterization of three novel polymorphisms. Gene. 2012 Oct. 1 ; 507(1) :20-6
- [11] LWPES/ESPE CAH Working group. Consensus statement on -21 hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Pediatric Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab ; 2002 53-87:4048.

- [12] Huang B Autosomal XX sex reversal caused by duplication of SOX9. Am J Med genet :87 ; 1999 53-349
- [13] Mouriquand P Mise au point sur la prise en charge chirurgicale des anomalies congénitales du développement génito-sexuel (Disorders of Sex Development: DSD) Archives de Pédiatrie, Volume 21, Issue 5, Supplement 1, May 2-41 ,2014
- [14] Grapin-Dagorno c, Peycelon M, Paye-Jaouen A, El Ghoneimi A Masculinizing genitoplasty Revue de médecine périnatale, September 2015, Volume 7, Issue 3, pp 171-178
- [15] Hiort O Long-term management of patients with disorders of sex development (DSD) Annales d'Endocrinologie, Volume 75, Issue 2, May 6-64 ,2014
- [16] Mouriquand P Dilemmes soulevés par les anomalies congénitales génito-sexuelles Archives de Pédiatrie, Volume 21, Issue 7, July 2014, Pages 685-683