

# LES **D**ESORDRES DU **D**EVELOPPEMENT **S**EXUEL **DSD** DE LA PHYSIOPATHOLOGIE A LA CHIRURGIE ET LA QUALITE DE VIE

**Pr Nicolas Kalfa, Pascal Philiibert**

F Paris L Gaspari C Jeandel

C Sultan

Service de Chirurgie Viscérale et Urologique Pédiatrique

Endocrinologie pédiatrique et Hormonologie

Hôpital Lapeyronie, CHU Montpellier

France

Morphogenèse

```
graph TD; A[Morphogenèse] --> B[Examen clinique]; B --> C[Hypothèse physiopathologique]; C --> D[Examens complémentaires]; D --> E[Orientation]; E --> F[Chirurgie]; F --> G[Suivi/ QoL];
```

Examen clinique

Hypothèse physiopathologique

Examens complémentaires

Orientation

Chirurgie

Suivi/ QoL

# La Développement Sexuel

---

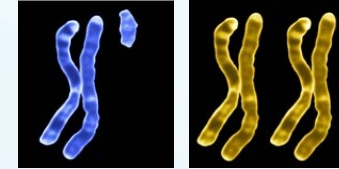
- Processus séquentiel qui débute en période fœtale et se poursuit en période néonatale et pré-pubertaire pour aboutir à l'établissement d'un dimorphisme sexuel.
  - Différencier :
    - Détermination du sexe : Orientation mâle ou femelle de la gonade primitive
    - Différenciation sexuelle: Mise en place des organes génitaux internes et externes.
-

Chromosome

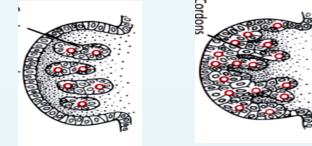
Testis /  
Ovaire

OGE/ OGI

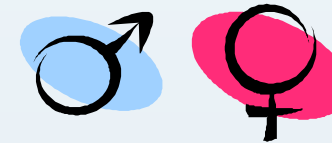
- Sexe génétique



- Sexe gonadique



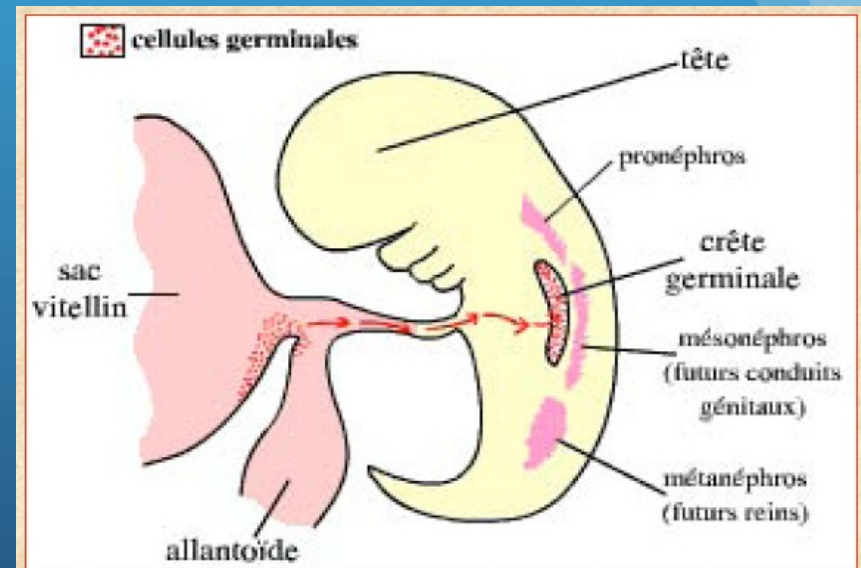
- Sexe phénotypique
- Sexe gonophorique



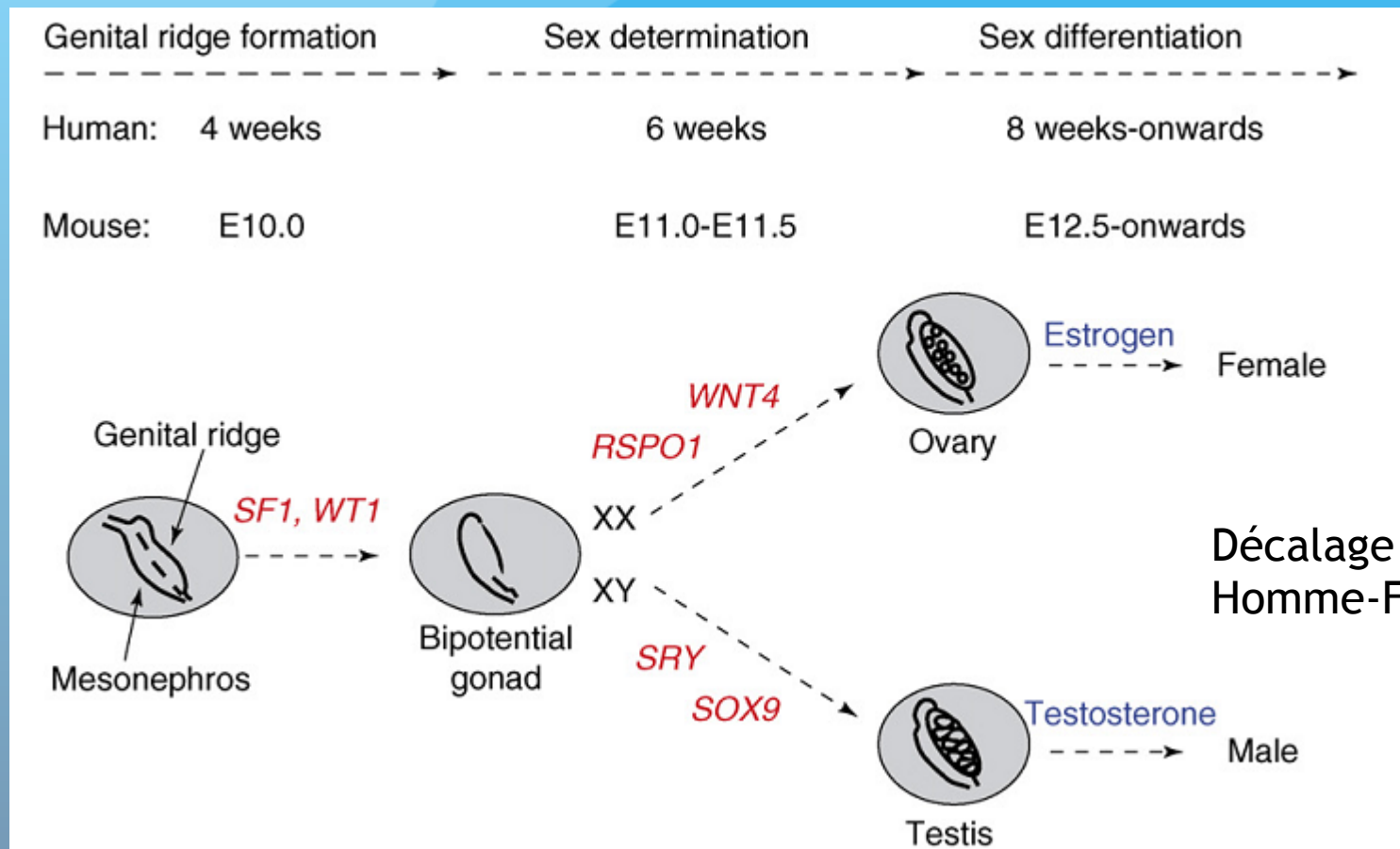
- La détermination gonadique
  - La gonade indifférenciée
  - Chronologie de la détermination gonadique
  - Contrôle de la détermination gonadique
    - Morphogenèse testiculaire
    - Contrôle proprement dit

