

Anomalies de différenciations sexuelles « disorders of sex development »



Journée de formation médicale continue
Société de pédiatrie de l'ouest (**SPO**)
ADRAR décembre 2015

introduction

- Le développement sexuel dimorphique dans l'espèce humaine
 - ❖ **phénomène complexe**
 - ❖ nombreuses **voies de signalisation moléculaire**: cellulaire , hormonale
 - ❖ **différenciation sexe spécifique**,
 - ❖ **organogenèse particulière** **TIMING et ORDRE PRECIS**
 - ❖ **fonctions endocrines différentielles.**
- **phénomène fragile**, l'altération ,malformations, allant de l'hypospade le plus simple jusqu'à la malformation génitale complexe au sexe incertain à la naissance

définition

- Ensemble de pathologies congénitales dans lesquelles le développement du sexe chromosomique, gonadique, anatomique est atypique et n'est pas harmonieux :
- discordance phénotypique, génotypique, sexe gonadal

Importance du sujet

- Rare
- Urgence : insuffisance surrénalienne
- Emotion parentale : sexe de l'enfant
- Pronostic vie sexuelle et fertilité
- Risque cancérigène

INCIDENCE / PREVALENCE

PREVALENCE:

Toutes anomalies génitales: 1-300 nouveaux nés

Anomalies complexes: 1/5000 Nnés

INCIDENCE:

0,14% DDS cohorte Français 1665 nnes males

39 cases of genital malformation: 2.70%

18 cases of cryptorchidism 1.25%

14 of hypospadias 0.97%

05 of micropenis 0.35%

02 of 46,XY DSD 0.14%

Nomenclature actuelle des désordres du développement sexuel

Ancienne nomenclature	Nomenclature actuelle
Intersexualité	DDS
Pseudohermaphrodisme masculin (masculinisation incomplète des sujets XY)	46XY DDS
Pseudohermaphrodisme féminin (virilisation des sujets XX)	46XX DDS
Hermaphrodisme vrai	Ovotestis DDS (XX, XY, XX/XY...)
Mâle XX ou réversion sexuelle XX	46XX testis DDS
Réversion sexuelle XY	46XY dysgénésie gonadique complète

Classification actualisée des anomalies du développement sexuel

(DSD)

A - Anomalies du développement gonadique : dysgénésies gonadiques

- *complètes ou partielles*
 - mutation du gène *SRY* (15 % des formes avec phénotype féminin complet)
 - mutation du gène *SFI* (presque toujours isolée, rarement avec une insuffisance surrénale)
 - mutation du gène *WT1* (anomalies rénales morphologiques et fonctionnelles)
 - mutation du gène *SOX9* (malformations osseuses)
 - mutation du gène *MAP3K1*
 - duplication du gène *DAX1* (région chromosomique Xp21)
 - duplication du gène *WNT4* (région chromosomique 1p35)
 - délétion des gènes *DMRT1* et 2 (région chromosomique 9p24.3)
 - autres gènes (*Desert Hedgehog...*)
 - régions chromosomiques impliquées (2q32.1-35 et 10 qter)
- *régression testiculaire* (un micropénis sévère, très rarement un DSD)
- *ovotestis* (très rare avec un caryotype 46,XY)

B - Anomalies de la biosynthèse et de l'action des androgènes

- *Anomalies de la régulation de la biosynthèse de la testostérone* (très rare)
 - mutation du gène du récepteur de LH (aplasie des cellules de Leydig)
 - mutation du gène *LH* (seulement micropénis)
- *Anomalies de la biosynthèse du cholestérol*
 - déficit en 7-déhydrocholestérol réductase (syndrome SLO)
- *Anomalies de la biosynthèse de la testostérone* (testostérone basse)
 - hyperplasie lipoïde des surrénales (mutation des gènes *StAR* et *CYP11A1*)
 - déficit en 3 β -HSD de type 2 (mutation du gène *HSD3B2*)
 - déficit en 17 α -hydroxylase/17-20 desmolase (mutation de *CYP17*)
 - déficit en 17 β -HSD de type 3 (mutation du gène *HSD17B3*)
 - déficit en POR (cytochrome P450 oxydoréductase)
- *Anomalies du métabolisme de la testostérone* (déficit en 5 α -réductase de type 2)
- *Anomalies de l'action des androgènes*
 - avec mutation du récepteur aux androgènes
 - insensibilité totale aux androgènes (CAIS) : phénotype féminin
 - insensibilité partielle aux androgènes (PAIS)
 - sans mutation du récepteur aux androgènes
 - isolées
 - associées à des malformations
 - associées à un RCIU

C – Autres

- hypospades sans insensibilité aux androgènes
- extrophie vésicale

Patients 46,XX DSD

A - Anomalies du développement gonadique

- *Ovotestis* (ex-hermaphrodisme vrai)
- *différenciation testiculaire incomplète*
 - patient 46,XX SRY positif
 - autres (duplication de SOX 9, mutations des gènes répresseurs...)
- *dysgénésies gonadiques*

B – Hyperproduction d'androgènes

- *D'origine fœtale*
 - déficit en 21-hydroxylase (17OHP élevée dans LA)
- déficit en 11-hydroxylase (11-désoxycortisol élevée dans LA)
- *D'origine placentaire*
 - déficit en aromatase (mutation du gène *CYP19*)
 - déficit en P450 oxydoréductase associé ou non au syndrome d'Antley-Bixler.
- *D'origine maternelle*
 - production anormale d'androgènes
 - lutéome de la grossesse
 - tumeurs de l'ovaire ou de la surrénale
 - syndrome de Cushing
 - cause iatrogène : prise d'androgènes, de progestatifs (19 nortestostérone) ou d'anti-androgènes

Patients avec anomalies des gonosomes (sex chromosome DSD)

III - Patients avec anomalies des gonosomes (*sex chromosome DSD*)

- 45,X : syndrome de Turner et les variants
- 47,XXY : syndrome de Klinefelter et les variants
- 45,X0/46,XY :
 - Dysgénésie gonadique mixte
- 46,XX/46XY
 - ovotestis
 - chimère

Quand évoquer le diagnostic de ADS

présentation	Anténatal	néonatale	enfance	adolescence	adulte
Ambiguïté génitale	+++	+++			
Discordance caryotype/phénotype	+++	+++			
Cryptorchidie bilatérale		+++	+++		
Hypospadias (post) garçon	+++	+++	+++		
Micropénis < 2,5cm(-2DS)		+++	+++	+++	
Hypertrophie isolée clitoris		+++	+++		
orifice vaginal non visible, fusion post des bourrelets génitaux (grandes lèvres) de NNE aspect de fille		+++			
org génit ext féminins , masse uni- ou bilat grands lèvres ou les canaux inguinaux(testicules). hernie inguinale fille		++++			
aménorrhée				+++	
Pseudo puberté				+++	
insuf surrénale	++	+++	+++	+	+
Virilisation pubertaire stérilité				++	++
HTA			++	++	++
Tumeur gonadique			++	++	++
Stérilité Contexte syndromique			++	++	++



**femme virilisée , clitoromégalie, plis labiales plissés
sinus urogénitale**

Virilisation des organes génitaux externes chez une fille atteinte d'un bloc enzymatique en 21 hydroxylase

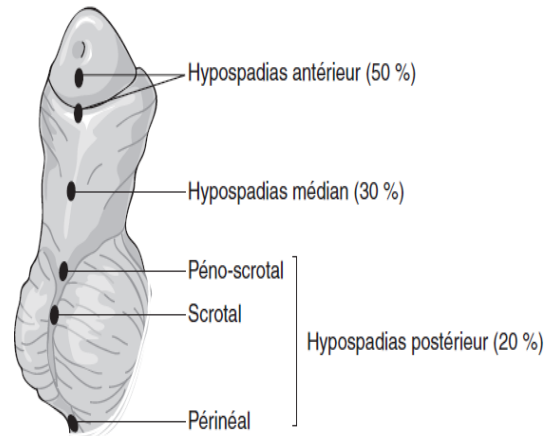


Figure 2.1. Hypospadias : classification selon la position du méat urétral.



TABLE 119-6 Relative Frequency of DSD

Diagnosis	Prevalence Rate (% of All DSD)
46,XX DSD	50-60
CAH	45-54
Ovotesticular DSD	2 - 4
Malformative DSD	~3
Other	~6
Sex-Chromosome DSD	10-15
Dysgenetic testicular DSD	10-12
Ovotesticular DSD	1-3
46,XY DSD	25-30
Dysgenetic testicular DSD	10-12
Nondysgenetic testicular DSD	13-15
Malformative DSD	~3
Other	~6

25 ans a LYON :325

42 ans Buenos aires:328

identification causes génétiques de 50% 46,xyDSD

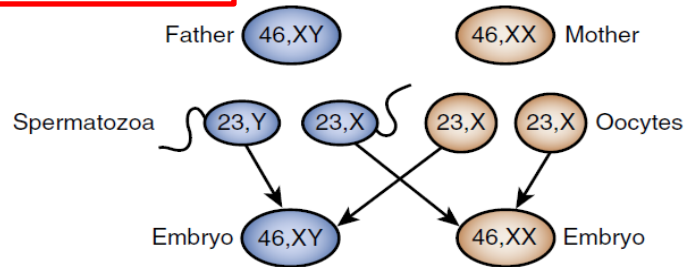
LYON 167cas de 46XX :81% de HCS 21OH

hyperandrogenisme maternel 3%

Malformations :6%

Idiopathique 10%

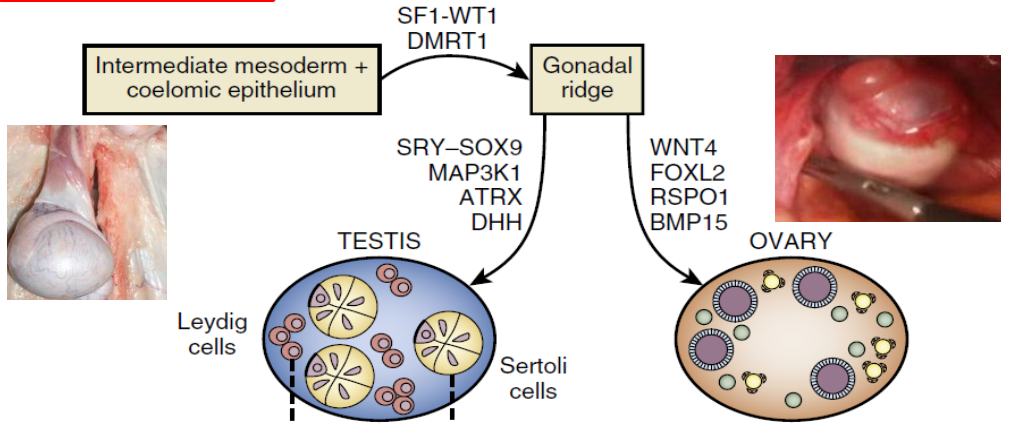
CHROMOSOMAL SEX



Sexe chromosomique

Détermination sexuelle

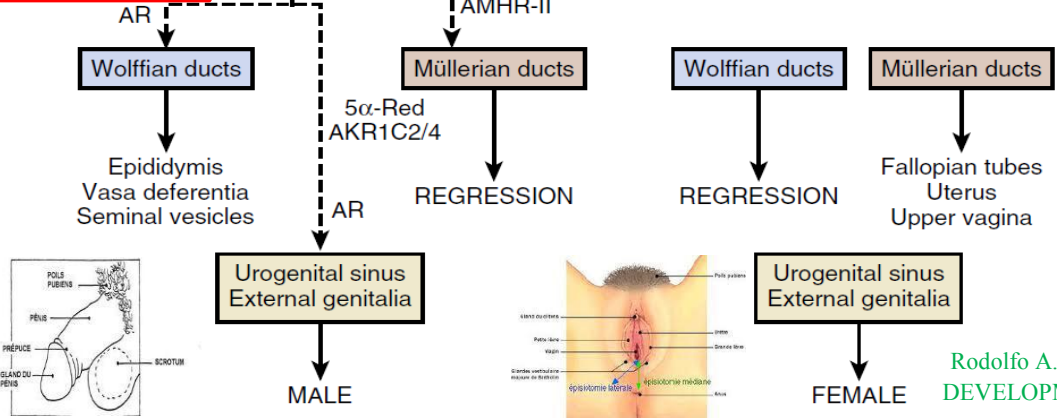
GONADAL SEX



Sexe gonadique

Différenciation sexuelle

GENITAL SEX

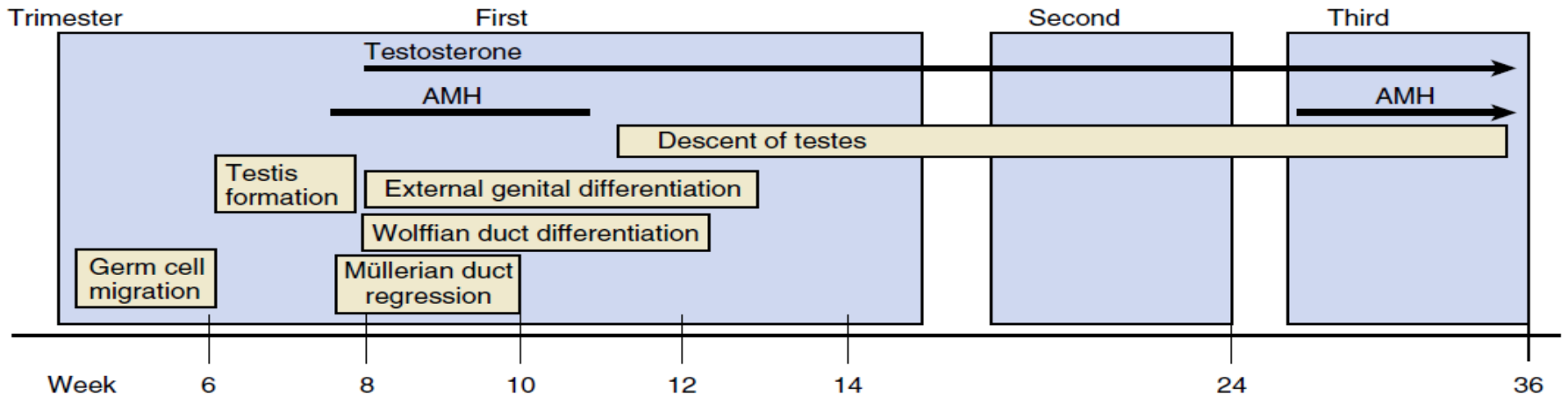


Sexe phénotypique

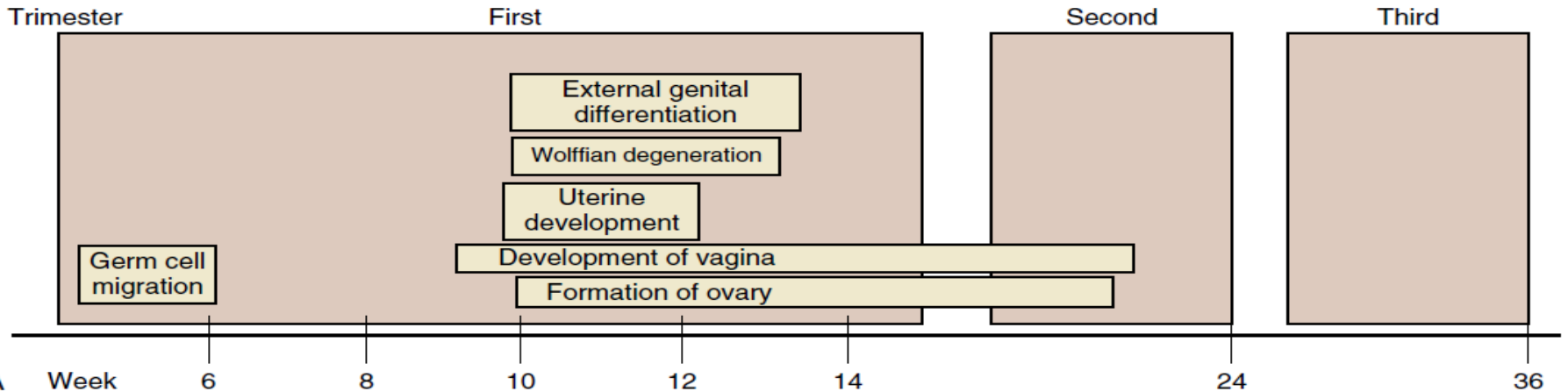
Sexe civil
Sexe cérébral
Sexe Social

Timing

Male development

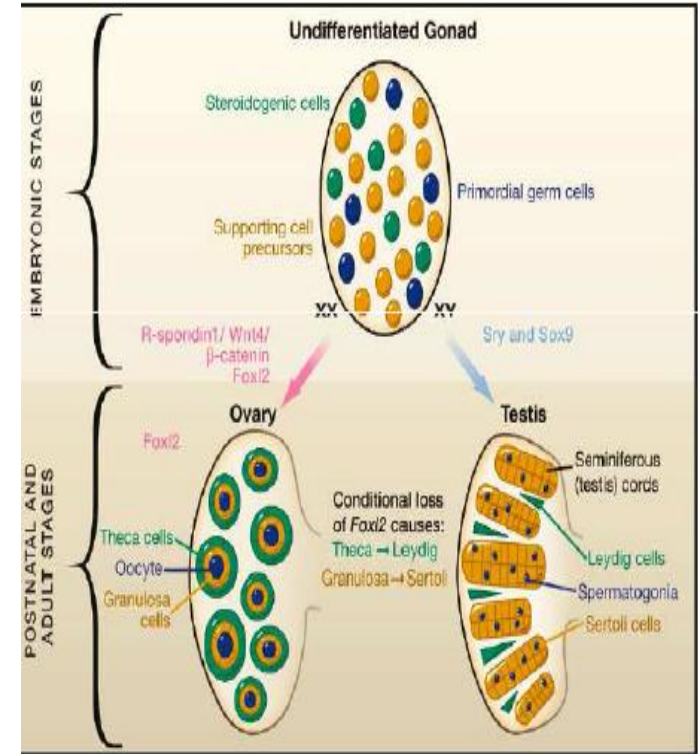
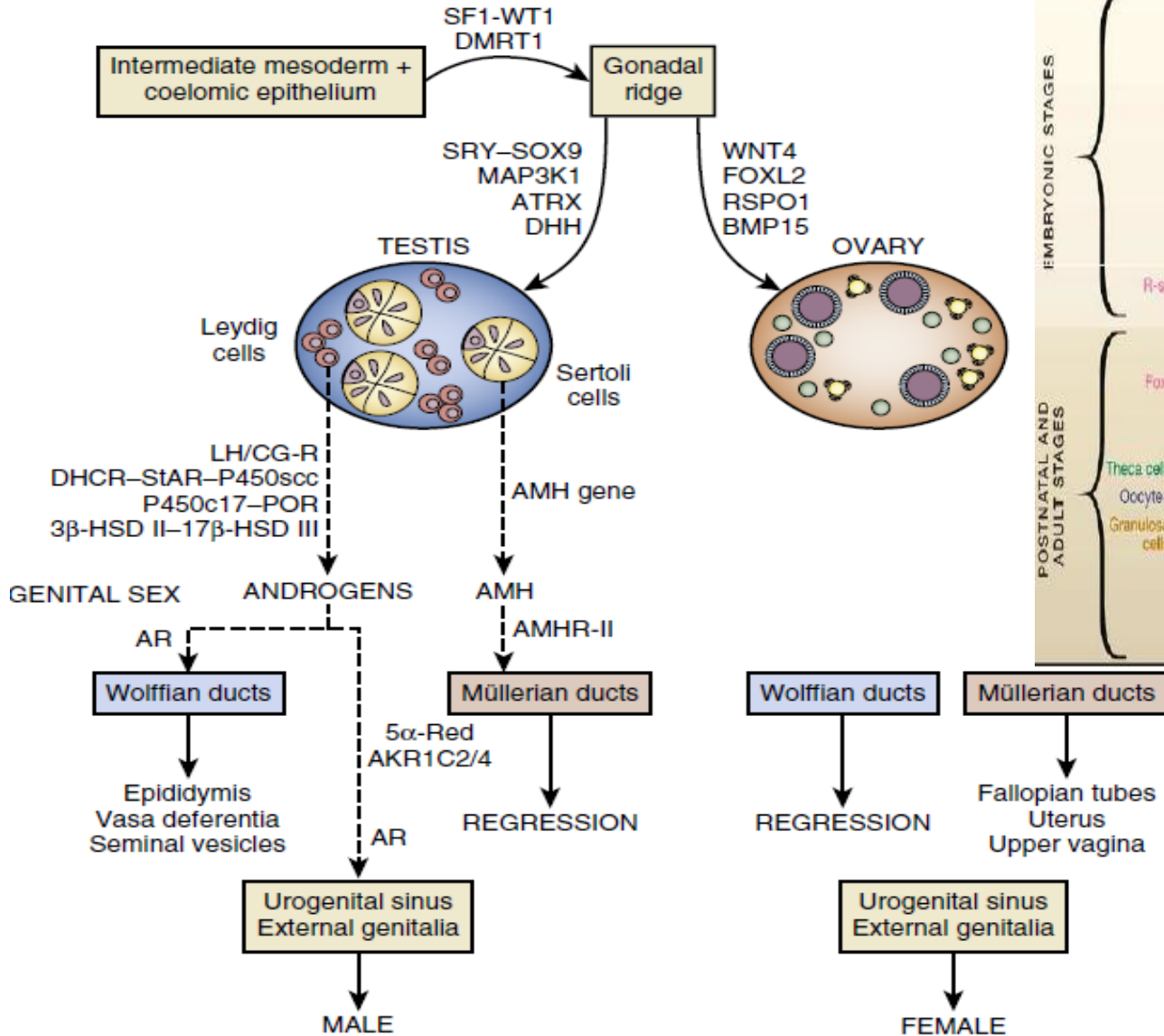