# Formation Gonade Indifférenciée

- C. Mésoderme intermédiaire → Crête urogénitale
- GI apparaît vers 4ème semaine de Gestation
- Colonisation par C. germinales issus de l'épiblaste



# Chronologie de la détermination gonadique



*Respect du timing est primordial pour l'établissement de la gonade*

# Les différents types de cellules gonadiques

## Cell. Somatiques

Cell.  
soutien

```
graph TD; A[Cell. soutien] --> B[Sertoli]; A --> C[Granulosa];
```

**Sertoli** **Granulosa**

Cell.  
stéroïdogènes

```
graph TD; A[Cell. stéroïdogènes] --> B[Leydig]; A --> C[Thèque];
```

**Leydig** **Thèque**

Cell.  
conjonctives

```
graph TD; A[Cell. conjonctives] --> B[Myoïde pérítubulaire]; A --> C[Stroma];
```

**Myoïde pérítubulaire** **Stroma**

Cell.  
germinales

```
graph TD; A[Cell. germinales] --> B[Spz]; A --> C[Ovocytes];
```

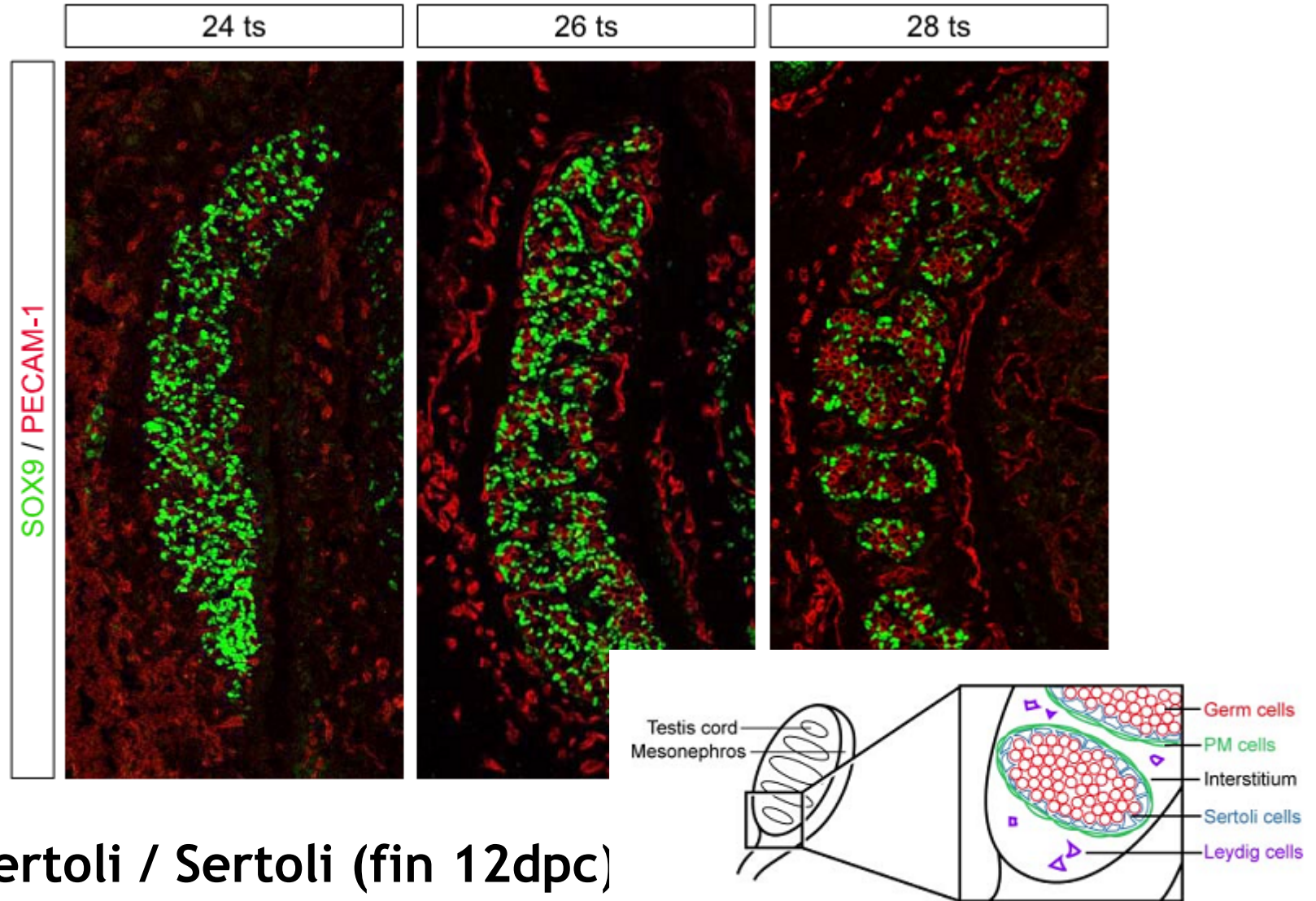
**Spz** **Ovocytes**





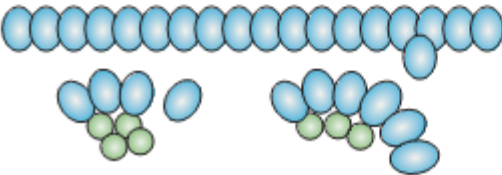
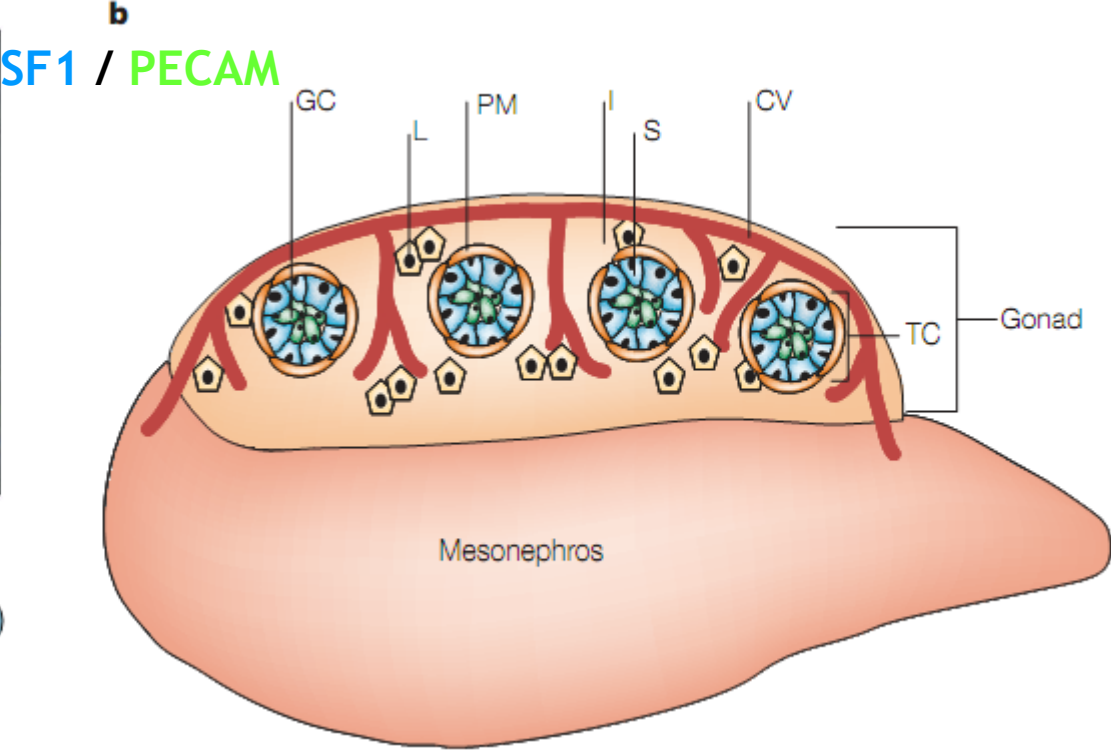
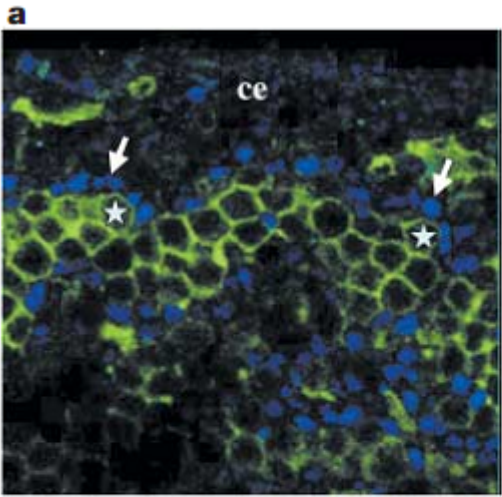
- Morphogenèse du testicule
  - Différentiation des cellules de Sertoli
  - Compartimentalisation
  - Organisation testiculaire

# Mise en place du tissu testiculaire

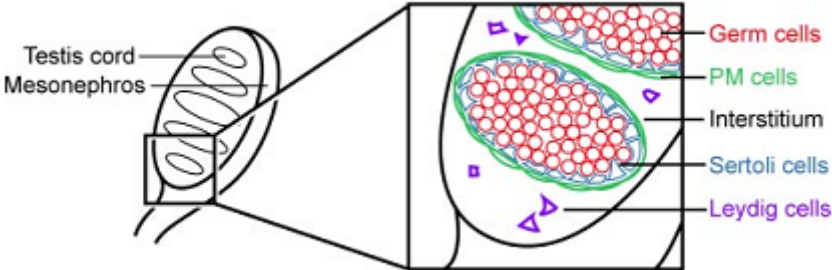


Pre-Sertoli / Sertoli (fin 12dpc)

# Compartmentalisation



Entre 11,5 - 12,5 dpc



- Facteurs de la détermination testiculaire
  - TDF et SRY
  - Effecteurs d'aval

# Sex determining Region on Y - SRY

Bras court du Chr Y

Appartient à la famille des protéines HMG

HMG box (79 AcA) liaison à l'ADN (petit sillon) + localisation

Nombreuses mutations retrouvées chez l'homme, majoritairement dans le domaine HMG box

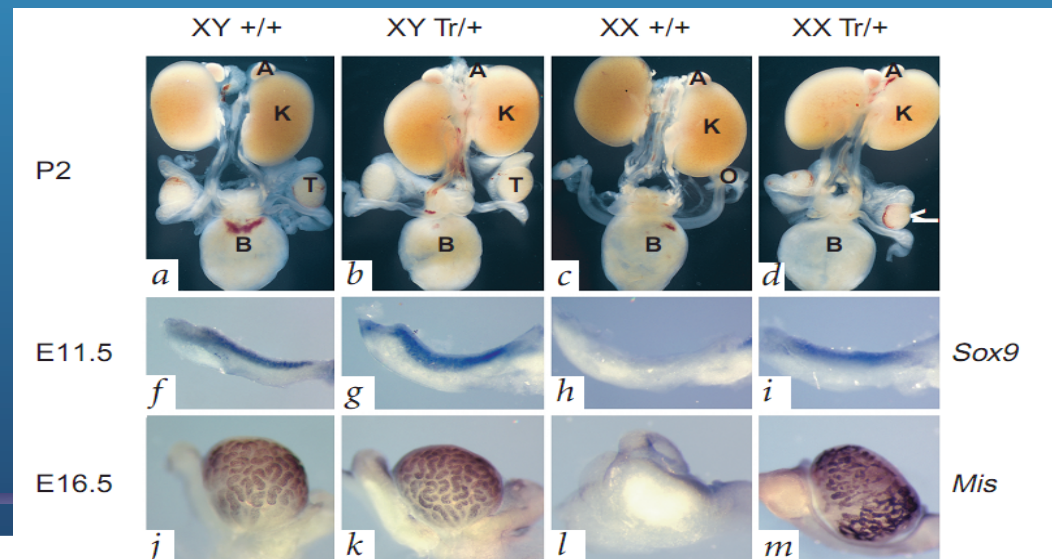
2 modes d'action : soit comme un facteur de transcription  
soit en modifiant la structure de l'ADN

Mutation de SRY retrouvée dans 10-15% des cas de DG pure =  
46,XY DSD

Autres gènes responsables de reversions sexuelles?

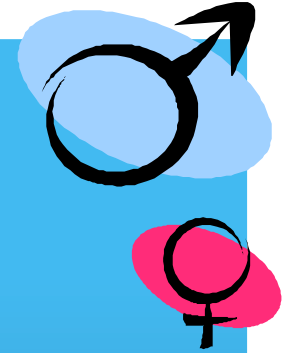
# Gène SOX9

- SRY Homeobox-like gene 9
- Facteur de transcription / 509 AcA / Chr 17
- Forte homologie avec SRY
- Expression chez souris XX entraine la différenciation des cellules de sertoli et un développement testiculaire en absence de SRY



# Steroidogenic factor 1 - SF-1

Gene NR5A1



## Crête génitale

Expression précoce entre 9 – 12 ème j (Souris)

Après 12 j

- \* Expression dans Gonade mâle (C. Sertoli et Leydig)
- \* Absent dans ovaires, réapparition en fin de gestation

Hypothèse : Rôle dans le développement précoce de la gonade et dans le maintien de sa fonction (production hormonale).

## Expression surrénalienne

# Wilms tumor 1 - WT1

Fœtus humain : expression dans la gonade et le rein

Chez Homme, Mutations hétérozygotes entraînent des phénotypes variables : Défauts de détermination gonadique, Néphropathies.

→ **Syndrome de Denys-Drash : Sclérose Mésangiale Diffuse évoluant vers Insuffisance rénale, associée à un néphroblastome (Tumeur de Wilms) et une dysgénésie gonadique avec ambiguïté sexuelle (ou réversion sexuelle)**

→ **Syndrome de Frasier : néphropathie glomérulaire avec dysgénésie gonadique pure = réversion sexuelle**

**WT1 intervient dans les étapes précoces du développement de la gonade indifférenciée (en amont de SRY qu'il régule)**



# Gène DAX1

---

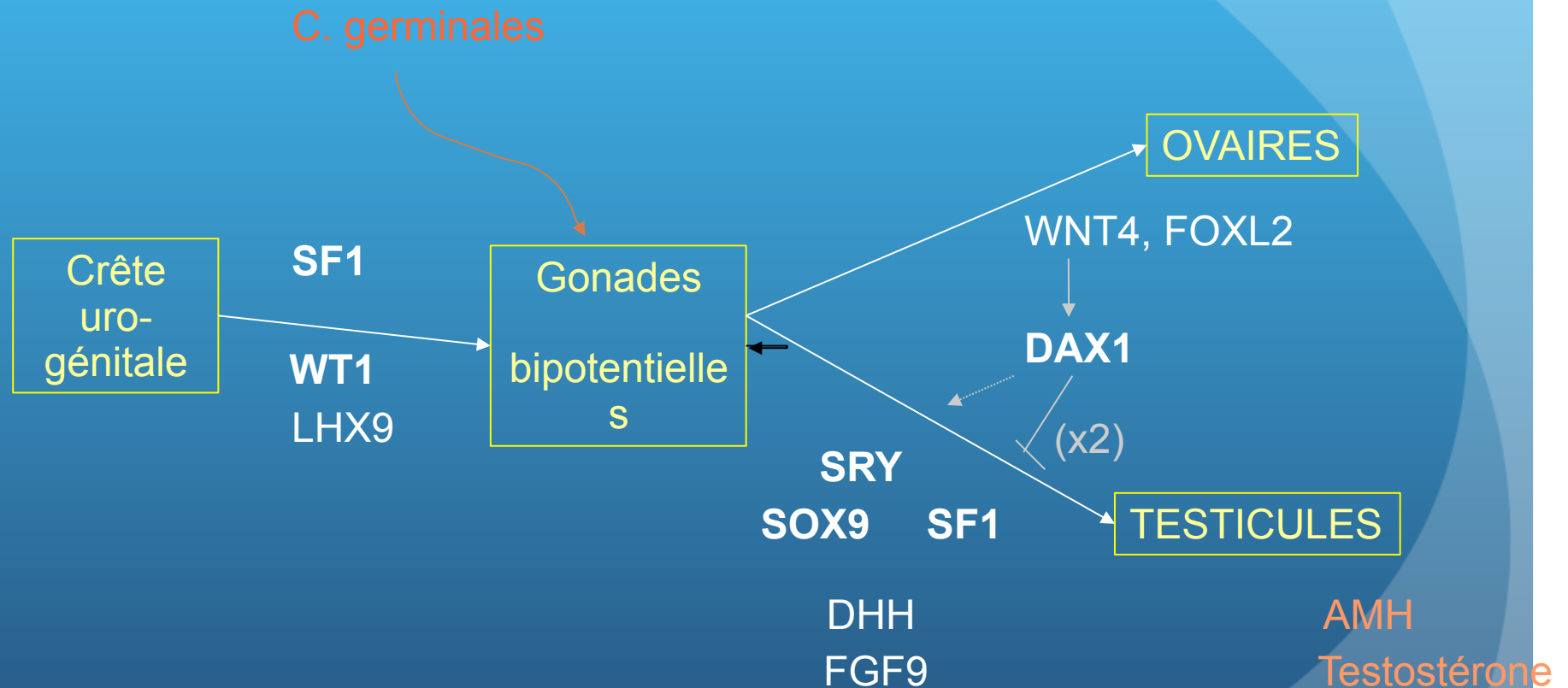
- Protéine antitesticulaire
  - Régule négativement l'effet transcriptionnel de SF1
  - Indispensable pour le développement des tubes séminifères et de la corticosurrénale
-