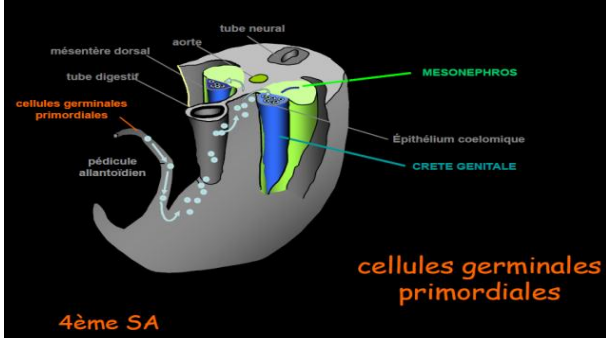
Female development



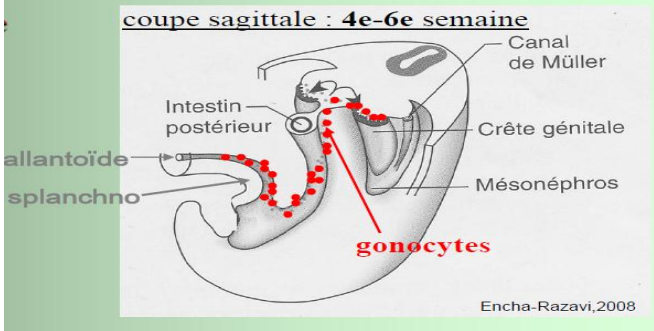
Anomalies de différenciation sexuelle

GONADAL SEX





stade indifférencié

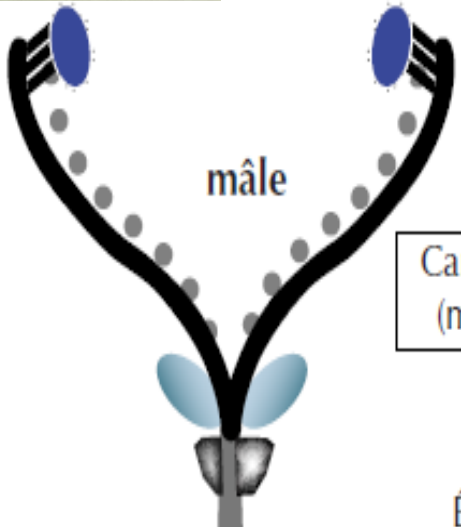
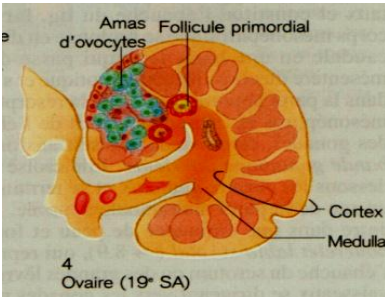
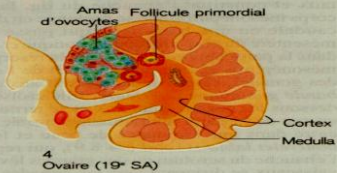


gonade

Mésonéphros

Canal de Müller

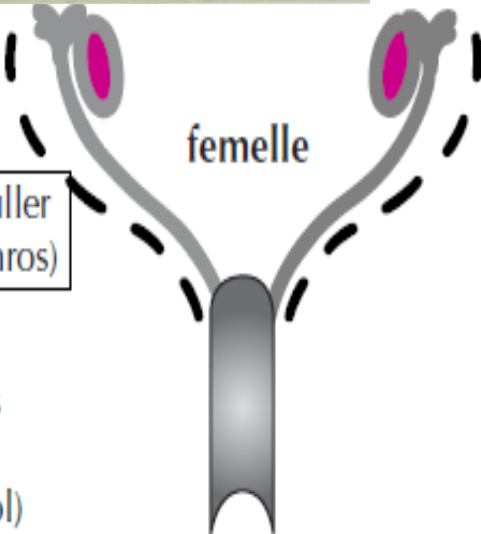
Canal de Wolff



mâle

Canaux de Wolff
(mésonéphros)

Épididyme
Vas déférents
Vésicules séminales



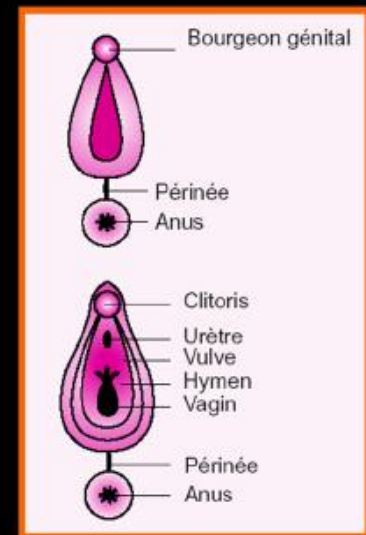
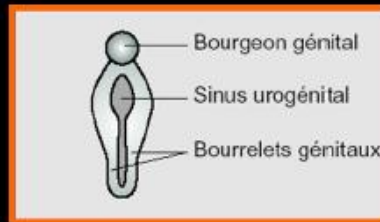
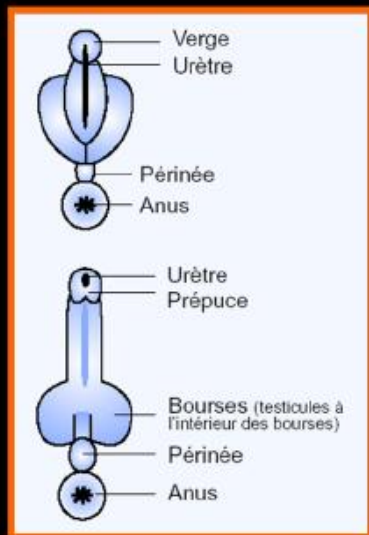
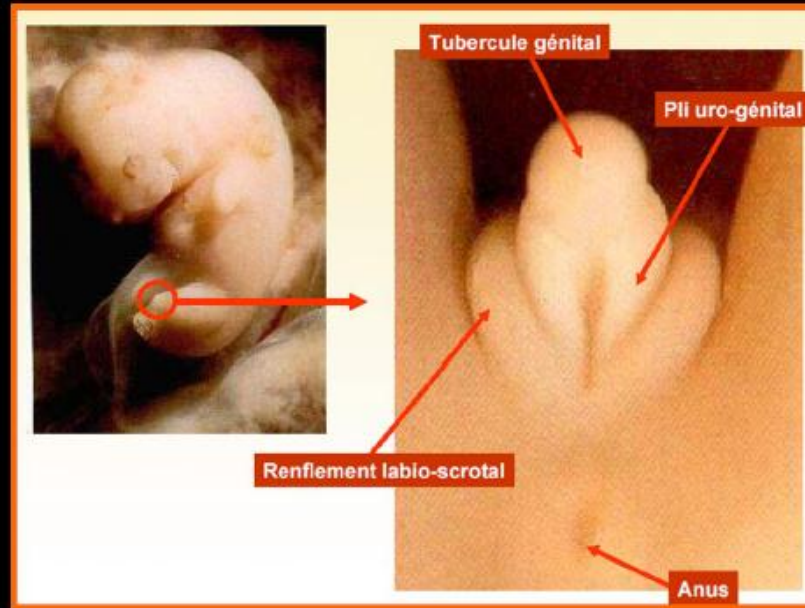
femelle

Canaux de Muller
(paramésonéphros)

Trompes
Utérus
Cervix (col)
Tiers supérieur du vagin

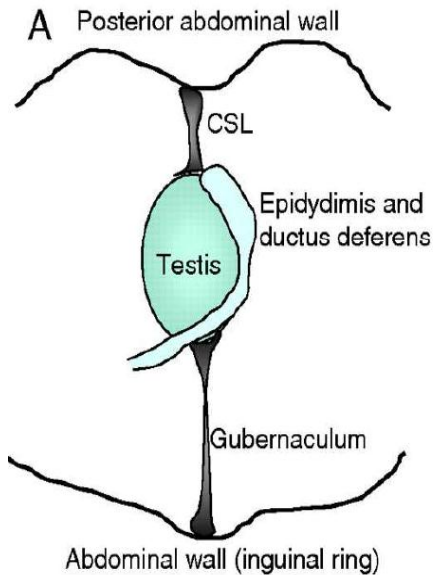
Développement des OGE

12 semaine

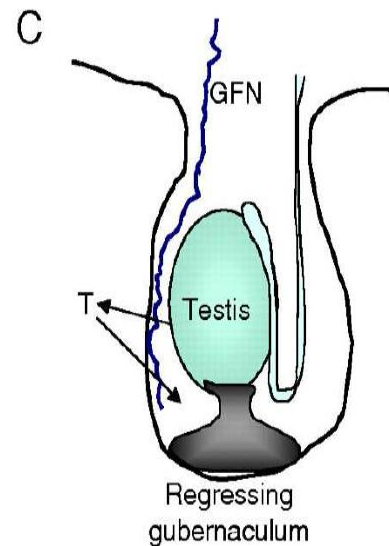
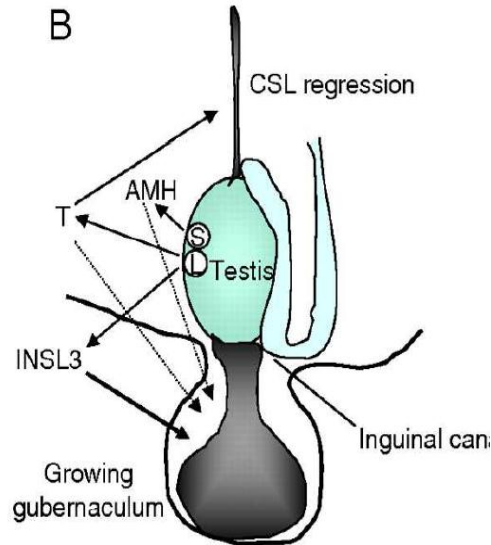


Mécanismes hormonaux de la descente testiculaire

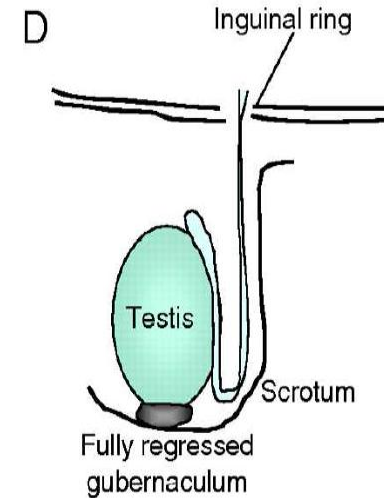
- ▶ Insulin-like factor 3 (INSL3) et son récepteur RXFP2
- ▶ Androgènes et leur récepteur
 - ▶ (Hormone anti-Mullerienne)
 - ▶ (Calcitonin gene-related peptide (CGRP) et nerf génito-fémoral)



“INSL3-dependent” transabdominal phase



“Androgen-dependent” inguinoscrotal phase



Chronologie de la différenciation sexuelle

Sexe génétique	FÉCONDATION	
	Embryon 46, XY	Embryon 46, XX
	Gonade indifférenciée Canaux de Wolff et de Müller	
Sexe gonadique	Testicule immature (7 semaines)	Ovaire immature (9 semaines)
Sexe phénotypique	Production de testostérone et d'AMH Régression des canaux de Müller Croissance des canaux de Wolff	Pas de production hormonale Croissance des canaux de Müller Régression des canaux de Wolff
	Mise en place des organes génitaux externes	
	Interruption du fonctionnement testiculaire	Constitution du stock définitif d'ovocytes
	NAISSANCE	
Puberté	10 à 14 ans	8 à 13 ans
	Production d'hormones sexuelles Développement des caractères sexuels secondaires Appareil génital fonctionnel	

Développement des OGI & OGE

gonade indifférenciée

testicules

3^{ème} mois

ovaires

ovaires

5 α réductase

AMH

Testostérone

DHT

récepteurs

Féminisation
des OGI et OGE

tissu cible

régression
des
structures
müllériennes

persistance
des
structures
wolffiennes

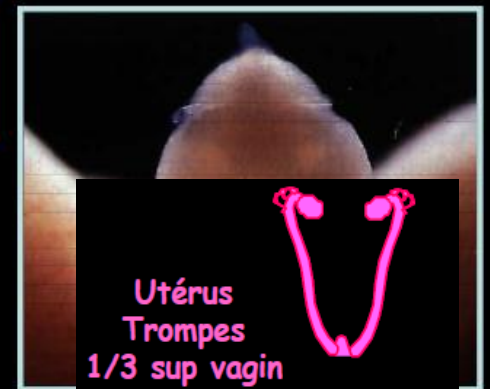
virilisation
des OGE

vésicules séminales
épididyme
canaux déférents



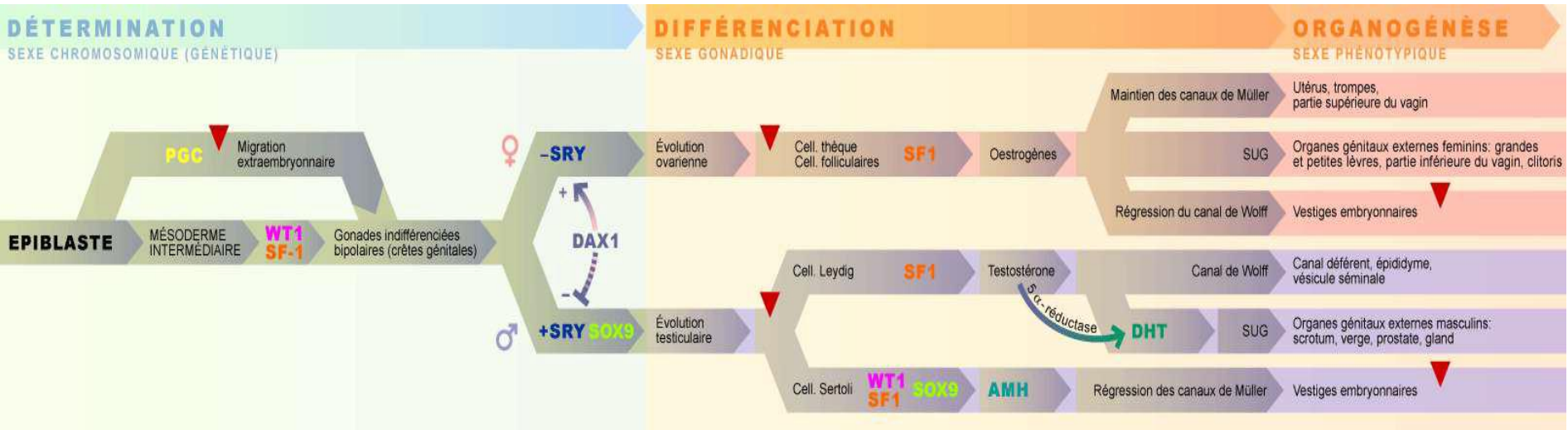
urèthre
prostate
pénis
scrotum

4^{ème} mois

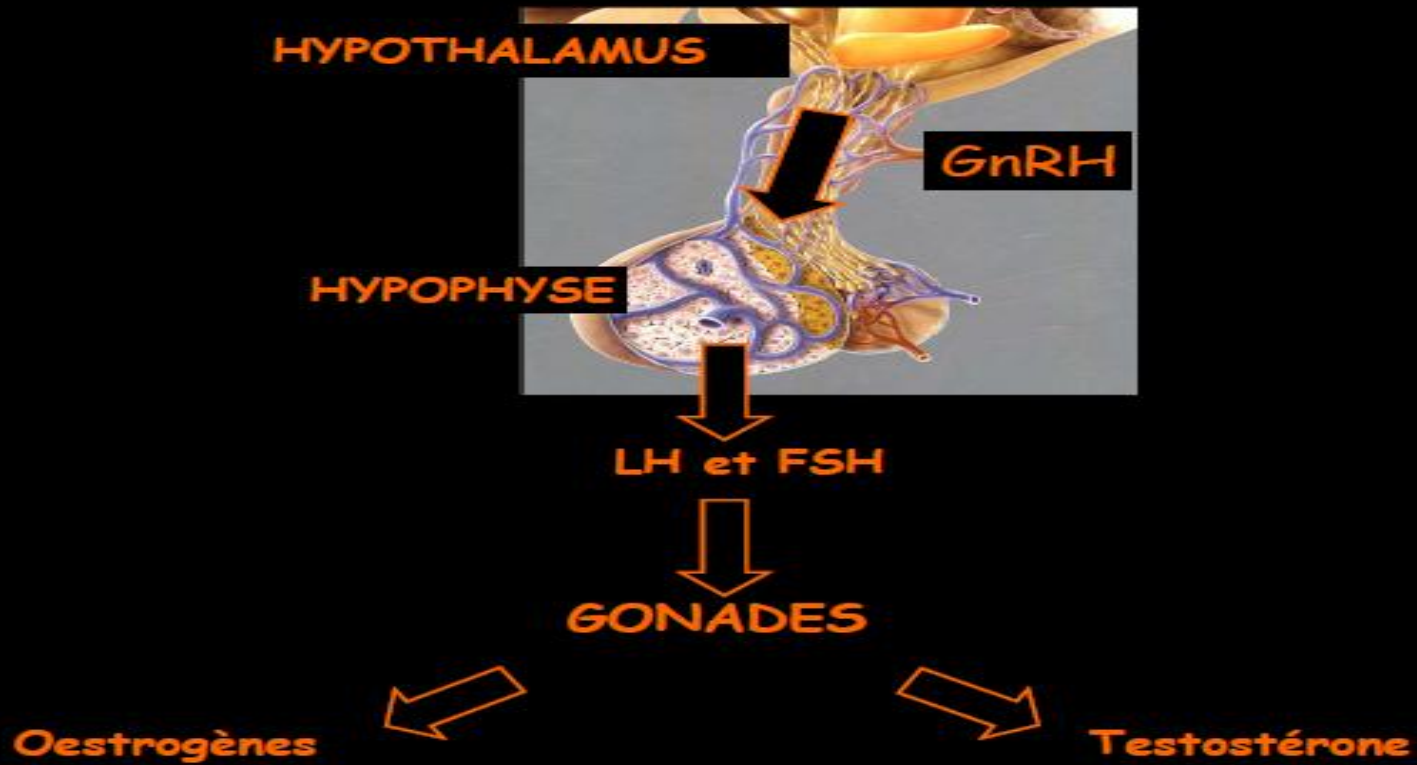


Utérus
Trompes
1/3 sup vagin

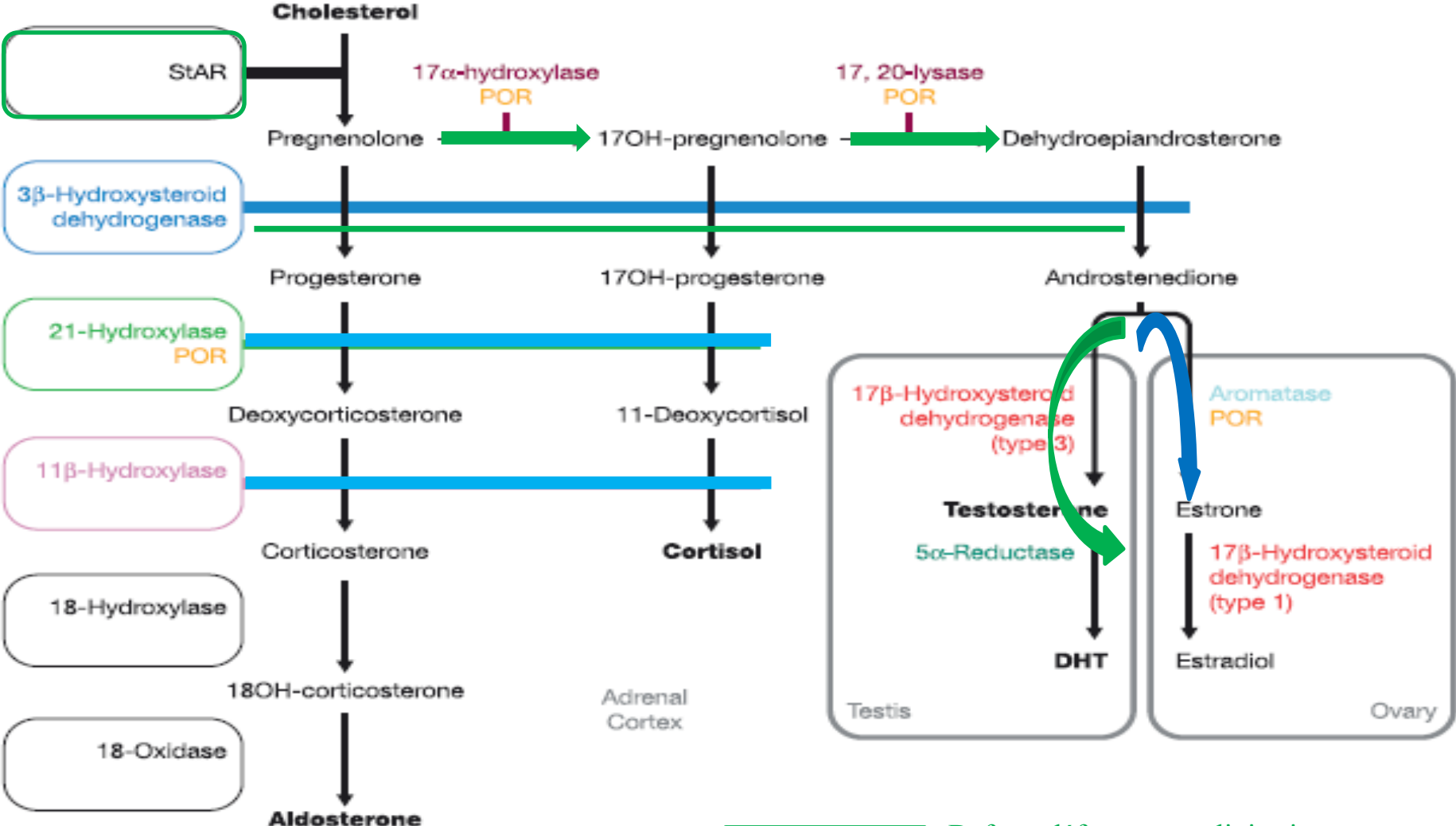
4^{ème} mois



Neurones à GnRH



Stéroidogénèse



█ Defects défauts masculinisation
█ Defects virilisation femelle

Aspect pratique



GARCON?