# Déterminisme génétique de l'ovaire

---

- Moins bien connu. Longtemps considéré par défaut
  - Nécessite la répression de SOX9 et l'activation de WNT4 qui favoriserait l'expression de DAX1
  - DAX1 jouerait également un rôle important en reprimant certains gènes (SF1 notamment)
  - Le gène FOXL2 interviendrait dans le maintien de la fonction ovarienne.
  - R-spodin 1
-

# Conclusion



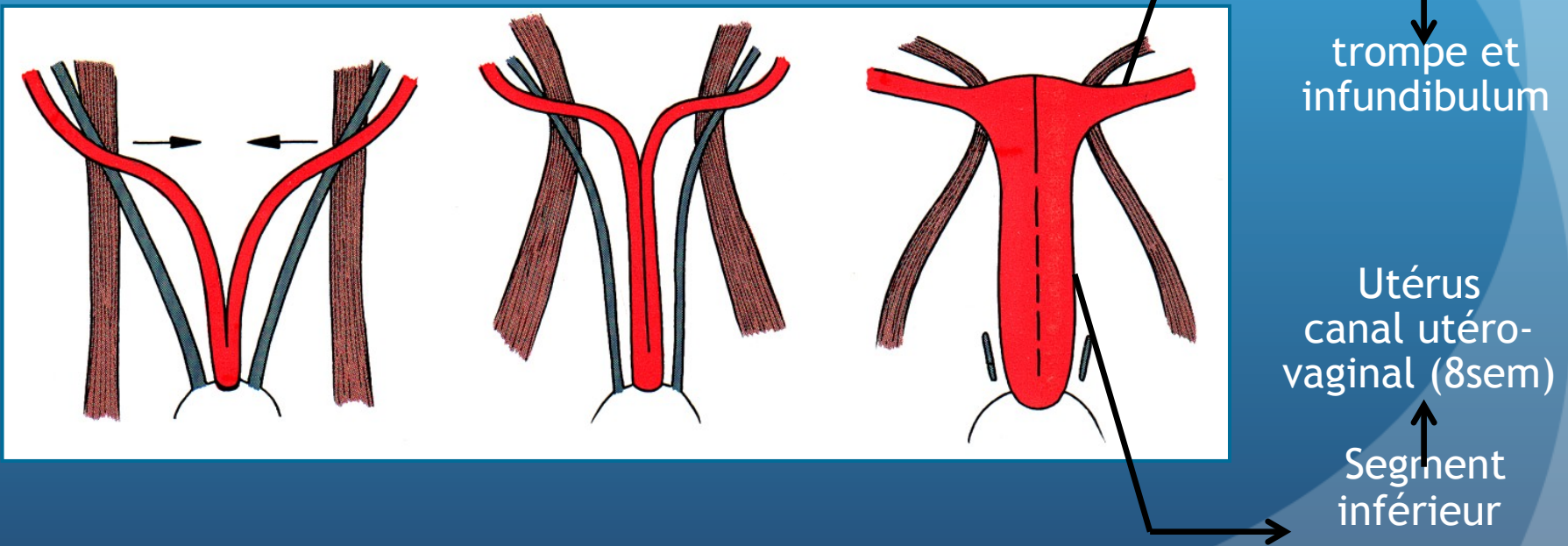
## Différentiation féminine

Dvpt  
müllériens

Régression  
Wolff

Partition  
SUG

OGE



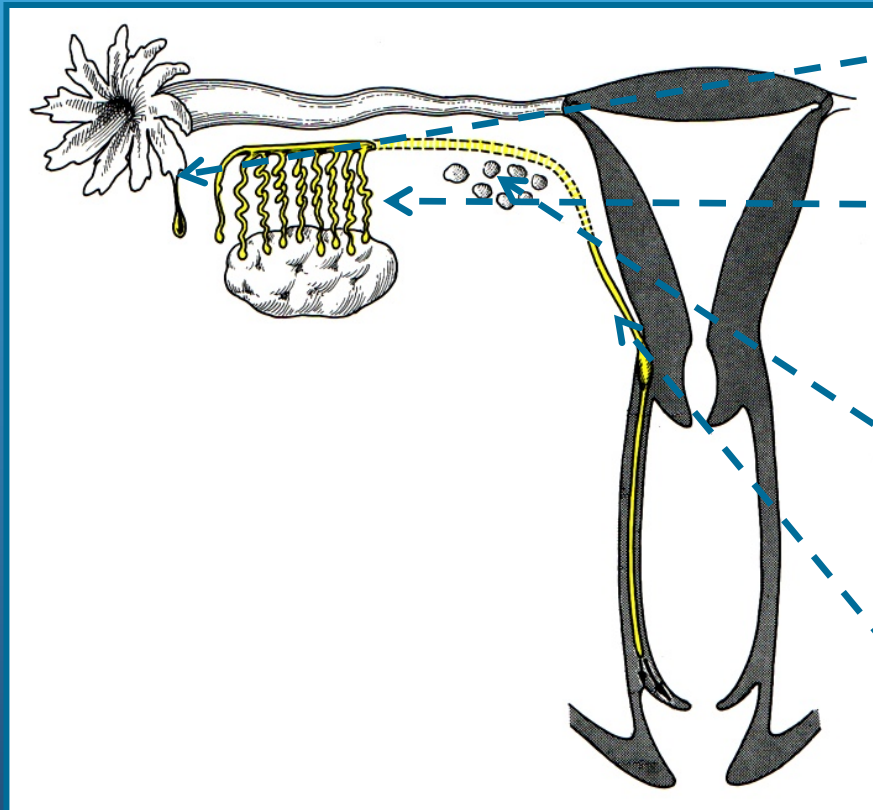
# Différentiation féminine

Dvpt müllériens

Vestiges wolffiens

Partition du SUG

OGE



Appendice vésiculeux  
(hydatide pédiculée)

Epoophoron  
Epididyme vestigial  
(corps de Rosenmuller)

Paroophoron  
Conduit déférent vestigial  
(part mediane du mesosalpynx)

Canal de Gartner  
Conduit déférent vestigial  
(laterouterin, col)

## Différentiation féminine

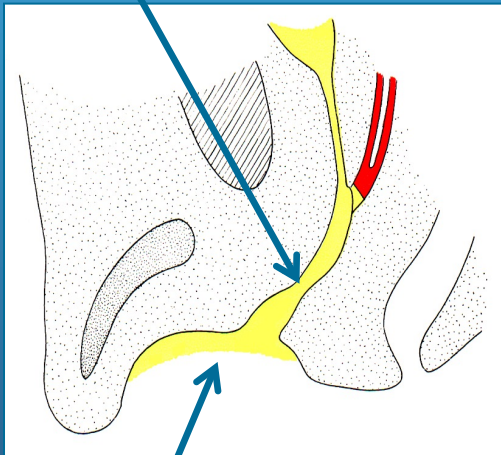
Dvpt  
müllériens

Régression  
Wolff

Partition du  
SUG

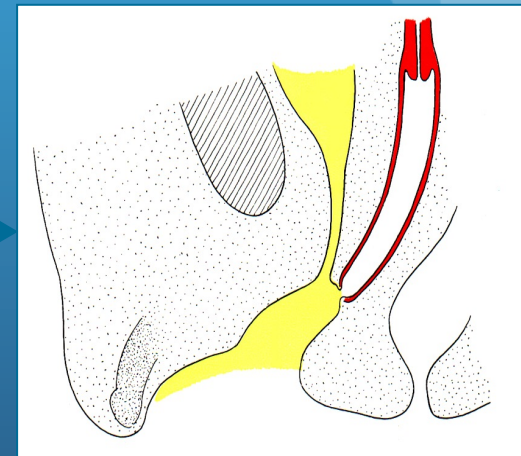
OGE

SUG : portion pelvienne



SUG : portion phallique

- Ouverture de membrane uro-génitale (9<sup>e</sup> sem)
- Incorporation de la portion pelvienne dans la portion phallique



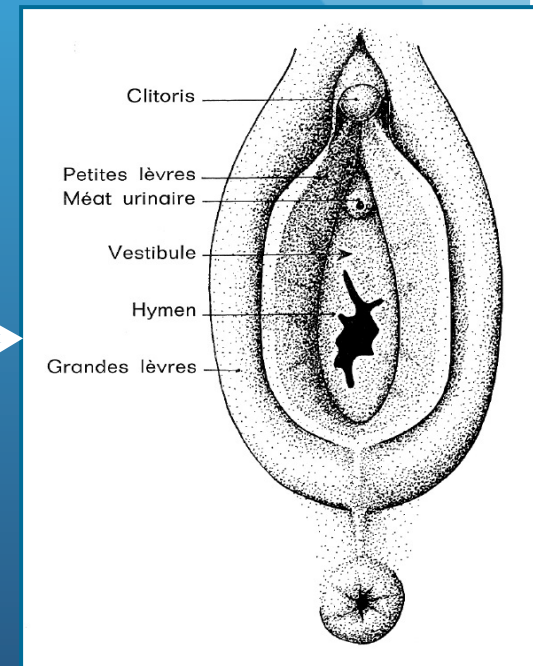
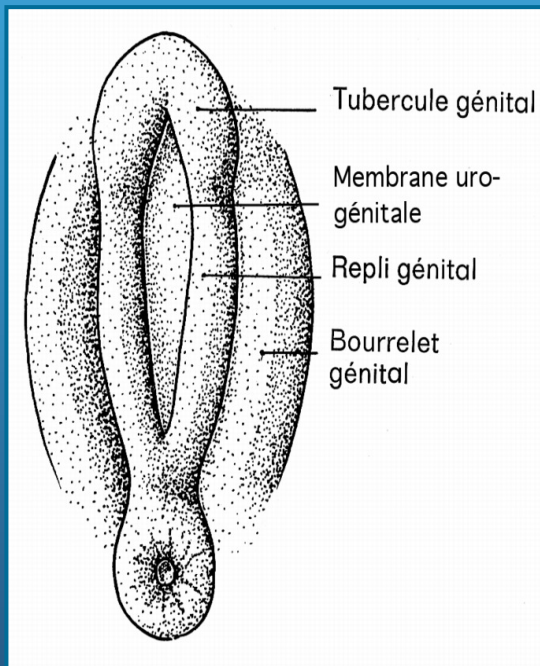
# Différentiation féminine