FILLE?

Que faire devant une suspicion d'anomalie des organes génitaux

Comment examiner un DSD: OGE

- Anamnèse +++
- ☐ Consanguinité : AR, anomalie de synthèse des stéroïdes
- Histoire familiale de **mort subite**, stérilité, **perte de sel**, Dsd
- 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 ?

Diagnostic du sexe devant des OGE mal différenciés

- Décrire:
 - ❖ Les bourrelets génitaux
 - ❖ Le tubercule génital
 - ❖ Orifice du sinus uro-génital
 - ❖ Gonades
 - ❖ Schémas + photos + mesures anthropométriques

Les bourrelets génitaux



- Lisses/Plissés
- symétriques/asymétriques
- fusionnés/non fusionnés , degre de fusion
- Périnée : longueur anus – fourchette post,

Le tubercule génital

- Aspect (droit/courbé, consistance) et degré de virilisation (Prader)



Scores cliniques : PRADER

Type 1: vulve normale avec hypertrophie clitoridienne

Type 2 : large vestibule en entonnoir s'ouvrant à la base du clitoris (sinus urogénital à 2 orifices séparés pour l'urètre et le vagin). Grandes lèvres séparées ou partiellement soudées.

type 3: clitoris volumineux à la base duquel s'ouvre l'orifice unique d'un sinus urogénital étroit dans lequel se jettent urètre et vagin. Grandes lèvres partiellement soudées.

Type 4 : aspect de garçon avec verge hypoplasique , orifice unique d'allure urétrale s'ouvrant à la face inférieure (hypospadias). Grandes lèvres soudées.

Type 5 : aspect de garçon cryptorchide. Le vagin s'abouche très haut dans l'urètre.

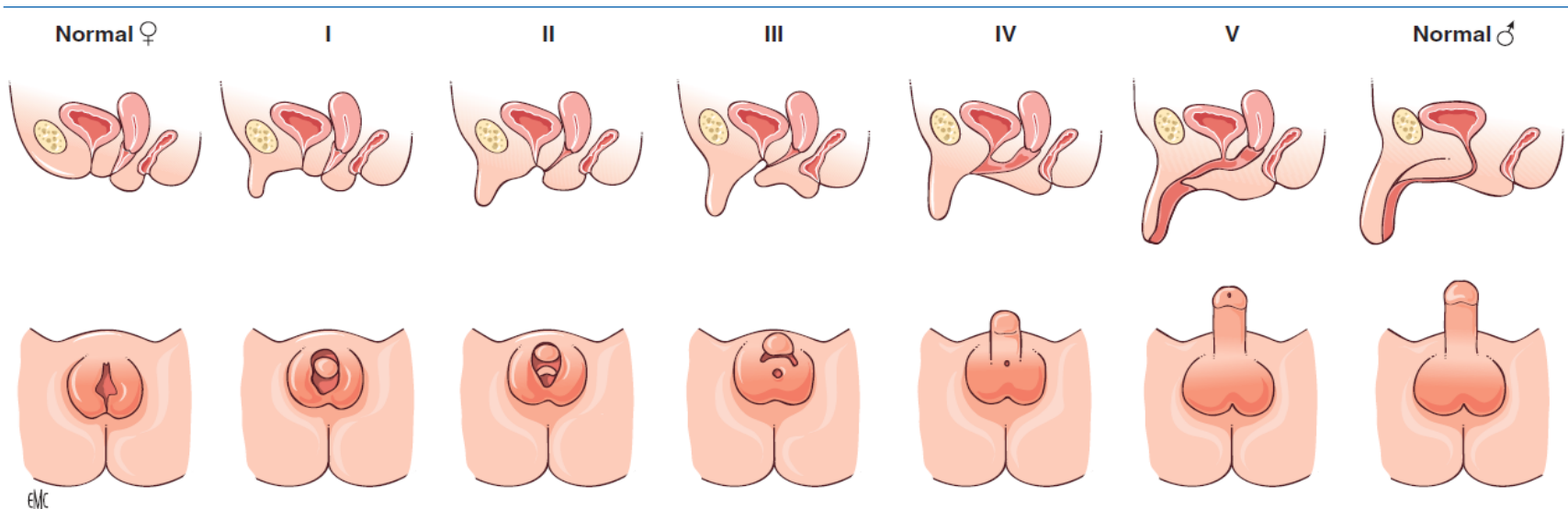
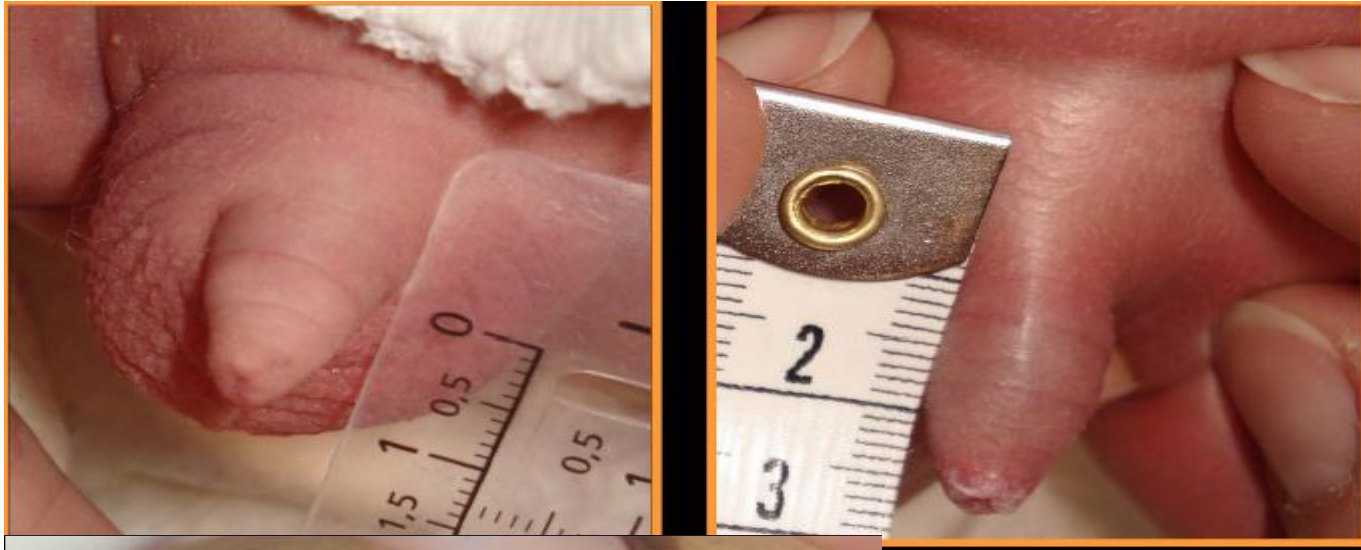


Figure 4. Stades de Prader : stades de virilisation de la fille.

Le tubercule génital

- Aspect (droit/courbé, consistance) et degré de virilisation (Prader)

- **Taille**



Micropénis si < 2 cm



Hypertrophie clitoridienne si $> 1,5$ cm

Tableau 2.4. Score de masculinisation externe [5].

3	Oui	Non	Normal			
2			Glandulaire			
				Scrotale	Scrotale	1,5
1			Pénien	Inguinale	Inguinale	1
				Abdominale	Abdominale	0,5
0	Non	Oui	Postérieur	Absente	Absente	0
	Fusion scrotale	Micropénis	Méat urétral	Gonade droite	Gonade gauche	

Tableau 2.5. Organes génitaux externes : les références anthropométriques [2].

Sexe	Population	Âge	Longueur verge moy. (cm) ± DS	Largeur verge moy. (cm) ± DS	Volume testiculaire moy. (ml)
M	États-Unis	30 SG	2,5 ± 0,4		
M	États-Unis	Terme	3,5 ± 0,4	1,1 ± 0,1	0,52 (médiane)
M	Japon	Terme–14 ans	2,9 ± 0,4–8,3 ± 0,8		
M	Australie	24–36 SG	2,27 + (0,16 SG)	1,07 ± 0,09	
M	Chine	Terme	3,1 ± 0,3	1,14 ± 0,07	
M	Inde	Terme	3,6 ± 0,4	1,13 ± 0,08	
M	États-Unis	Terme	3,4 ± 0,3		0,95–1,2
M	Europe	10 ans	6,4 ± 0,4		16,5–18,2
M	Europe	Adulte	13,3 ± 1,6		
Sexe	Population	Âge	Longueur clitoris moy. (mm) ± DS	Largeur clitoris moy. (mm) ± DS	Longueur périnée moy. (mm) ± DS
F	États-Unis	Terme	4,0 ± 1,24	3,32 ± 0,78	
F	États-Unis	Adulte	15,4 ± 4,3		
F	États-Unis	Adulte	19,1 ± 8,7	5,5 ± 1,7	31,3 ± 8,5
F	Israël	30–41 SG	5 ^e –95 ^e p./SG et PN		

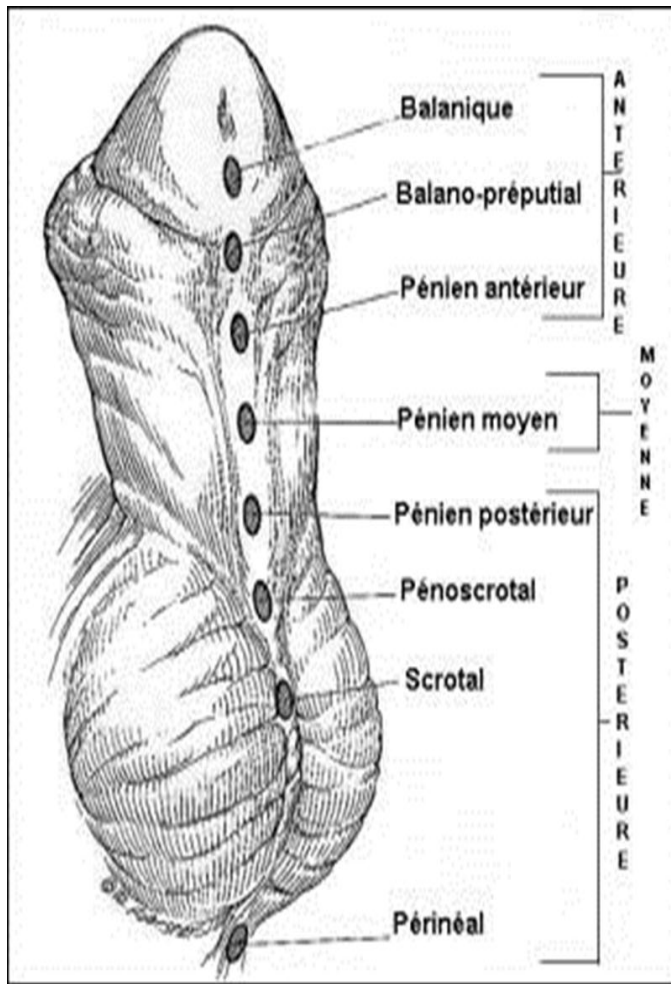
SG : semaine de grossesse; PN : poids de naissance.

Les orifices du sinus uro-génital

- Nombre
- Topographie
- 2 : urètre et vagin
- 1 : urètre ou sinus urogénital
- Épispadias ou Hypospadias



Les orifices du sinus uro-génital



- Nombre
- Topographie
- Hypospadias (méat urinaire)

Les gonades

- Palpation des gonades dans les bourrelets génitaux
- - localisation
- - symétriques/asymétriques
- Dans les bourrelets génitaux et dans la région inguinale
- Palpables = tissu testiculaire
- (testicule, ovotestis)



Examiner un DSD: ex. général

☐ Rechercher signes associés:

- ☐ RCIU (46 XY DDS)
- Dymorphie Turner. Si + évoque mosaïque X0/XY
- Malformations associées, éléments dysmorphies
- ☐ « 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)

Tableau 2.4. Score de masculinisation externe [5].

3	Oui	Non	Normal			
2			Glandulaire			
				Scrotale	Scrotale	1,5
1			Pénien	Inguinale	Inguinale	1
				Abdominale	Abdominale	0,5
0	Non	Oui	Postérieur	Absente	Absente	0
	Fusion scrotale	Micropénis	Méat urétral	Gonade droite	Gonade gauche	

Score normal= 12

si inférieur a 11: examens complémentaires

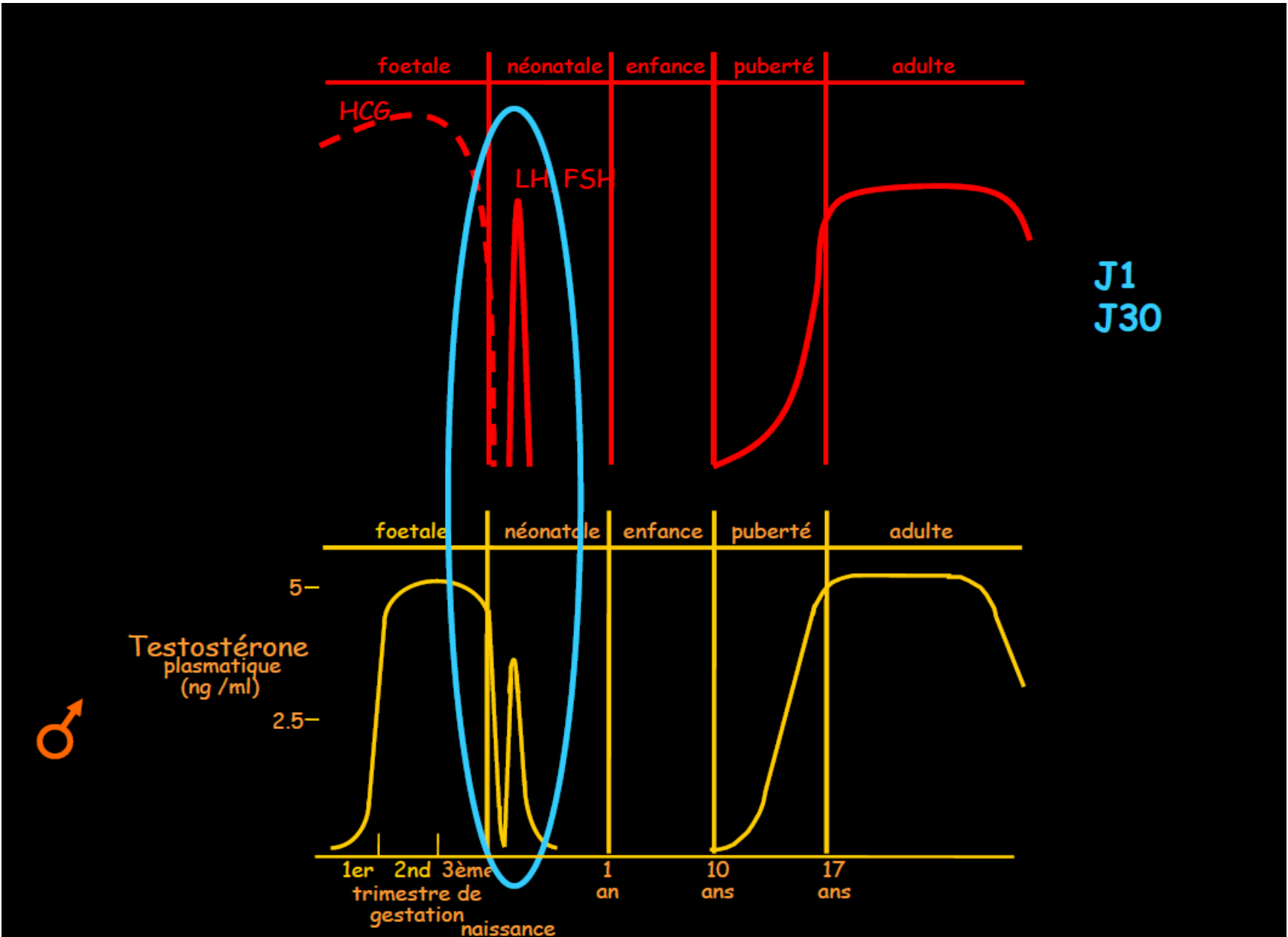
Tableau 2.5. Organes génitaux externes : les références anthropométriques [2].