Dvpt müllériens

Régression Wolff

Partition du SUG

OGE



Dvpt  
wolffien

Régression  
Müller

SUG

OGE

Différentiation masculine



# Différentiation masculine

Dvpt  
wolffien

Régression  
Müller

SUG

OGE

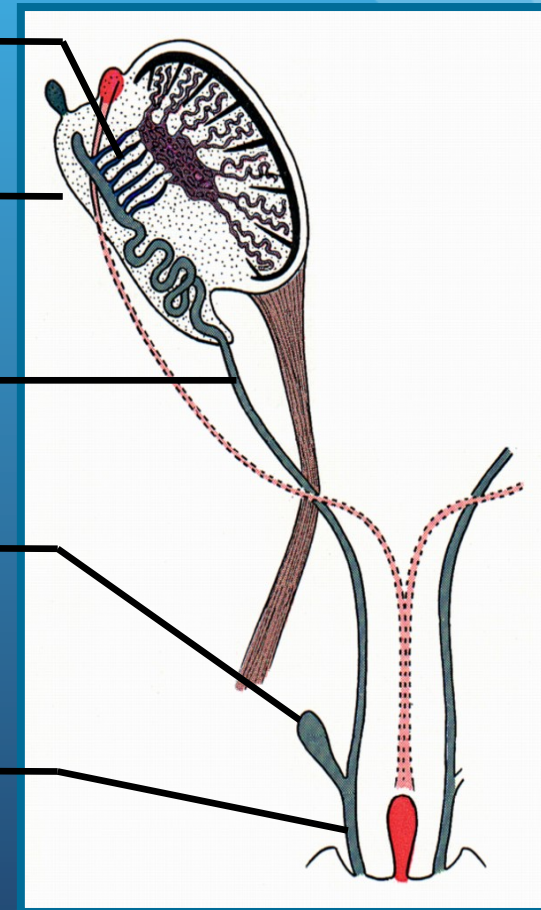
conduits efférents

épididyme

canal déférent

vésicule séminale  
(13e sem)

canal éjaculateur



## Différentiation masculine

Dvpt  
wolffien

Régression  
Müller

SUG

OGE

- Muller
  - Appendice du testicule
  - Hydatide
- Canalicules du mésonéphros
  - Cx aberrants de Haller
  - Vas aberrans du rete
  - Organe de Giraldes

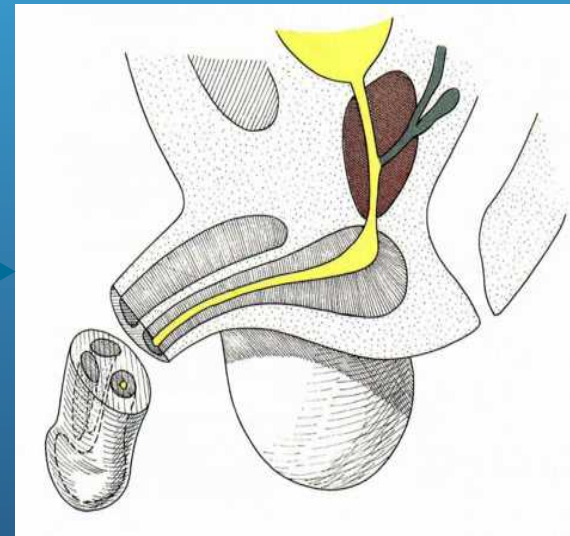
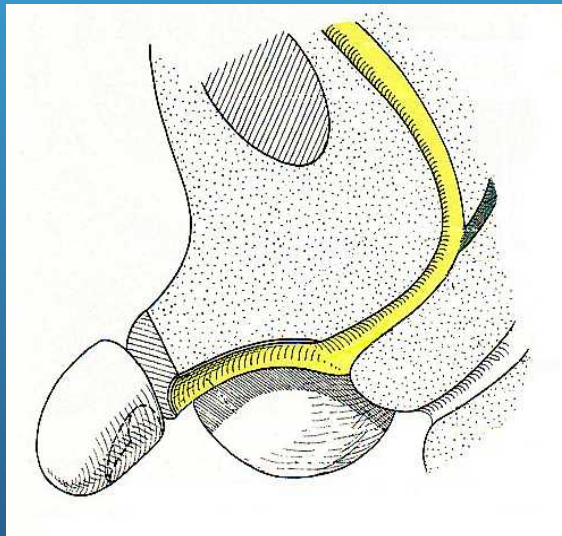
## Différentiation masculine

Dvpt  
wolffien

Régression  
Müller

SUG

OGE



Conservation du SUG + fermeture portion phallique

## Différentiation masculine

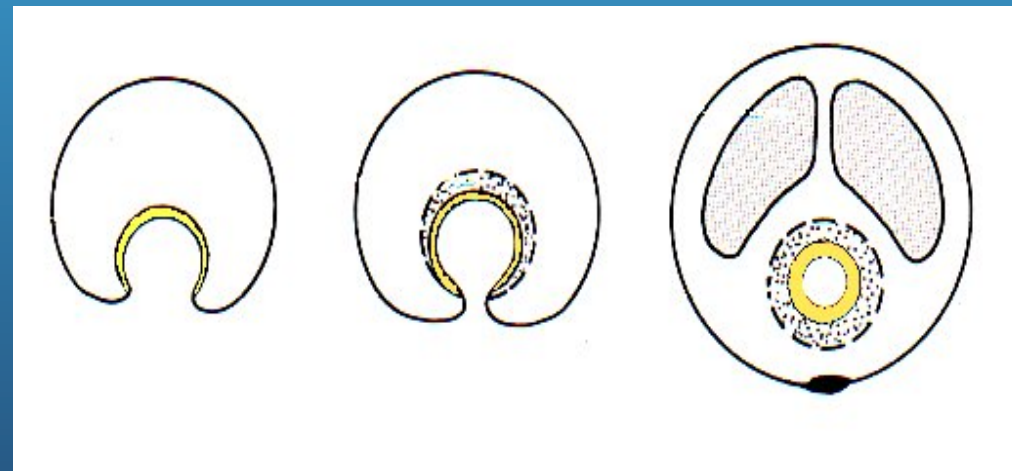
Dvpt  
wolffien

Régression  
Müller

SUG

OGE

Fusion des replis urétraux de l'arrière vers l'avant  
DHT + AR



10 sem

14 sem

# Définition

AMBIGUITES

Hermaphrodisme

Intersexe

# Définition

Condition congénitale dans laquelle le développement du sexe chromosomique, gonadique, anatomique est atypique et n'est pas harmonieux