Sexe	Population	Âge	Longueur verge moy. (cm) ± DS	Largeur verge moy. (cm) ± DS	Volume testiculaire moy. (ml)
M	États-Unis	30 SG	2,5 ± 0,4		
M	États-Unis	Terme	3,5 ± 0,4	1,1 ± 0,1	0,52 (médiane)
M	Japon	Terme–14 ans	2,9 ± 0,4–8,3 ± 0,8		
M	Australie	24–36 SG	2,27 + (0,16 SG)	1,07 ± 0,09	
M	Chine	Terme	3,1 ± 0,3	1,14 ± 0,07	
M	Inde	Terme	3,6 ± 0,4	1,13 ± 0,08	
M	États-Unis	Terme	3,4 ± 0,3		0,95–1,2
M	Europe	10 ans	6,4 ± 0,4		16,5–18,2
M	Europe	Adulte	13,3 ± 1,6		
Sexe	Population	Âge	Longueur clitoris moy. (mm) ± DS	Largeur clitoris moy. (mm) ± DS	Longueur périnée moy. (mm) ± DS
F	États-Unis	Terme	4,0 ± 1,24	3,32 ± 0,78	
F	États-Unis	Adulte	15,4 ± 4,3		
F	États-Unis	Adulte	19,1 ± 8,7	5,5 ± 1,7	31,3 ± 8,5
F	Israël	30–41 SG	5 ^e –95 ^e p./SG et PN		

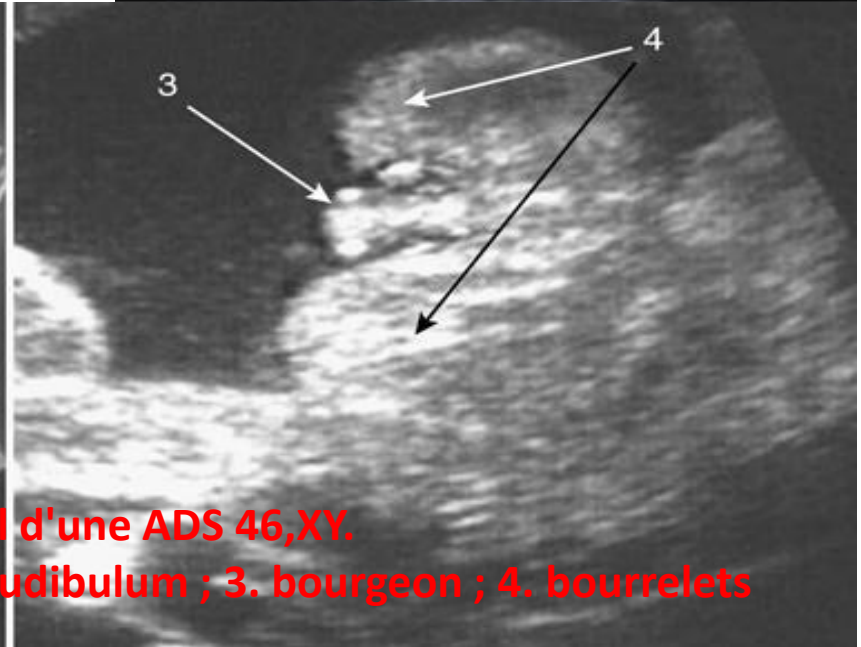
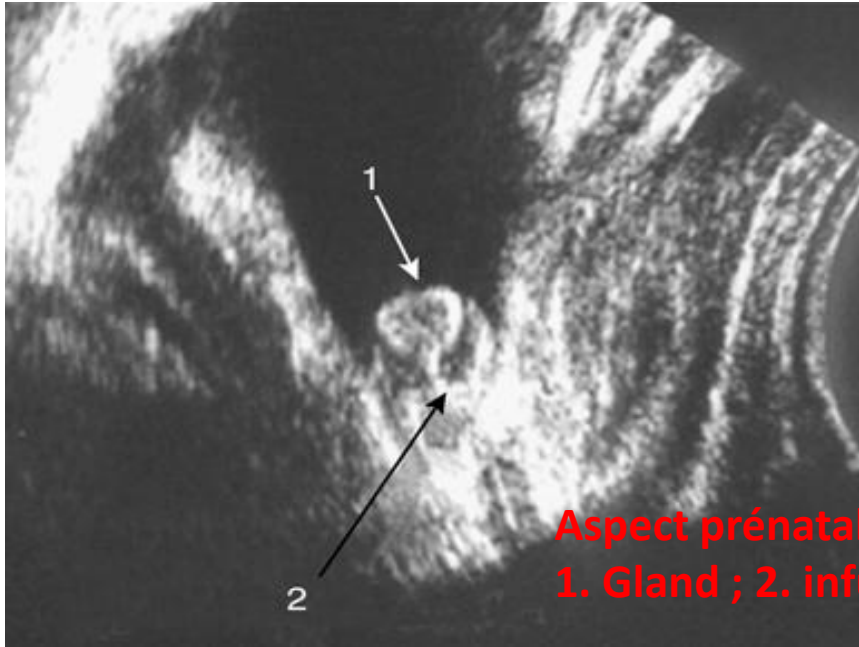
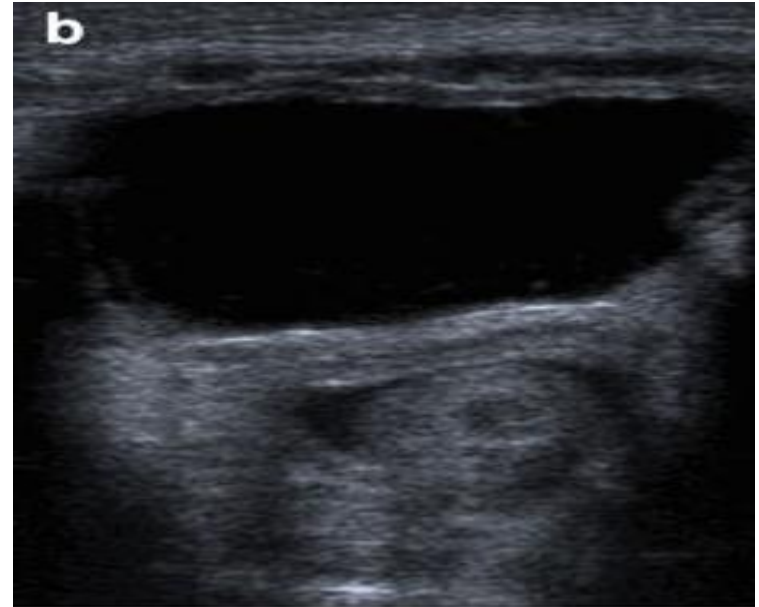
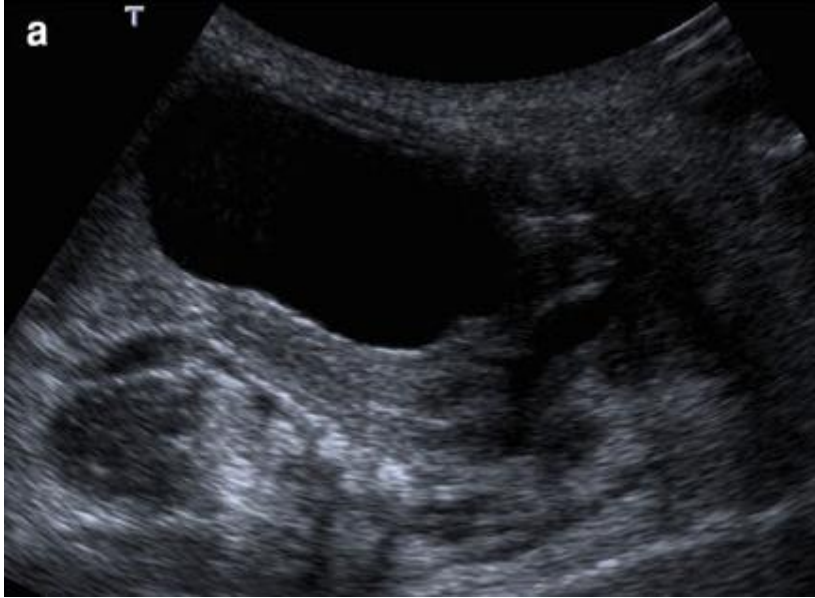
SG : semaine de grossesse; PN : poids de naissance.

Examen complémentaires

- 1^{er} jour :
 - Génétiques FISH de sonde X;Y (fluorescence in situ hybride): sexe chromosomique en 24 h
 - Ionogramme ; glycémie : quotidien surveillance insuf surrénalienne
 - Echographie scanner IRM :utérus ,ovaires ,malformations associées
- **Après 2 jours:**
 - 17OH progestérone : INDISPENSABLE ;11desoxycortisterone
 - Testostérone ;
 - hormone anti mullerienne avt 36h >200pmol/l: bonne différenciation testicule
(puis 15j-3-4 mois intense activité gonadotrope)
 - FSH, LH a 15 J cortisol , ACTH
 - rénine, aldostérone
 - Protéinurie
 - Rétinographie ; cysto-uretroscopie, laparoscopie
 - Test au synacthene, test LHRH



Radiologie



Aspect prénatal d'une ADS 46,XY.

1. Gland ; 2. infudibulum ; 3. bourgeon ; 4. bourrelets

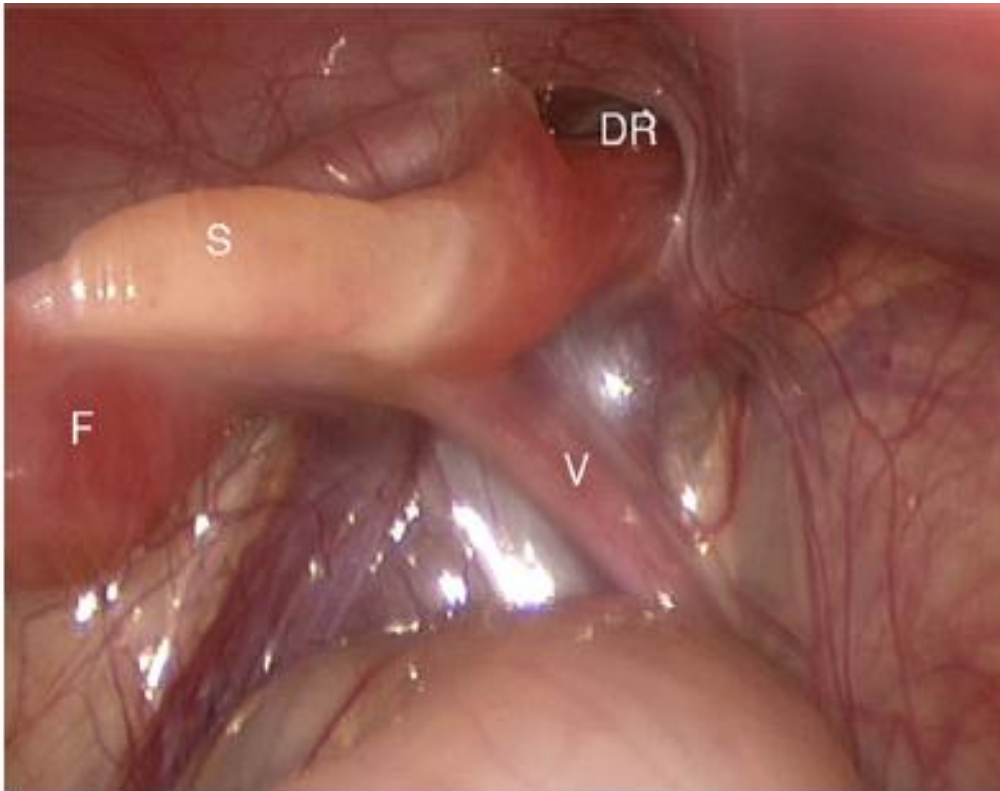


Figure 5 Complete gonadal dysgenesis (46,XY sex reversal) – laparoscopy reveals streak gonad (S) with both an associated Fallopian tube (F) and vas (V) emerging from an open deep ring (DR).

Proposed diagnostic scheme for patients with suspected DSD

Phenotype
(micropenis, enlarged clitoris, primary amenorrhea, etc.)

Urgent
Metabolic and endocrine tests
(electrolytes, 17-OH progesterone, cortisol)

Clinical exome sequencaing
for genetic diagnosis

+ karyotype
+/- SNP microarray

Genetic diagnosis

Metabolic, endocrine, and imaging studies to confirm functional effect of mutation

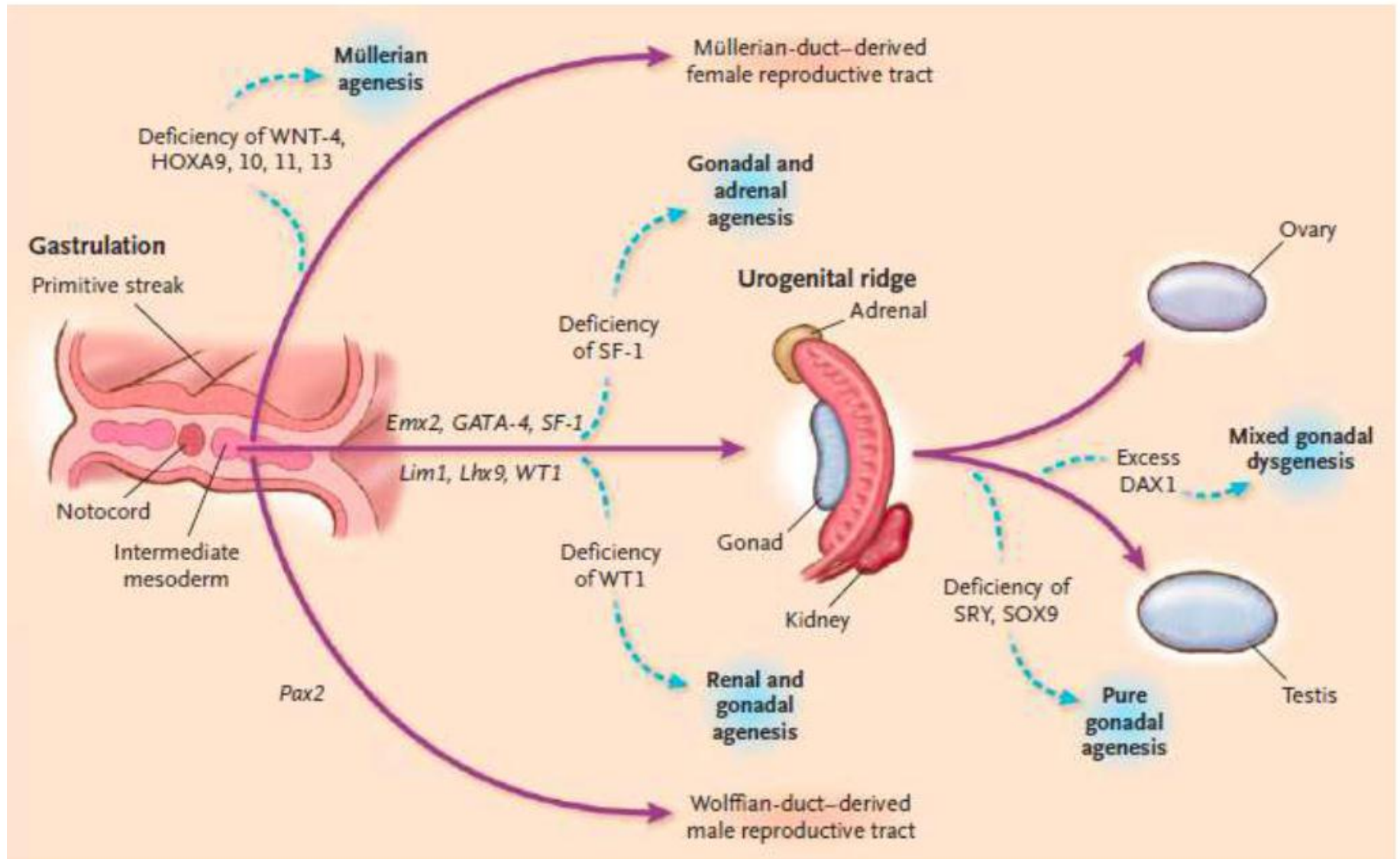
Endocrinology

Genetics

Time



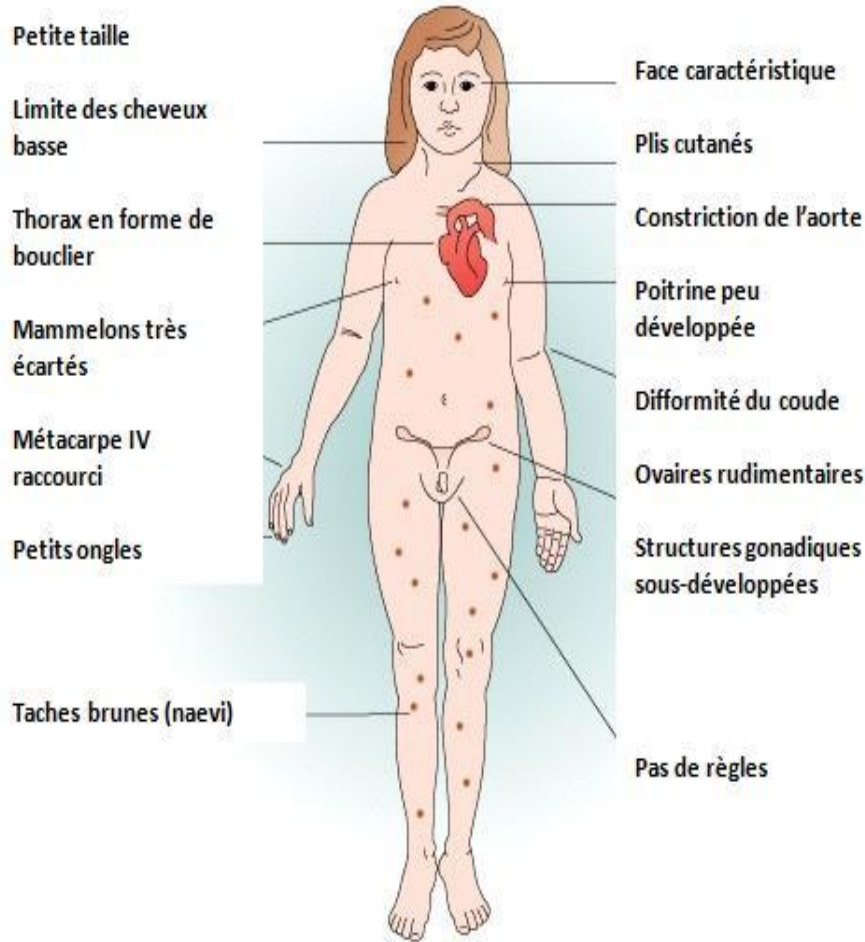
Pathologies de la détermination sexuelle



« Sex chromosome » DDS	46XY DDS	46XX DDS
<p>47 XXY (<i>Klinefelter</i>)</p> <p>45X (<i>Turner</i>)</p> <p>45X/46XY (<i>dysgénésie gonadique mixte</i>)*</p>	<p>Anomalies du développement testiculaire</p> <p>Dysgénésie gonadique</p> <p>Ovotestis DDS</p> <p>Régression testiculaire</p>	<p>Anomalies du développement ovarien</p> <p>Dysgénésie gonadique</p> <p>Ovotestis DDS</p> <p>Testis DDS (<i>mâle XX</i>)</p>
<p>46XX/46XY (<i>chimère</i>)</p>	<p>Anomalie de la synthèse ou de l'action des androgènes</p> <p>Anomalie de la synthèse des androgènes</p> <p>Anomalie de la réceptivité aux androgènes*</p>	<p>Excès d'androgènes</p> <ul style="list-style-type: none"> – fœtal (HCS)* – fœtoplacentaire – maternel
	<p>Autres</p> <p>Associations syndromiques</p> <p>Persistence des dérivés mullériens</p> <p>Syndrome testis évanescent</p> <p>Hypospadias isolé (<i>CXorf6</i>)</p> <p>Hypogonadisme hypogonadotrope</p> <p>Cryptorchidie (<i>INSL3, GREAT</i>)</p> <p>Environnement</p>	<p>Autres</p> <p>Associations syndromiques</p> <p>Agénésie mullérienne (<i>MURCS</i>)</p> <p>Anomalies utérines</p> <p>Atrésie vaginales (<i>McKusick-Kaufman</i>)</p> <p>Fusions labiales</p>

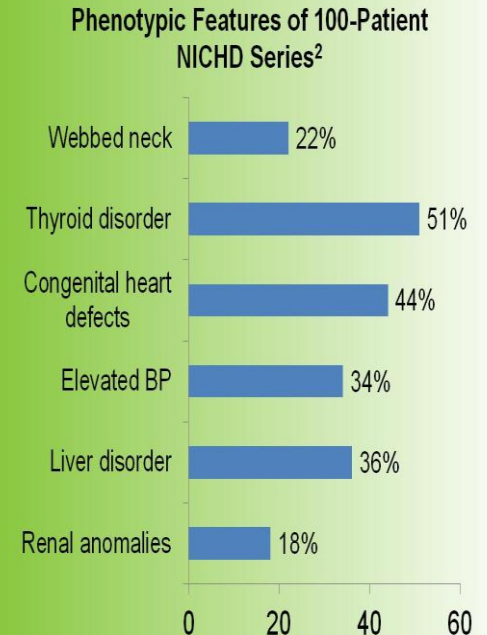
Syndrome Turner

45X 45X/46XX 45X/46XY 45X/47XXX



Phenotypic Features in Turner Syndrome

- Short stature and premature ovarian failure affect nearly all girls¹
- Frequency of other phenotypic features is highly variable²



1. Bondy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:10-25.

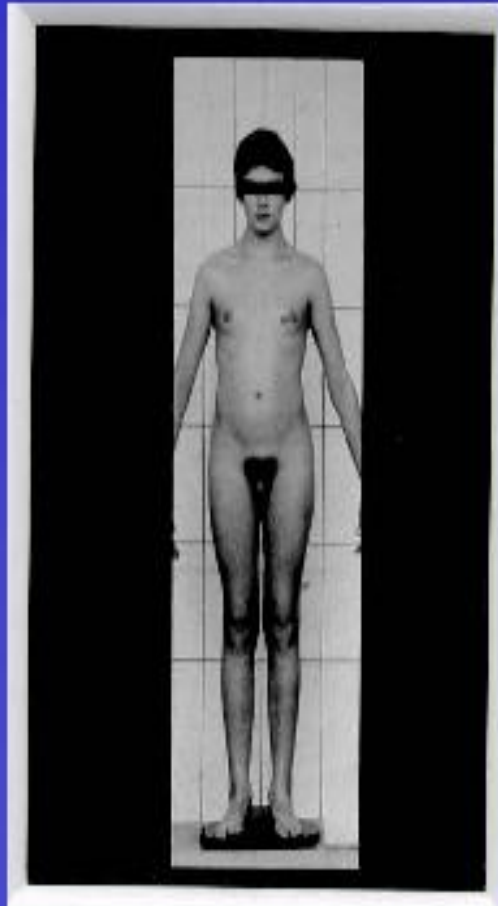
2. McCarthy and Bondy. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2008;3:771-775.