- Anomalies génitales : 1/300 N
- Anomalies complexes → « sexe incertain » : 1/5000N

# Enjeux

- **Urgence**
  - Médicale: perte de sel
  - Sociale: déclaration de sexe
- **PEC multidisciplinaire complexe**
  - Urologue pédiatrique
  - Pédiatre endocrinologue
  - Pédopsychiatre / psychologue
  - Généticien
  - Néonatal / obstétricien
  - Éthicien
  - Laboratoire
  - Radiologue pédiatre
- **Participation familiale**
- **Chirurgie**
  - Fonctionnelle
    - Urinaire
    - Sexuelle
  - Esthétique

# Quand évoquer un DSD ?

- **Diagnostic anténatal**

- Incertitude sur le diagnostic de sexe
- Changement de sexe en cours de suivi
- Anomalie morphologique directement visualisée
- Déviation du jet urinaire
- Malformations associées



# Quand évoquer un DSD ?

- **Diagnostic anténatal**
- **Aspect de sexe incertain**
  - Bourgeon génital de taille intermédiaire, Ectopie ventral du méat urétral
  - Bourrelets génitaux incomplètement fusionnés (bifidité scrotale)
  - Gonades impalpables ou inguinales

# Quand évoquer un DSD ?

- **Diagnostic anténatal**
- **Aspect de sexe incertain**
- **Situations douteuses classiques**
  - Clitoromégalie chez fille apparente
  - Micropénis chez garçon apparent
  - Hypospadias postérieur isolé (pénoscrotal, scrotal ou périnéal)
  - Hypospadias ( √ localisation du méat) si associé à cryptorchidie et/ou micropénis
  - Anomalies du scrotum ( bifidité, transposition ... )

# Quand évoquer un DSD ?

- **Diagnostic anténatal**
- **Aspect de sexe incertain**
- **Situations douteuses classiques**
- **Pièges**
  - Cryptorchidie bilatérale du « garçon »
  - *Hernie « ovarienne bilatérale de la fille »*

# Comment examiner un DSD: OGE

## Anamnèse +++

- Consanguinité : AR, anomalie de synthèse des stéroïdes
- Histoire familiale de mort subite,  $\varphi$  stérile, perte de sel, DDS ....
- Exposition lors de la grossesse : médicaments, expositions environnementales spécifiques, expositions professionnelles ...
- PMA
- Virilisation maternelle pendant grossesse ?
- Examens prénataux ? Résultats ?
- Que savent les parents? Que leur a-t-on dit ?

# Comment examiner un DSD: OGE

## Schémas + photos + mesures anthropométriques

- Bourgeon génital : longueur dorsale
- Courbure de verge
- Orifices urogénitaux et leur position
  - 2 : urètre et vagin
  - 1 : urètre ou sinus urogénital
  - Épispadias ou Hypospadias
- Périnée : longueur anus – fourchette post, degré de fusion bourrelets génitaux

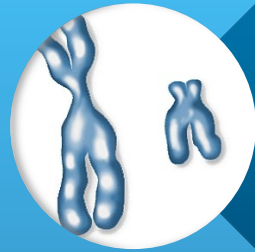
# Comment examiner un DSD: OGE

- Gonades +++ ?
  - Dans les bourrelets génitaux et dans la région inguinale
  - Palpables = tissu testiculaire ( testicule, ovotestis )
- Dérivés mullériens +++ ?
- Asymétrie des OGE
- Aspect de la peau génitale :
  - pli, texture, aspect des bourrelets génitaux : importance de l'androgénisation
  - pigmentation : anomalie de synthèse des stéroïdes impliquant la surrénale

# Examiner un DSD: ex. général

## Rechercher signes associés

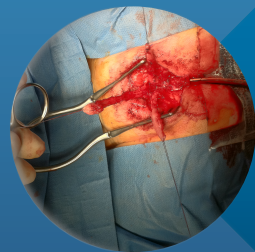
- **RCIU** ( 46 XY DDS )
- **Dysmorphie** Turner. Si + évoque mosaïque X0/XY
- Malformations associées, éléments dysmorphiques
  - « DSD » syndromique, tératologique ou / dysgénésie testiculaire
- État d'hydratation, hypoglycémies, HTA : HCS
  - Crise surrénalienne > 1 semaine de vie
- **Ligne médiane** : pathologie Hus-Hyse
- Ictère prolongé ( conjuguée et libre )
  - Déficit en cortisol, déficit thyroïdien
  - Insuffisance hypophysaire
- **Rechercher protéinurie** : anomalie rénale associée ( Denys Drash, Frasier ..)



Etiologie



Assignation



Chirurgie



**Table 1** Proposed revised nomenclature

| Previous  | Proposed                                  |
|---|---|
| <b>Intersex</b>   | <b>Disorders of sex development (DSD)</b> |
| Male pseudohermaphrodite<br>Undervirilisation of an XY male<br>Undermasculinisation of an XY male | 46,XY DSD                                 |
| Female pseudohermaphrodite<br>Overvirilisation of an XX female<br>Masculinisation of an XX female | 46,XX DSD                                 |
| True hermaphrodite  | Ovotesticular DSD                         |
| XX male or XX sex reversal  | 46,XX testicular DSD                      |
| XY sex reversal   | 46,XY complete gonadal dysgenesis         |