BP = blood pressure.

PREVALENCE : 1/5000 soit 1/2500 nnes filles

Sd klinefelter

Syndrome de Klinefelter



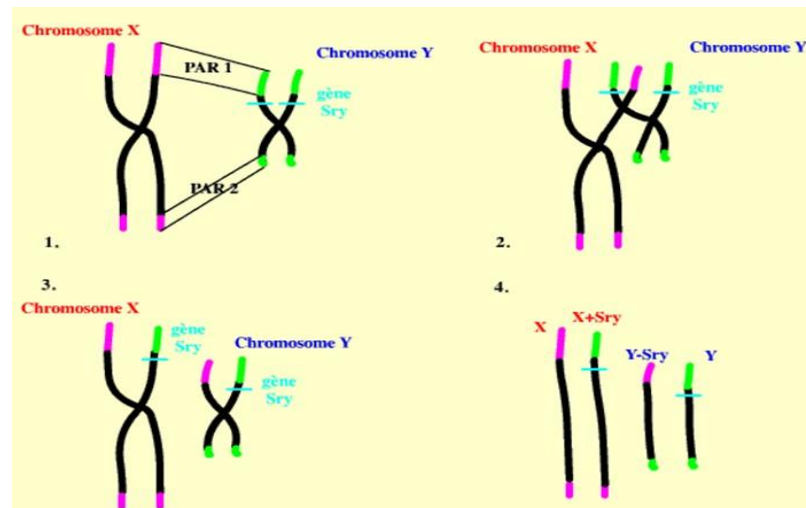
- Testicules de petit volume
- Atrophie tubulaire
- Gynécomastie
- Grande Taille
- Grande envergure
- Rapport SS/ SI diminué
- Difficultés Scolaires
- FSH ↗ et LH ↗, testo svt basse
- 47, XXY

Freq : 1/500 nouveaux nés de sexe masculin La fréquence augmente avec l'âge maternel.

« Sex chromosome » DDS	46XY DDS	46XX DDS
<p>47 XXY (<i>Klinefelter</i>)</p> <p>45X (<i>Turner</i>)</p> <p>45X/46XY (<i>dysgénésie gonadique mixte</i>)*</p>	<p>Anomalies du développement testiculaire</p> <p>Dysgénésie gonadique</p> <p>Ovotestis DDS</p> <p>Régression testiculaire</p>	<p>Anomalies du développement ovarien</p> <p>Dysgénésie gonadique</p> <p>Ovotestis DDS</p> <p>Testis DDS (<i>mâle XX</i>)</p>
<p>46XX/46XY (<i>chimère</i>)</p>	<p>Anomalie de la synthèse ou de l'action des androgènes</p> <p>Anomalie de la synthèse des androgènes</p> <p>Anomalie de la réceptivité aux androgènes*</p>	<p>Excès d'androgènes</p> <ul style="list-style-type: none"> – fœtal (HCS)* – fœtoplacentaire – maternel
	<p>Autres</p> <p>Associations syndromiques</p> <p>Persistance des dérivés mullériens</p> <p>Syndrome testis évanescent</p> <p>Hypospadias isolé (<i>CXorf6</i>)</p> <p>Hypogonadisme hypogonadotrope</p> <p>Cryptorchidie (<i>INSL3, GREAT</i>)</p> <p>Environnement</p>	<p>Autres</p> <p>Associations syndromiques</p> <p>Agénésie mullérienne (<i>MURCS</i>)</p> <p>Anomalies utérines</p> <p>Atrésie vaginales (<i>McKusick-Kaufman</i>)</p> <p>Fusions labiales</p>

anomalies de détermination gonadique

- 46xx testicular DSD:
- surexpression des gènes détermination testiculaires ou sous expression genes ovarien
- SRY positive 46xy testicular DSD : 80% due translocation gène sry de y sur x
- différenciation testiculaire incomplète
- un phénotype génital mâle normal ou des anomalies modérées des OGE comme un hypospadias
- distal ou moyen.
- phénotype male normal ; male avec ambiguïté génitale; vrai hermaphrodites
- À l'âge adulte, Testicule normal , spermatogenèse sévèrement altérée.
- SRY négative 46 testicular DSD: 20% cause inconnue mutation lors différenciation gène???
- Hypo masculinisation sévère , asymétrie OGE



sujets 46XX testicular DDS

Cases	Body height (cm)	Age at presentation, development of secondary sex (year)	Volume of teste (ml)	Stretched penile length (cm)	Testosterone (nmol/L)	Free testosterone (pmol/L)	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	Estradiol (pmol/L)	Prolactin (mIU/L)
1	165	12	6	9	6.8	27.7	35.5	13.8	112	201
2	162	15	3	8	5.4	15.2	29.2	12.9	70	158
3	164	14	4	8.5	8.9	29.4	45.9	25.1	98	78
4	167	11	9	11	8.4	28.1	33.7	22.3	107	232
5	165	12	7	10	7.0	20.5	31.4	19.6	81	167
Normal ranges	≥169	12-14	12-20	8-18	9.4-37.0	30.9-147.6	1-7	2-10	0-250	0-400

Qiu-Yue Wu: Clinical, molecular and cytogenetic analysis of 46, XX testicular disorder of sex development with SRY-positive :BMC Urology 2014

Dysgénésie ovarienne

- **Wnt4**: : Mutation chez Femmes : Syndrome proche du MRKH ,Absence de dérivés du canal de Müller (Vagin et Utérus) + Hyperandrogénie
- **R-Spondin1** :Hyperkératose palmoplantaire et carcinomes cutanés
- **FOXL2** : blepharophimosis,ptosis, épicanthus + insuf ovarienne précoce



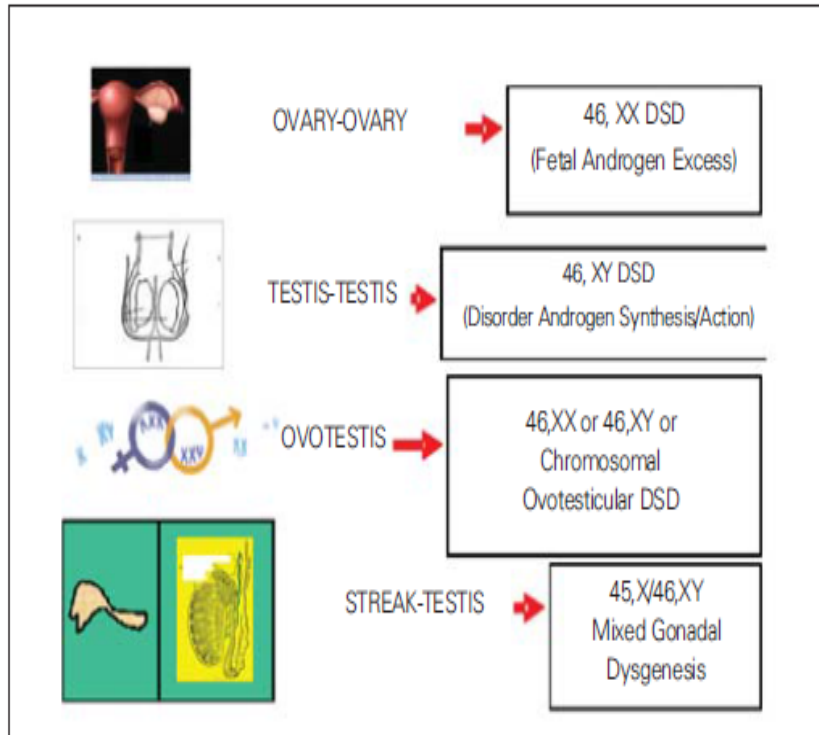


Figure 3a. Gonadal and chromosomal characteristics of DSD
 DSD: disorders of sexual development

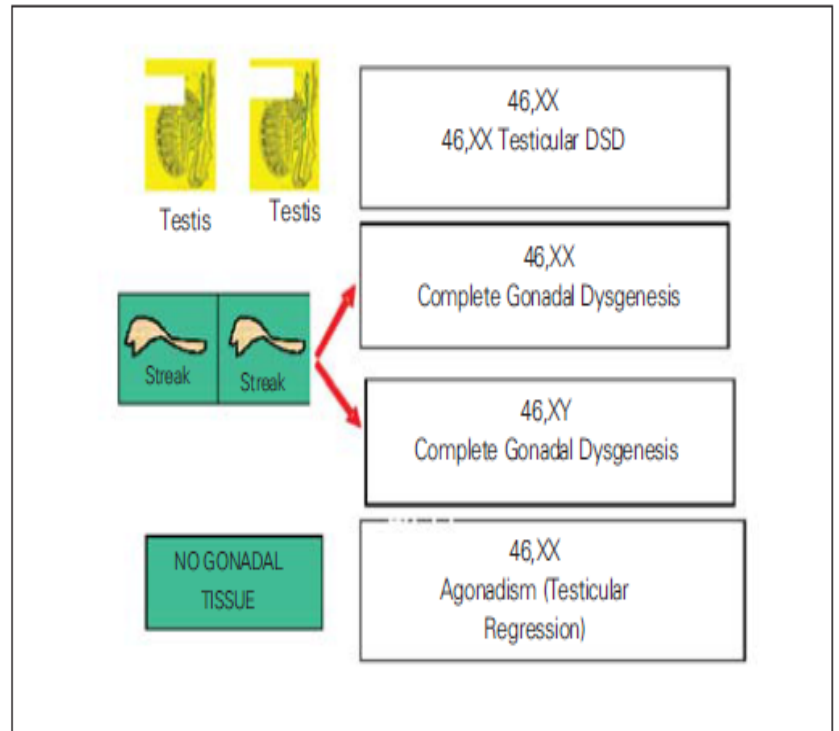


Figure 3b. Gonadal and chromosomal characteristics of DSD
 DSD: disorders of sexual development

« Sex chromosome » DDS	46XY DDS	46XX DDS
<p>47 XXY (<i>Klinefelter</i>)</p> <p>45X (<i>Turner</i>)</p> <p>45X/46XY (<i>dysgénésie gonadique mixte</i>)*</p>	<p>Anomalies du développement testiculaire</p> <p>Dysgénésie gonadique</p> <p>Ovotestis DDS</p> <p>Régression testiculaire</p>	<p>Anomalies du développement ovarien</p> <p>Dysgénésie gonadique</p> <p>Ovotestis DDS</p> <p>Testis DDS (<i>mâle XX</i>)</p>
<p>46XX/46XY (<i>chimère</i>)</p>	<p>Anomalie de la synthèse ou de l'action des androgènes</p> <p>Anomalie de la synthèse des androgènes</p> <p>Anomalie de la réceptivité aux androgènes*</p>	<p>Excès d'androgènes</p> <ul style="list-style-type: none"> – fœtal (HCS)* – fœtoplacentaire – maternel
	<p>Autres</p> <p>Associations syndromiques</p> <p>Persistance des dérivés mullériens</p> <p>Syndrome testis évanescent</p> <p>Hypospadias isolé (<i>CXorf6</i>)</p> <p>Hypogonadisme hypogonadotrope</p> <p>Cryptorchidie (<i>INSL3, GREAT</i>)</p> <p>Environnement</p>	<p>Autres</p> <p>Associations syndromiques</p> <p>Agénésie mullérienne (<i>MURCS</i>)</p> <p>Anomalies utérines</p> <p>Atrésie vaginales (<i>McKusick-Kaufman</i>)</p> <p>Fusions labiales</p>

Hyperandrogénie

3

ACTH (+)

Cholestérol

Prègnènone

17OH Prèg.

DHA

Progestérone

17OH Prog.

D 4A

21 Hydroxylase

DOC

11 désoxycortisol

Aldostérone

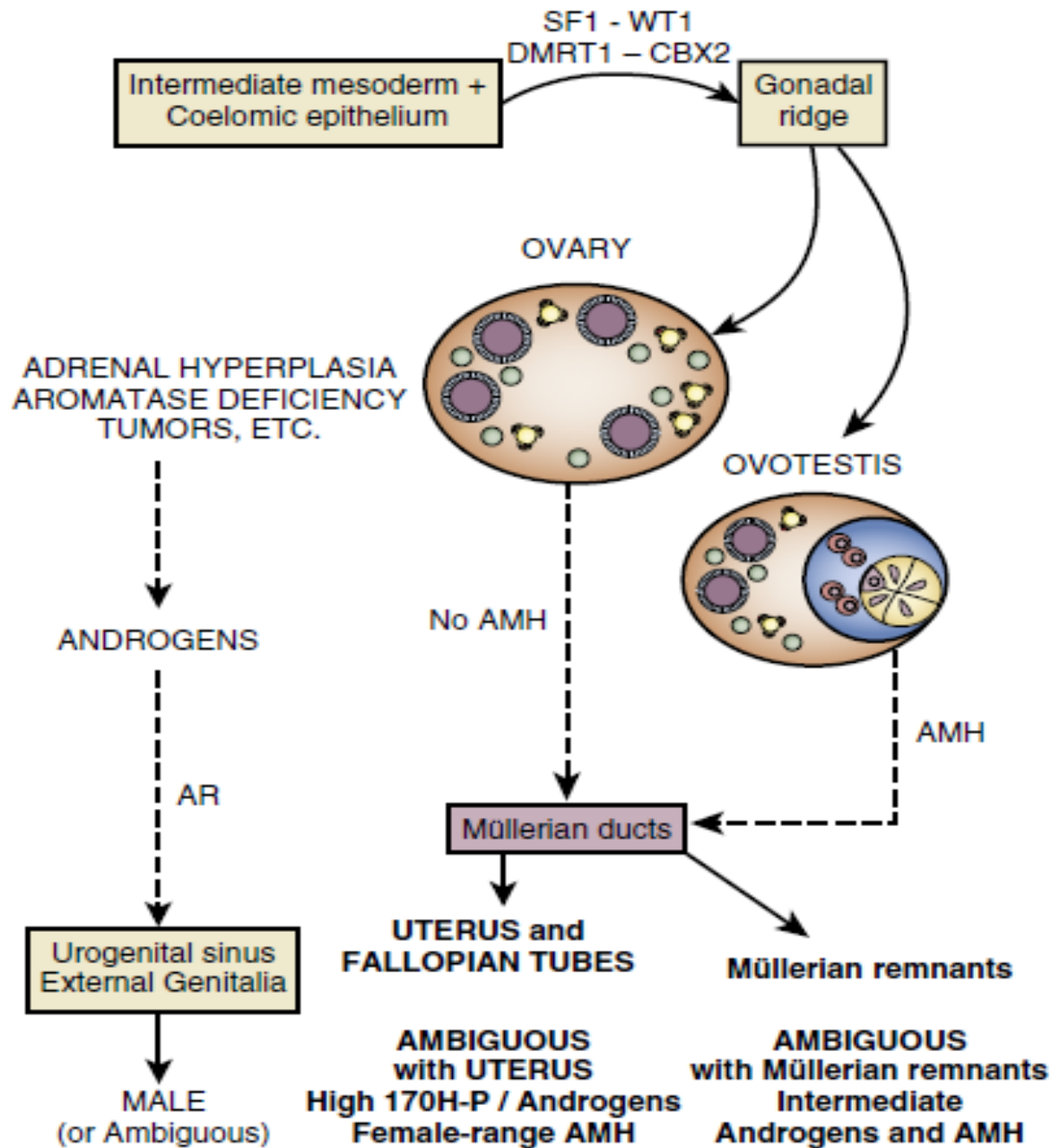
Cortisol

Testostérone

Hyperandrogénie

(+)

**46,XX DSD:
ANDROGEN EXCESS**



hyperandrogénie

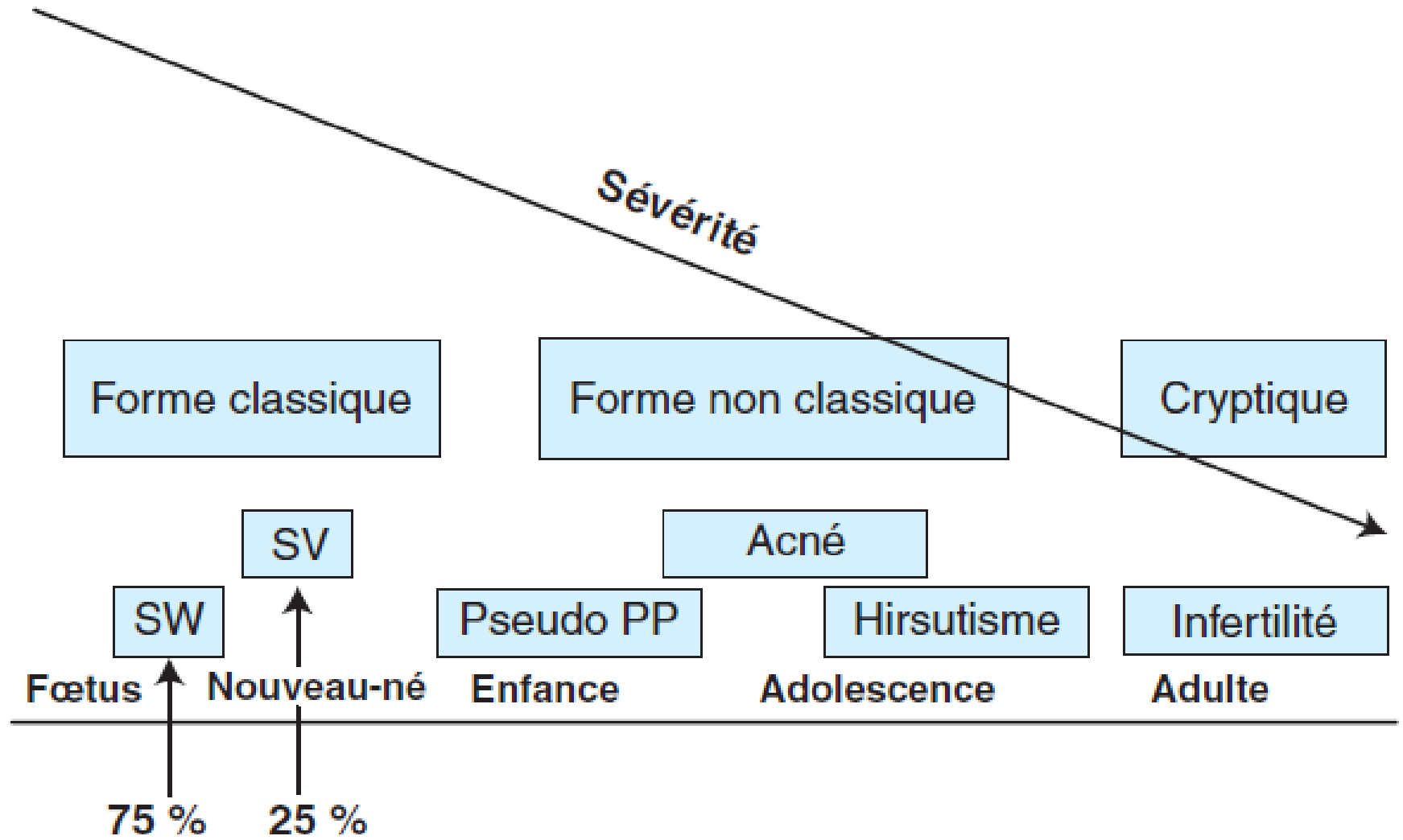
- hyper androgénie peut être d'origine :
 - ❖ Fœtale : hyperplasie congénitale des surrénales
 - ❖ fœto-placentaire : déficit aromatase (androgènes en œstrogènes)
 - ❖ ou maternelle : tumeur ovarienne, surrénalienne ou exogène: progestatifs ,androgènes
- les gonades sont des ovaires normaux,
- les OGI sont parfaitement féminins,
- les OGE sont masculinisés.
- Le choix d'assignation est le sexe féminin



Déficit en 21 hydroxylase

- Hyperplasie des surrénales
- 90% des déficits enzymatiques surrénaliens
- Mutations du gène SYP21 située en P21,3 chr 6
- AR
- 1/14000 naissance 1/120 hétérozygote
- 17OH progestérone >300nmol/l
- Testostérone élevée ++++,

Hyperplasie congénitale des surrénales



Données cliniques et contribution du dépistage néonatal au diagnostic précoce chez 54 nouveau-nés prématurés présentant une hyperplasie congénitale des surrénales avérée entre 1995 et 2011.

<i>Phénotype d'HSC</i>	<i>n (%)</i>
Forme classique avec perte de sel	36 (66,7 %)
Forme classique virilisante pure	11 (20,4 %)
Forme non classique	7 (13 %)
<i>Signes cliniques</i>	37 (74 %)
Anomalies génitales	24 (44,4 %)
Perte de sel	17 (31,5 %)
<i>Symptômes sévères</i>	11 (20,4 %)
<i>Contribution au dépistage</i>	
Utile	17 (31,5 %)
Garçon/Fille	13 (24 %)/4 (7,4 %)
Forme classique avec perte de sel, [garçon ; fille]	11 (20,3 %), [10 ; 1]
Forme classique virilisante pure, [garçon ; fille]	6 (11,1 %), [3 ; 3]
Terme < 28 SA	0
28 < terme ≤ 32 SA	2 (22,2 %)
32 < terme ≤ 34 SA	1 (14,4 %)
Terme > 34 SA	15 (42,9 %)
Non utile	37 (68,5 %)
Antécédent familial ou dépistage prénatal	5 (9,3 %)
Diagnostic Clinique avant résultats du dépistage	24 (44,4 %)
Forme non classique	7 (13 %)
Faux négatif	3 (5,5 %)
<i>Contexte au diagnostic</i>	
Patient à domicile	12 (22,2 %)
Patient hospitalisé	40 (74,1 %)

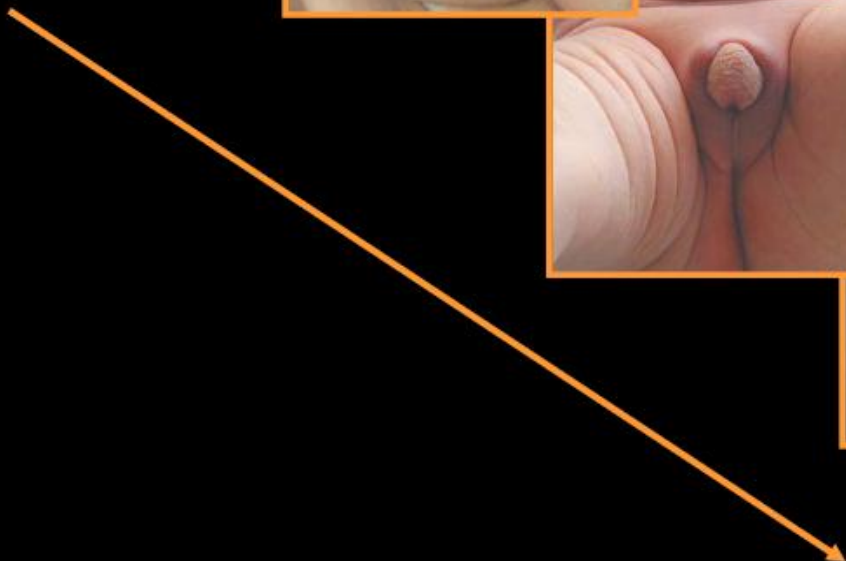
Hyperandrogénie Chez la fille

3



Stade I

Stade V



Scores cliniques : PRADER

Type 1: vulve normale avec hypertrophie clitoridienne

Type 2 : large vestibule en entonnoir s'ouvrant à la base du clitoris (sinus urogénital à 2 orifices séparés pour l'urètre et le vagin). Grandes lèvres séparées ou partiellement soudées.

type 3: clitoris volumineux à la base duquel s'ouvre l'orifice unique d'un sinus urogénital étroit dans lequel se jettent urètre et vagin. Grandes lèvres partiellement soudées.

Type 4 : aspect de garçon avec verge hypoplasique , orifice unique d'allure urétrale s'ouvrant à la face inférieure (hypospadias). Grandes lèvres soudées.

Type 5 : aspect de garçon cryptorchide. Le vagin s'abouche très haut dans l'urètre.

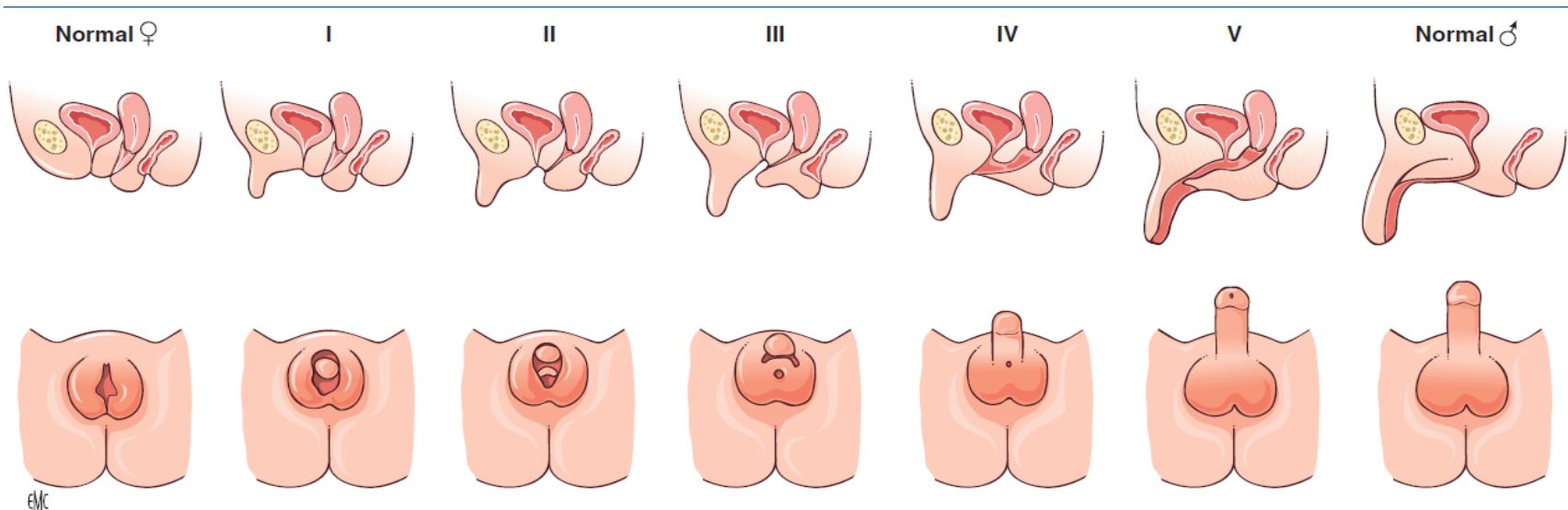
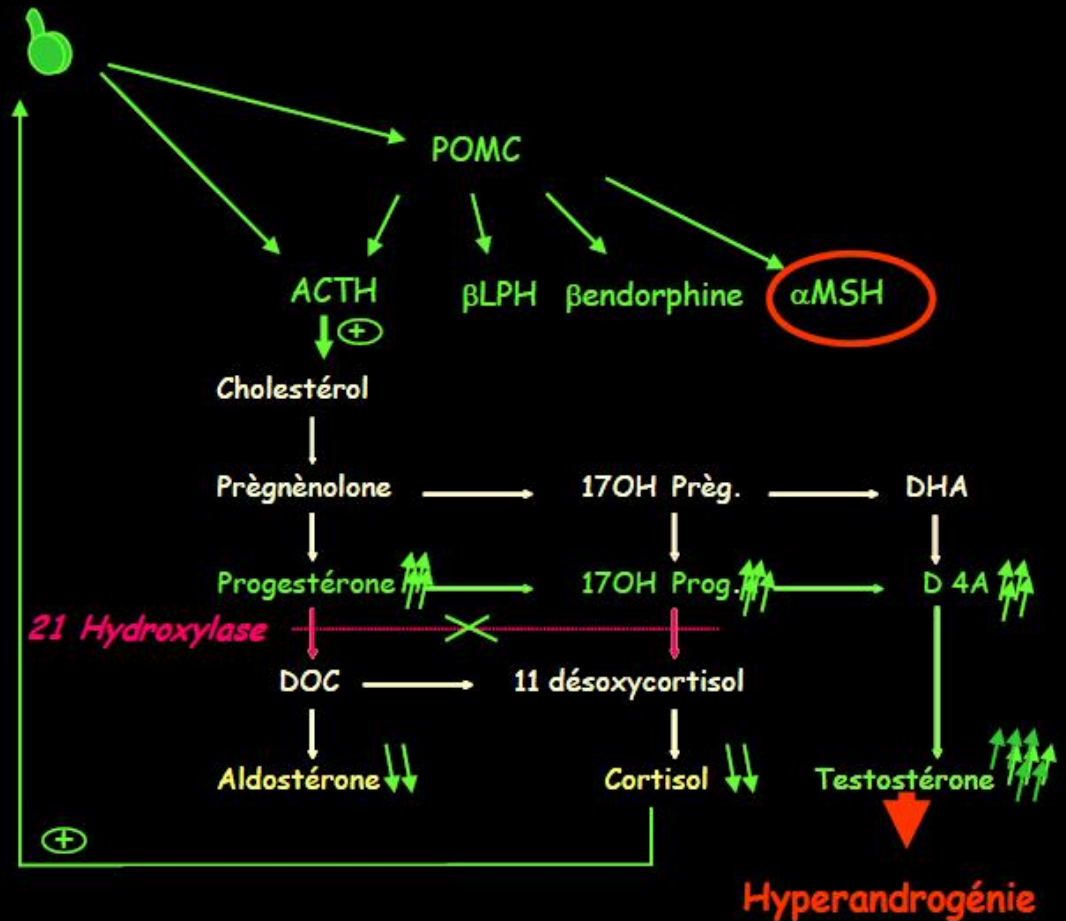


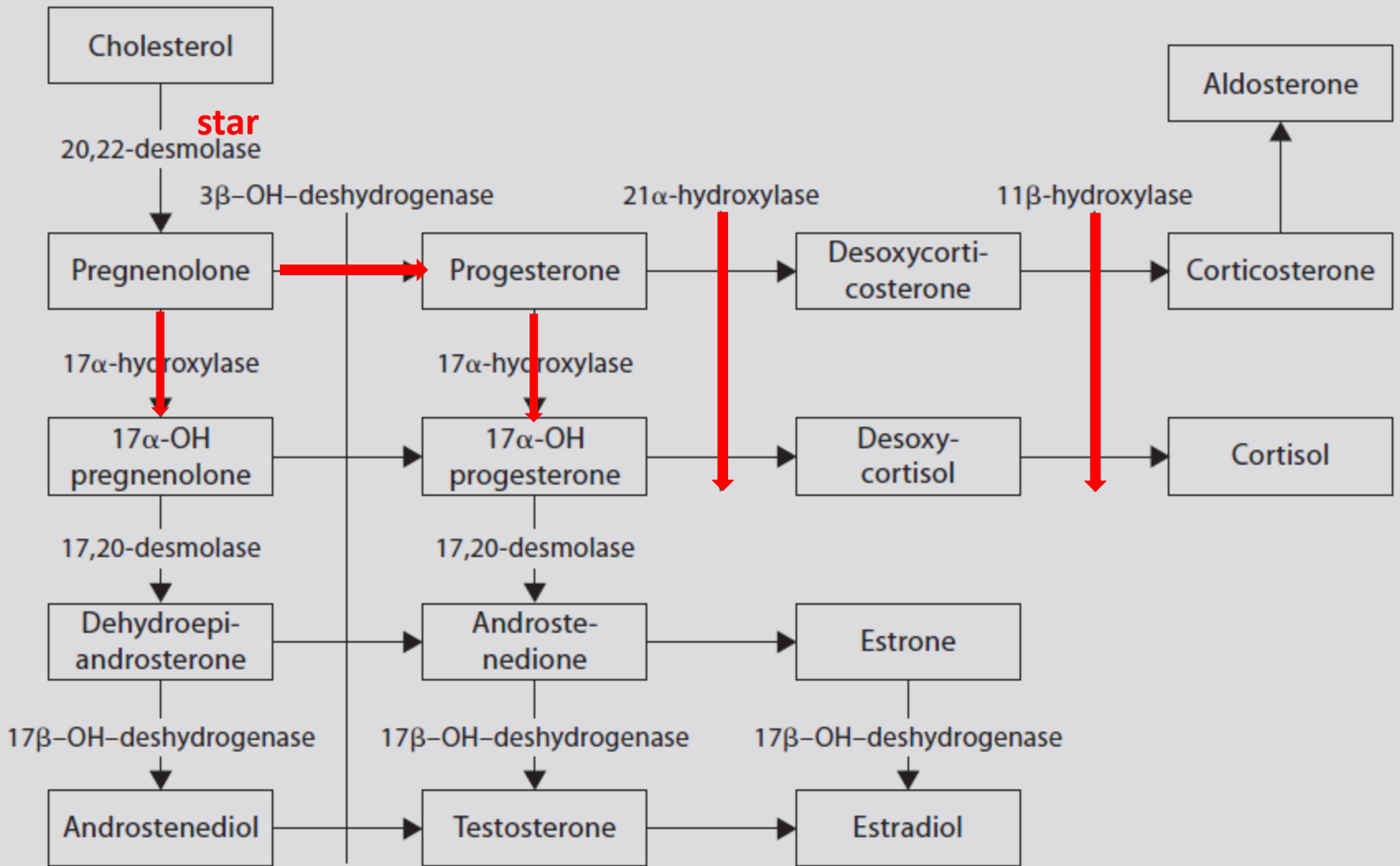
Figure 4. Stades de Prader : stades de virilisation de la fille.

Hyperandrogénie chez le garçon

3



Hyperpigmentation des bourses



Principaux "blocs" enzymatiques

Tableau I. Données cliniques et biologiques permettant le diagnostic étiologique des différents déficits enzymatiques surrénaliens.

Déficit enzymatique	Ambiguïté sexuelle		Signes cliniques		Signes biologiques (concentrations plasmatiques)					
	Fille (PHF)	Garçon (PHM)	Perte de sel	Hypertension	OHP	Δ^4	DHA	T	Aldo	Rénine
Formes classiques										
21-OH avec perte de sel	oui	non	oui	non	↑↑↑↑	↑↑	N ou ↑	↑	↘	↑↑
21-OH virilisante pure	oui	non	non	non	↑↑↑	↑↑	N ou ↑	↑	N	±↑
11 β -OH ‡	oui	non	non	oui	N ou ↑	↑↑↑	↑	↘	↘↘	↘↘
3 β -HSD	±	oui	oui	non	↑	±↑	↑↑↑↑	↑↘*	↘↘↘	↘↘↘
17 α -OH	non	oui	non	oui	↘↘↘	↘↘↘	↘↘↘	↘↘↘	↘↘↘	↘↘↘
HCS lipoïde	non	oui	oui	non	~0	~0	~0	~0	~0	↑↑↑↑

‡ : le marqueur de ce déficit est l'augmentation du 11-désoxycortisol (composée S) ; 21-OH : 21-hydroxylase ; 11 β -OH : 11 β -hydroxylase ; 3 β -HSD : 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase ; 17 α -OH : 17 α -hydroxylase ; HCS lipoïde : hyperplasie lipoïde ; OHP : 17 α -hydroxyprogestérone ; Δ^4 : Δ^4 -androstènedione ; DHA : déhydroépiandrostérone ; T : testostérone ; Aldo : aldostérone ; N : normal ; * : normale ou élevée chez la fille, normale ou abaissée chez le garçon ; ~0 : pratiquement indétectable.

Principaux "blocs" enzymatiques

Tableau I. Données cliniques et biologiques permettant le diagnostic étiologique des différents déficits enzymatiques surrénaliens.

Déficit enzymatique	Ambiguïté sexuelle		Signes cliniques		Signes biologiques (concentrations plasmatiques)					
	Fille (PHF)	Garçon (PHM)	Perte de sel	Hypertension	OHP	Δ^4	DHA	T	Aldo	Rénine
Formes classiques										
21-OH avec perte de sel	oui	non	oui	non	↑↑↑↑	↑↑	N ou ↑	↑	↓	↑↑
21-OH virilisante pure	oui	non	non	non	↑↑↑	↑↑	N ou ↑	↑	N	±↑
11 β -OH ‡	oui	non	non	oui	N ou ↑	↑↑↑	↑	↓	↓↓	↓↓
3 β -HSD	±	oui	oui	non	↑	±↑	↑↑↑↑	↑↓*	↓↓↓	↓↓↓
17 α -OH	non	oui	non	oui	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
HCS lipoïde	non	oui	oui	non	~0	~0	~0	~0	~0	↑↑↑↑

‡ : le marqueur de ce déficit est l'augmentation du 11-désoxycortisol (composée S) ; 21-OH : 21-hydroxylase ; 11 β -OH : 11 β -hydroxylase ; 3 β -HSD : 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase ; 17 α -OH : 17 α -hydroxylase ; HCS lipoïde : hyperplasie lipoïde ; OHP : 17 α -hydroxyprogestérone ; Δ^4 : Δ^4 androstènedione ; DHA : déhydroépiandrostérone ; T : testostérone ; Aldo : aldostérone ; N : normal ; * : normale ou élevée chez la fille, normale ou abaissée chez le garçon ; ~0 : pratiquement indétectable.

Hyperandrogénie exogène

- Foetal : déficit en aromatasase
- Virilisation maternel 1^{er} trimestre, régression après naissance
- Maternel : tumeurs ovarienne; surrenale,,,

Protocole de traitement de l'insuffisance surrénale aiguë. Le traitement de l'insuffisance surrénale est une urgence. Il est donc à débiter immédiatement après les prélèvements nécessaires au diagnostic (ionogramme sanguin, 17OHP, rénine) et la pose de deux voies d'abord si possible.

Glucocorticoïde	Hémisuccinate d'hydrocortisone injectable 50 à 60 mg/m ² /j en 3 injections i.m. toutes les 8 heures Ou 2 à 4 mg/kg/6 h i.v.d.
Minéralocorticoïde	DOC = Syncortil [®] 1 injection i.m./24 h Nouveau-né : 2 mg Enfant : 3-5 mg Adulte : 10 mg
Réhydratation parentérale	G5 % ou G10 % si hypoglycémies persistantes Nouveau-né : 150 à 180 ml/kg/j Enfant : 2,5 à 3 l/m ² + NaCl 10-15 mEq/kg/j (maximum 408 mEq/j = 24 g) Pas de KCl
Si hyperkaliémie > 7 mmol/l et anomalies ECG	Kayexalate [®] 1g/kg per os Salbutamol [®] dose de charge de 5 µg/kg sur 20 min (1 amp = 5 ml = 500 µg) Bicarbonates de sodium isotonique 14% 1 à 3 mEq/kg si pH acide
Remplissage au Plasmion [®] ou au sérum physiologique si collapsus (10 à 20 ml/kg)	

i.m. : intramusculaire ; i.v.d. : intraveineuse directe ; DOC : désoxycortico-stérone ; ECG : électrocardiographique.

Étiologies désordres développement sexuel: classification selon chromosome sexuels

Tableau 2.3. Étiologies des désordres du développement sexuel : classification selon les chromosomes sexuels [1].

« Sex chromosome » DDS	46XY DDS	46XX DDS
47 XXY (<i>Klinefelter</i>) 45X (<i>Turner</i>) 45X/46XY (<i>dysgénésie gonadique mixte</i>)*	Anomalies du développement testiculaire Dysgénésie gonadique Ovotestis DDS Régression testiculaire	Anomalies du développement ovarien Dysgénésie gonadique Ovotestis DDS Testis DDS (<i>mâle XX</i>)
46XX/46XY (<i>chimère</i>)	Anomalie de la synthèse ou de l'action des androgènes Anomalie de la synthèse des androgènes Anomalie de la réceptivité aux androgènes*	Excès d'androgènes – fœtal (HCS)* – fœtoplacentaire – maternel
	Autres Associations syndromiques Persistance des dérivés mullériens Syndrome testis évanescent Hypospadias isolé (<i>CXorf6</i>) Hypogonadisme hypogonadotrope Cryptorchidie (<i>INSL3, GREAT</i>) Environnement	Autres Associations syndromiques Agénésie mullérienne (<i>MURCS</i>) Anomalies utérines Atrésie vaginales (<i>McKusick-Kaufman</i>) Fusions labiales

* Étiologies les plus fréquentes dans chacun des trois groupes.

Étiologies des XY DDS

- Les XY DDS relèvent de **trois grands groupes** étiologiques principalement
 - désordres du développement testiculaire, altération cellule leydig,sertoli
 - déficits de la synthèse des androgènes,
 - anomalies de l'action des androgènes.
- Plus rarement, il peut s'agir de la persistance des dérivés mullériens
- AMH et T sous hCG basses : désordre du développement testiculaire ou anomalie de maintenance du testicule ;
- • AMH normale et T sous hCG basse : déficit de la synthèse de la T ;
- • AMH et T sous hCG normales : anomalie de la réceptivité aux androgènes ou déficit de la synthèse de la DHT ou syndrome de persistance des dérivés mullériens (PMDS) ;
- • AMH basse et T sous hCG normale : PMDS.

46,XY DYSGENETIC DSD

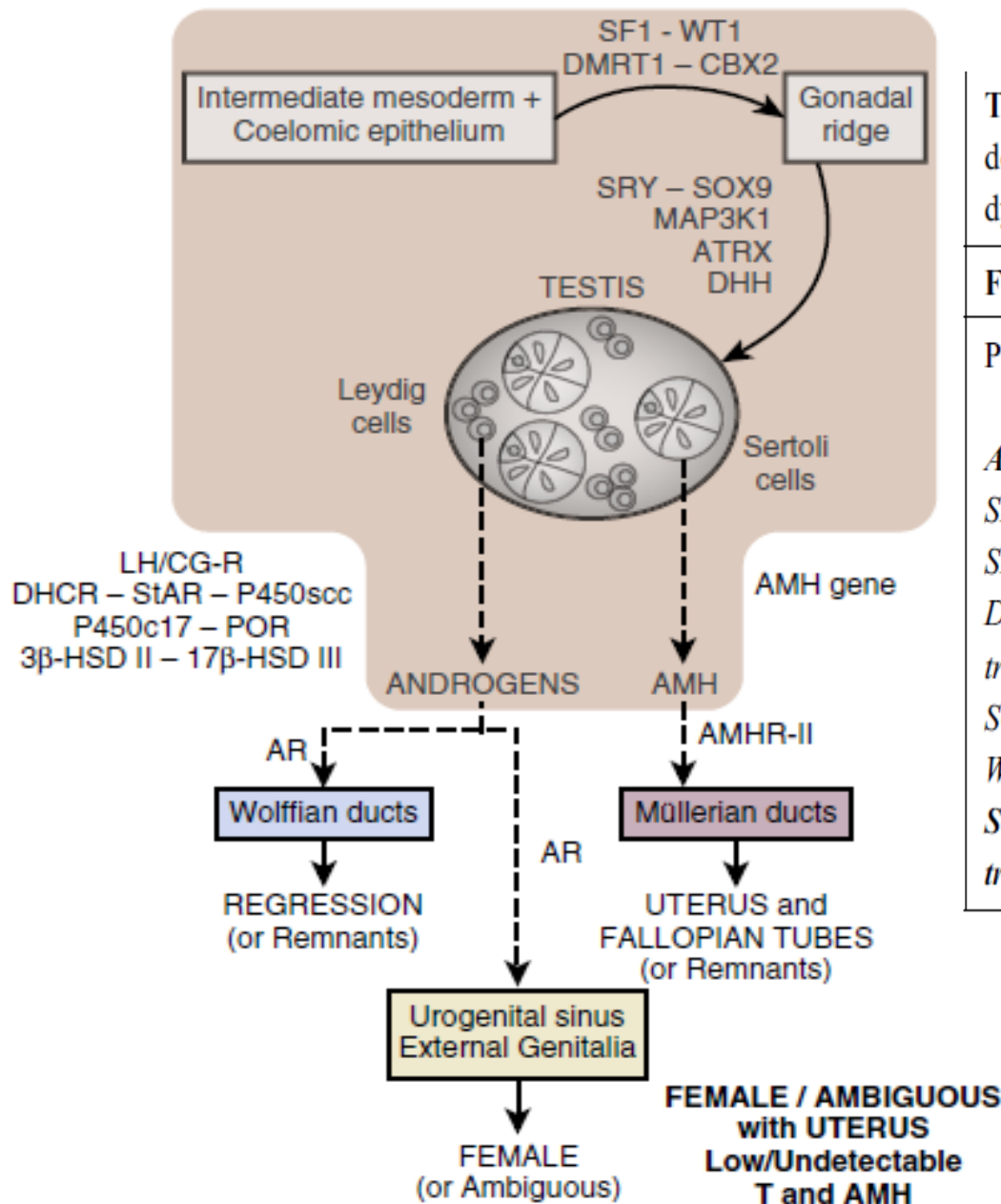


Tableau 2 Étude des lésions génétiques dans une cohorte de 172 familles ayant au moins un membre 46,XY avec une dysgénésie gonadique [6].

Familles (nombre)	57	115
Phénotype des OGE	Complètement féminin	Hypomasculinisé
<i>Avec lésions génétiques</i>	52 %	28 %
<i>SRY</i>	9	0
<i>SF1</i>	8	28
<i>DAX1 (duplication/triplication)</i>	2	1
<i>SOX9</i>	7	3
<i>WT1</i>	1	2
<i>Sans lésions génétiques trouvées</i>	48 %	72 %

TABLE 19.1 Syndromes Associated with Ambiguous Genitalia

	Syndromes associated with ambiguous genitalia	Phenotype	Gene	Locus	OMIM #
Syndromes associated with GD	Gonadal dysgenesis with adrenal hypoplasia	XY GD with adrenal hypoplasia. Gonadal dysgenesis due to SF1 mutations can also be isolated	<i>SF1/NR5A1</i>	9q33	184757
	Denys–Drash	XY GD, early diffuse mesangial sclerosis of kidneys, Wilms' tumor	<i>WT-1</i>	11p13	194080
	Frasier	XY GD, early adolescent development of focal segmental glomerulosclerosis, gonadoblastoma	<i>WT-1</i>	11p13	136680
	Campomelic dysplasia	Ambiguous genitalia, congenital bowing of long bones, hypoplastic scapulae, and thoracic vertebrae pedicles	<i>SOX9</i>	17q24.3–q25.1	114290
	GD with neuropathy	XY GD with associated minifascicular neuropathy (one of four cases)	<i>DHH</i>	12q12–13.1	607080
	X-linked alpha-thalassemia/mental retardation	Hemoglobin H disease, mental retardation, dysmorphic facies, genital abnormalities	<i>XH2</i>	Xq13.3	301040
	Palmoplantar hyperkeratosis with squamous cell carcinoma and XX sex reversal	Variable degrees of XX sex reversal, palmoplantar keratoderma, squamous cell carcinoma, congenital bilateral corneal opacities, onychodystrophy, and hearing impairment	<i>RSPO1</i>	1p34.3	610644
	Blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome type I	Blepharophimosis, ptosis, and epicanthus inversus syndrome, either with or without POF	<i>FOXL2</i>	3q23	110100
Syndromes associated with small penis and/or cryptorchidism	VACTERL/VATER	Vertebral defects, anal atresia, tracheoesophageal fistula with esophageal atresia, and radial dysplasia, limb anomalies	Unknown	Unknown	192350
	Goldenhar syndrome (hemifacial microsomia)	Unilateral deformity of the external ear and small ipsilateral half of the face with epibulbar dermoid and vertebral anomalies	Unknown	14q32	164210
	Smith–Lemli–Opitz syndrome (SLOS)	Multiple congenital malformation and mental retardation syndrome	<i>DHCR7</i>	11q12–q13	270400
	Pallister–Hall syndrome (PHS)	Hypothalamic hamartoblastoma, postaxial polydactyly, and imperforate anus	<i>GLI3</i>	7p13	146510
	Robinow syndrome	Mesomelic limb shortening associated with facial and genital abnormalities	<i>ROR2</i>	9q22	180700
	Prader–Willi syndrome	Obesity, muscular hypotonia, mental retardation, short stature, hypogonadotropic hypogonadism	<i>SNRPN</i>	15q12, 15q11–q13	17620
	Kallmann syndrome	Hypogonadotropic hypogonadism and anosmia	<i>FGFR-1</i>	8p11.2–p11.1	147950
	Holoprosencephaly	Craniofacial dysmorphism	Many	21q22.3, 2q37.1–q37.3	236100
	Malpeuch facial clefting syndrome	Short stature, hypertelorism, eye anomalies, facial clefting, hearing loss, urogenital abnormalities, mental retardation	Unknown	Unknown	248340
	Najjar syndrome	Genital anomaly, mental retardation, and cardiomyopathy	Unknown	Unknown	212120
	Varadi–Papp syndrome	Big toes, hexadactyly, cleft lip/palate or lingual nodule, and somatic and psychomotor retardation. Some showed absent olfactory bulbs and tracts, cryptorchidism	Unknown	Unknown	277170

TABLE 19.1 Syndromes Associated with Ambiguous Genitalia (*cont.*)

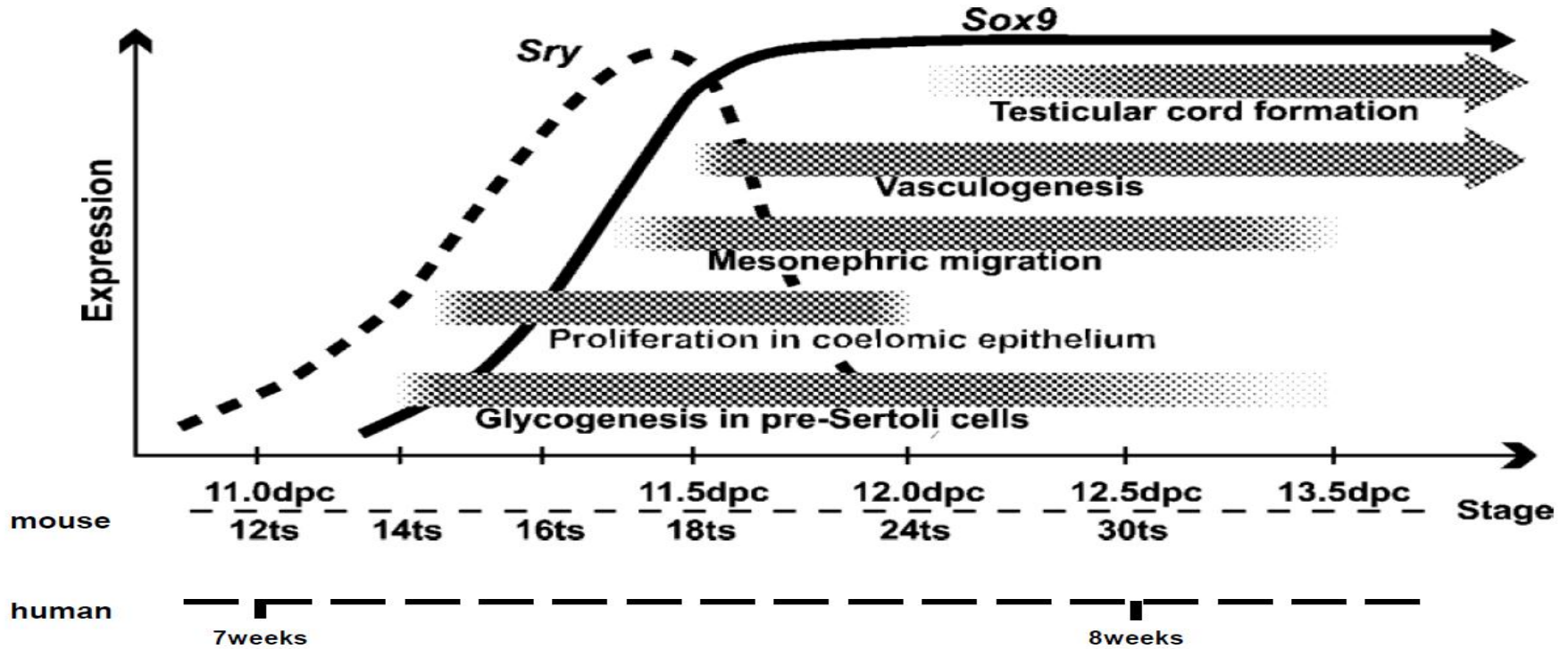
	Syndromes associated with ambiguous genitalia	Phenotype	Gene	Locus	OMIM #
	Juberg–Marsidi syndrome	Cleft lip/palate with abnormal thumbs and microcephaly	Unknown	Unknown	216100
	Johanson–Blizzard syndrome	Aplasia or hypoplasia of the nasal alae, congenital deafness, hypothyroidism, postnatal growth retardation, malabsorption, mental retardation, midline ectodermal scalp defects, and absent permanent teeth	Unknown	15q15-q21.1	243800
	Borjeson–Forssman–Lehmann syndrome	Severe mental defect, epilepsy, hypogonadism, hypometabolism, marked obesity	Unknown	Xq26.3	301900
	Torticollis, keloids, cryptorchidism, renal dysplasia	Torticollis, keloids, cryptorchidism, renal dysplasia	Unknown	Xq28	314300
	Hypertelorism with esophageal abnormality and hypospadias	Laryngotracheoesophageal cleft; clefts of lip, palate, and uvula; swallowing difficulty and hoarse cry; genitourinary defects, mental retardation; congenital heart defects	Unknown	22q11.2	145410
	Faciogenitopopliteal syndrome	Cleft palate and webbing intercrural pterygium	Unknown	1q32-q41	119500
	Dubowitz syndrome	Short stature, microcephaly, mild mental retardation with behavior problems, eczema, and distinctive facies	Unknown	Unknown	223370
	Noonan syndrome	Hypertelorism, a downward eye slant, and low-set posteriorly rotated ears, short stature, webbed neck, cardiac anomalies	<i>PTPN11</i>	12q24.1	163950
	Aarskog syndrome (faciogenital dysplasia)	Embryonic ocular hypertelorism, anteverted nostrils, broad upper lip, and peculiar penoscrotal relation	<i>FGD1</i>	Xp11.21	305400
	Cornelia de Lange syndrome	Low anterior hairline, anteverted nares, maxillary prognathism, long philtrum, “carp” mouth) in association with prenatal and postnatal growth retardation, mental retardation	<i>NIPBL</i>	5p13.1	122470
	Rubinstein–Taybi syndrome	Mental retardation, broad thumbs and toes, and facial abnormalities	<i>CREBBP</i>	16p13.3, 22q13	180849
	Seckel syndrome	Growth retardation, microcephaly with mental retardation, and a characteristic “bird-headed” facial appearance	<i>SCKL1</i>	3q22-q24	210600
	Miller–Dieker syndrome	Microcephaly and a thickened cortex with 4/6 layers	<i>LIS1</i>	17p13.3	247200
	Lenz–Majewski hyperostosis syndrome	High palate, short, yellow, carious teeth, progeroid appearance, short, increased venous pattern of the forehead and thorax	Unknown	Unknown	151050
	Lowe syndrome	Ophthalmic, cataract, mental retardation, vitamin D-resistant rickets, amino aciduria	<i>OCRL1</i>	Xq26.1	309000
Syndromes associated with Müllerian malformation	MURCs	Müllerian duct aplasia, renal aplasia, and cervicothoracic somite dysplasia	Unknown	Unknown	601076
	Mayer–Rokitansky–Kuster–Hauser syndrome (MRKH)	Müllerian duct aplasia	<i>WNT4</i> in subset with hyperandrogenism	Unknown; 1p35	277000
	McKusick–Kaufman syndrome (MKKS)	Hydrometrocolpos, congenital heart malformations, postaxial polydactyly	Unknown	20p12	236700

Sex determining Région on Y - SRY

- Bras court du Chr Y
- Nombreuses mutations retrouvées chez l'homme,
- 2 modes d'action : soit comme un facteur de transcription soit en modifiant la structure de l'ADN
- **Mutation de SRY retrouvée dans 15-20 % des cas de DG pure = 46,XY DSD**
- Phénotype féminin passant inaperçu a la naissance
- Retard pubertaire ;AMH indétectable ,FSH ,LH augmentée
- Si hyperandrogénie ;puberté précoce ,avance staturale : **gonadoblastome**

- Autres gènes responsables de reversions sexuelles?

Sex determining Region on Y - SRY



Steroidogenic factor 1 – SF-1

Expression précoce / Crête génitale 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).

Plus de 100 mutations

Chez Homme (Mâle) :

C. Sertoli Expression AMH (associé avec SOX9)

C. Leydig Expression enzymes stéroïdogènèse

Expression LHCGR

Large spectre phénotypique :

Réversion sexuelle + Ins Surrénaliene « Simple » Infertilité

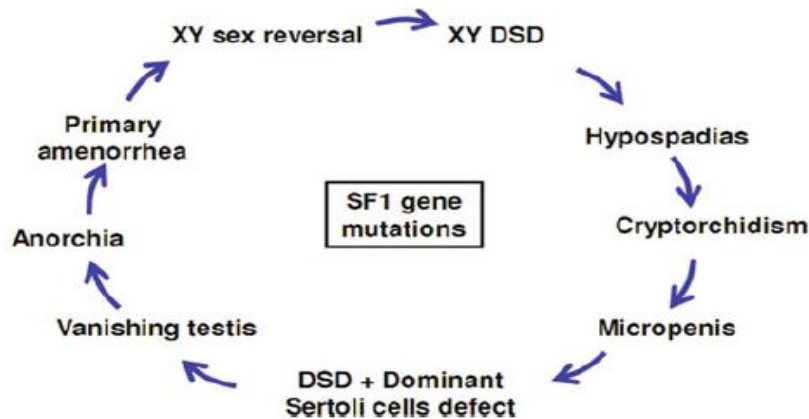


Fig. 16.5 Representation of the wide phenotypic spectrum of *SF1* mutations ranging from 46,XY complete gonadal dysgenesis to isolated micropenis and anorchia

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.

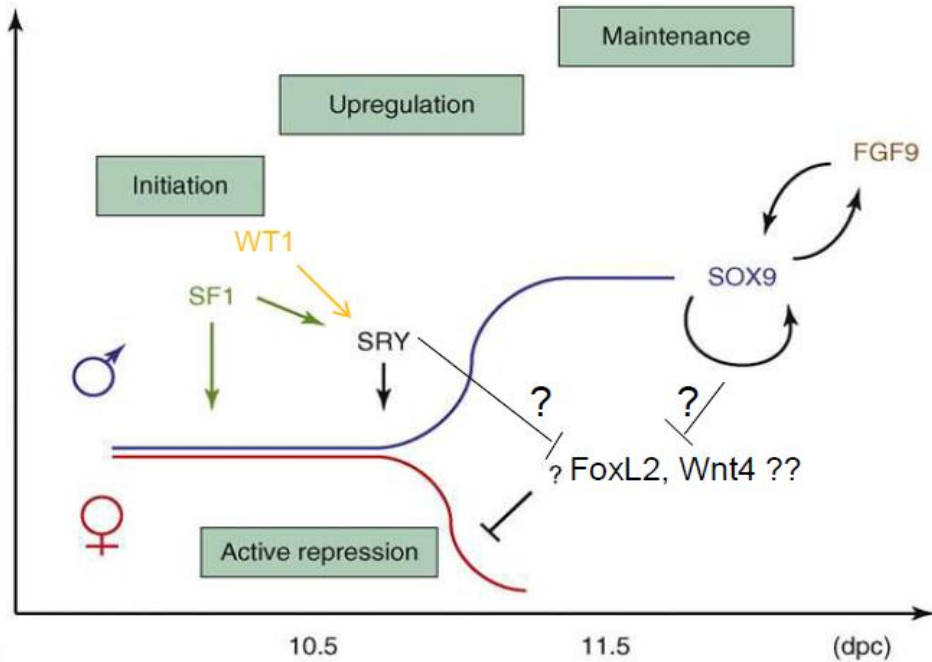
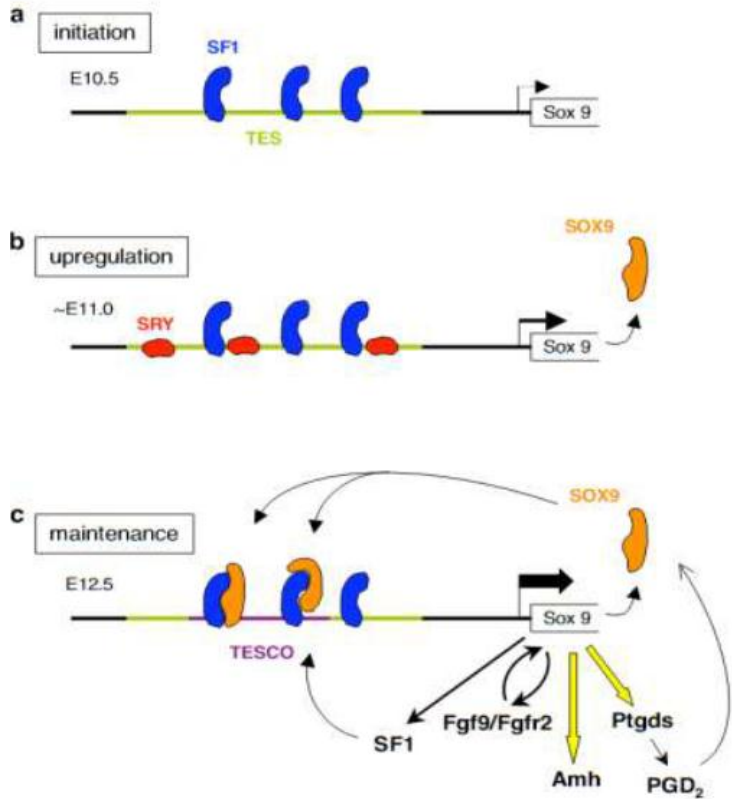
→ Syndrome de Denys-Drash : Sclérose Mésangiale Diffuse évoluant vers Insuffisance rénale, associée à un néphroblastome (Tumeur de Wilms) et une dysgénésie gonadique avec ambiguïté sexuelle (ou réversion sexuelle)

→ 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)

Gene SOX

Régulation de l'expression de Sox9



Mutation : dysplasie campomelique

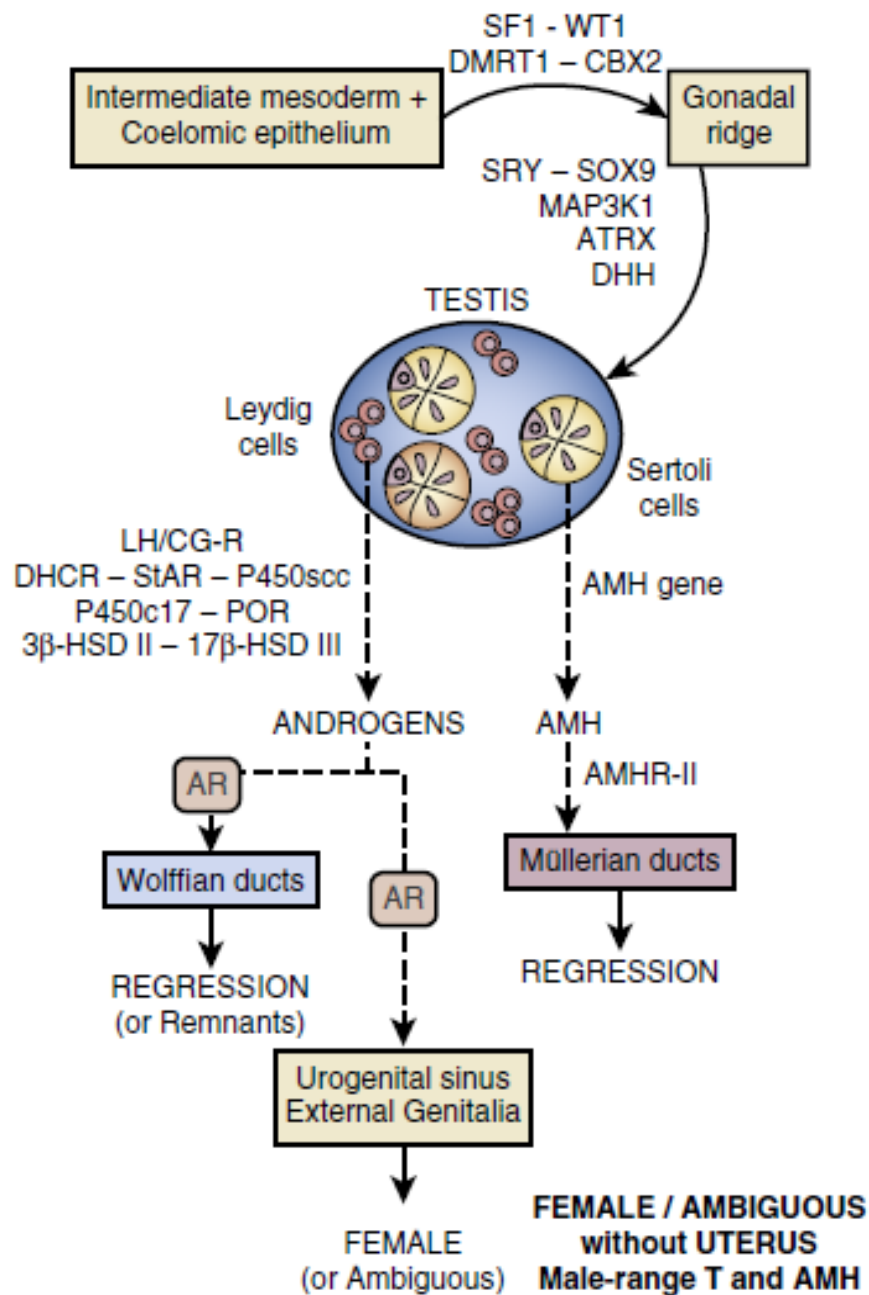
B - Anomalies de la biosynthèse et de l'action des androgènes

- Anomalies de la régulation de la biosynthèse de la testostérone (très rare)
 - mutation du gène du récepteur de LH (aplasie des cellules de Leydig)
 - mutation du gène *LH* (seulement micropénis)
- Anomalies de la biosynthèse du cholestérol
 - déficit en 7-déhydrocholestérol réductase (syndrome SLO)
- Anomalies de la biosynthèse de la testostérone (testostérone basse)
 - hyperplasie lipoïde des surrénales (mutation des gènes *StAR* et *CYP11A1*)
 - déficit en 3 β -HSD de type 2 (mutation du gène *HSD3B2*)
 - déficit en 17 α -hydroxylase/17-20 desmolase (mutation de *CYP17*)
 - déficit en 17 β -HSD de type 3 (mutation du gène *HSD17B3*)
 - déficit en POR (cytochrome P450 oxydoréductase)
- Anomalies du métabolisme de la testostérone (déficit en 5 α -réductase de type 2)
- Anomalies de l'action des androgènes
 - avec mutation du récepteur aux androgènes
 - insensibilité totale aux androgènes (CAIS) : phénotype féminin
 - insensibilité partielle aux androgènes (PAIS)
 - sans mutation du récepteur aux androgènes
 - isolées
 - associées à des malformations
 - associées à un RCIU

C – Autres

- hypospades sans insensibilité aux androgènes
- extrophie vésicale

**NON-DYSGENETIC 46,XY DSD:
END-ORGAN INSENSITIVITY TO ANDROGENS**



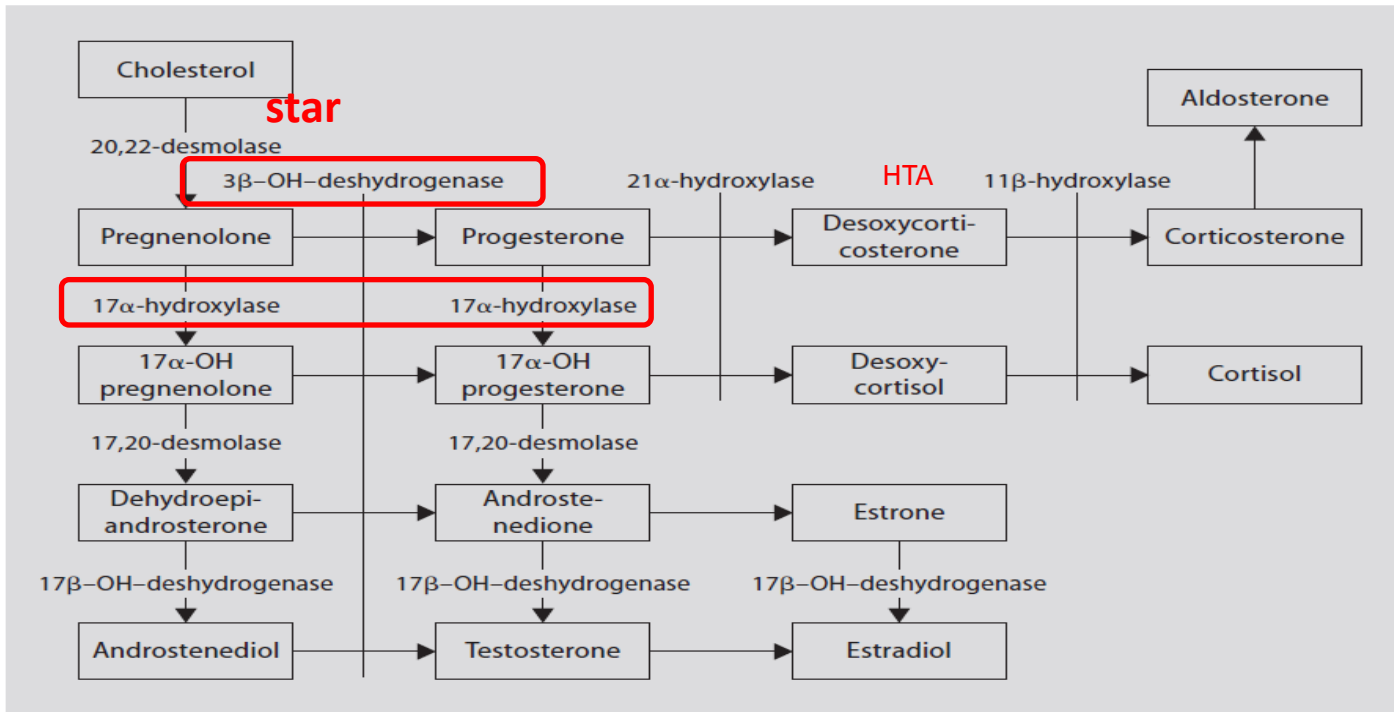
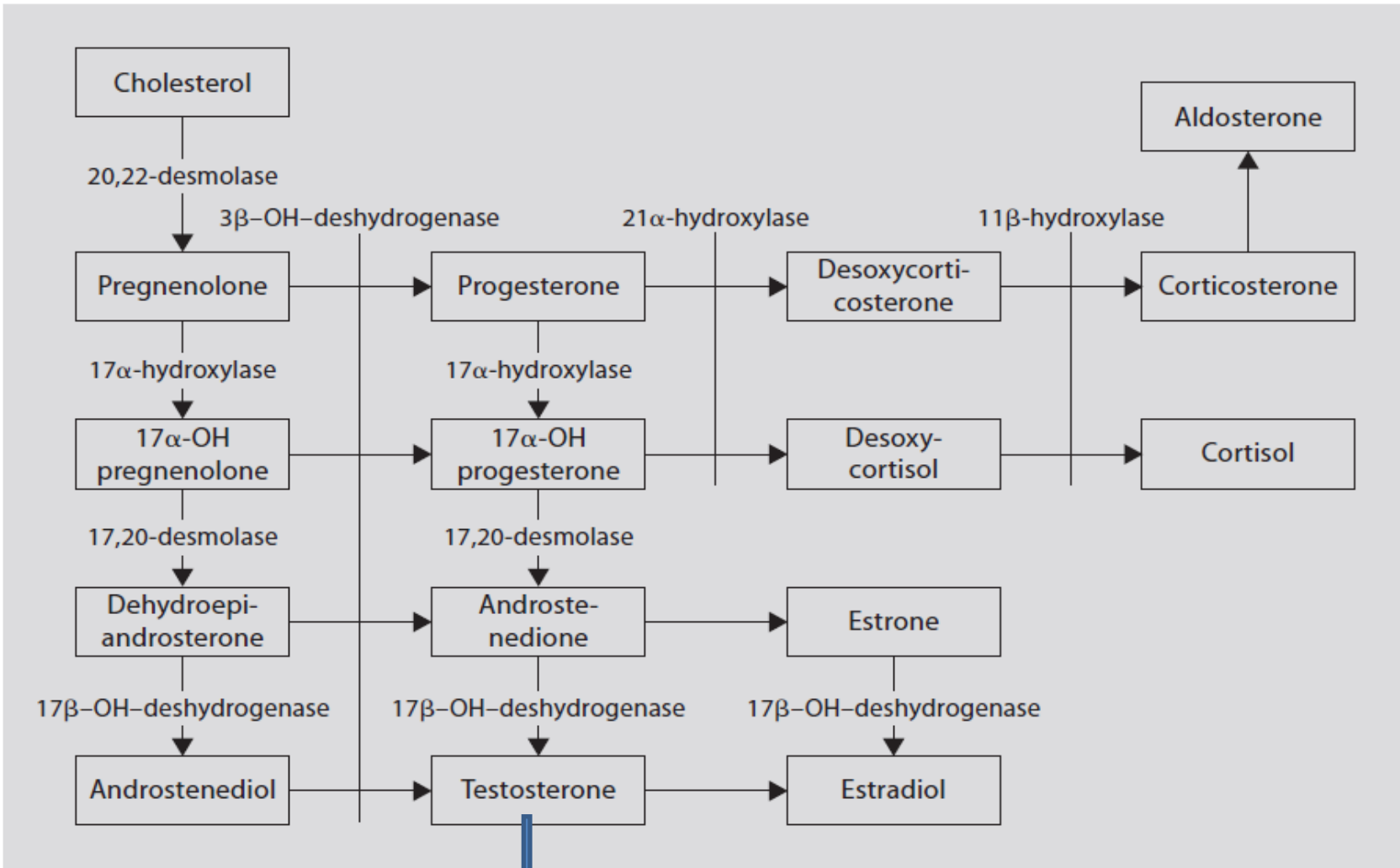


Tableau I. Données cliniques et biologiques permettant le diagnostic étiologique des différents déficits enzymatiques surrénaliens.

Déficit enzymatique	Ambiguïté sexuelle		Signes cliniques		Signes biologiques (concentrations plasmatiques)					
	Fille (PHF)	Garçon (PHM)	Perte de sel	Hypertension	OHP	Δ^4	DHA	T	Aldo	Rénine
Formes classiques										
21-OH avec perte de sel	oui	non	oui	non	↑↑↑↑	↑↑	N ou ↑	↑	↓	↑↑
21-OH virilisante pure	oui	non	non	non	↑↑↑	↑↑	N ou ↑	↑	N	±↑
11β-OH †	oui	non	non	oui	N ou ↑	↑↑↑	↑	↓	↓↓	↓↓
3β-HSD	±	oui	oui	non	↑	±↑	↑↑↑↑	↑↓*	↓↓↓	↓↓↓
17α-OH	non	oui	non	oui	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
HCS lipéide	non	oui	oui	non	~0	~0	~0	~0	~0	↑↑↑↑

† : le marqueur de ce déficit est l'augmentation du 11-désoxycortisol (composée S) ; 21-OH : 21-hydroxylase ; 11β-OH : 11β-hydroxylase ; 3β-HSD : 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase ; 17α-OH : 17α-hydroxylase ; HCS lipéide : hyperplasie lipéide ; OHP : 17α-hydroxyprogestérone ; Δ^4 : Δ^4 androsténone ; DHA : déhydroépiandrosterone ; T : testostérone ; Aldo : aldostérone ; N : normal ; * : normale ou élevée chez la fille, normale ou abaissée chez le garçon ; ~0 : pratiquement indétectable.

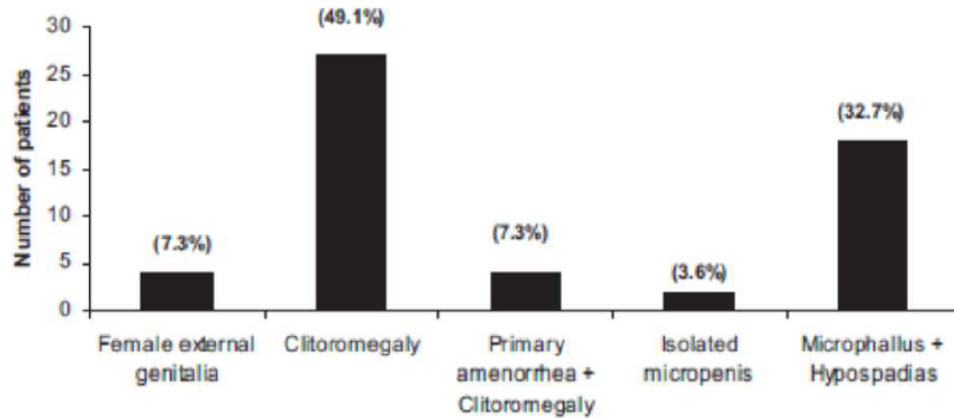


5 réductase

dihydrotestosterone

Déficit en 5 α Réductase2

Phénotype variable



Mutations du gène SDRA2

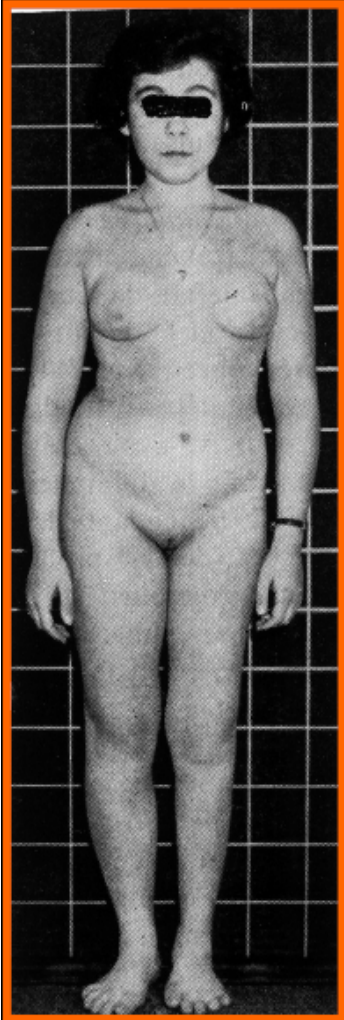
Absence de dér. Mullériens

Virilisation pubertaire pas de dév. mammaire

Pas de corrélation génotype/phénotype

T/DHT \uparrow **7**

Insensibilité complète aux androgènes



Phénotype féminin

46 XY

Sécrétion d'AMH et de Testostérone

Régression des OGI féminins

Puberté:

développement mammaire++

absence de pilosité

aménorrhée primaire

Insensibilité partielle aux androgènes

Ambigüités variables: Micropénis,
Hypospades...



46 XY

Sécrétion d'AMH et de Testostérone

Régression des OGI féminins

+/- Persistance des OGI masculins



Puberté:

développement des testicules

développement OGE +/-

Pilosité +/-

Diagnostic moléculaire

Désordres développement ovarien

- **L'ovotestis DDS classé fonction du type localisation des gonades** : ex hermaphrodisme vrai
- Ovotestis DDS latéral (20 %) testicule d'un côté ovaire de l'autre,
- ovotestis DDS bilatéral (3 %) gonade mixte des deux côtés,
- ovotestis DDS unilatéral (50 %) gonade mixte d'un côté , gonade normale de l'autre côté (ovaire ou testicule).
- **les OGE et les OGI sont « ambigus » dans la majorité des cas.**
- **utérus , héli utérus ou utérus rudimentaire . Seins, menstruations puberté**
- **Une virilisation possible si testiculaire laissé en place lorsque le choix du sexe est féminin.**
- Biopsie: tissu ovarien ,testiculaire
- La surveillance : taux d'AMH T après hCG testiculaire est fonctionnel ;
- l'ovaire : taux d'estradiol stimulés par la FSH , l'inhibine A.
- Dans les deux tiers des cas, ces enfants sont assignés dans le sexe masculin
- le tissu testiculaire doit être enlevé.

46,xy DSD et environnement

Human Reproduction, Vol.26, No.11 pp. 3155–3162, 2011

Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns: a nested case–control study

Laura Gaspari^{1,2}, Françoise Paris^{1,2}, Claire Jandel¹, Nicolas Kalfa^{2,3},
Mattea Orsini⁴, Jean Pierre Daurès⁴, and Charles Sultan^{1,2,*}

Table I Genital abnormalities in 1442 full-term males examined at birth (within 3 days).

Type of anomaly	Number	Rate (%)	95% CI (%)
Cryptorchidism	18	1.25	0.64–1.76
Hypospadias	14	0.97	0.46–1.48
Micropenis	5	0.35	0.04–0.65
46,XY DSD	2	0.14	0.00–0.33
Total	39	2.70	1.87–3.54

Table II Significant characteristics of parents in relation to male genital malformations according to case/control status of newborns.

Risk factors	Cases (n = 39) [n (%)]	Controls (n = 76) [n (%)]	P-value
Parents' occupational/ environmental exposure to pesticides	12 (30.8)	10 (13.2)	0.0230
Medication during pregnancy	9 (23.1)	3 (3.9)	0.0015
Male genital malformations in family	7 (17.9)	1 (1.3)	0.0009

46,xy DSD et environnement

Environmental and Genetic Contributors to Hypospadias: A Review of the Epidemiologic Evidence

Suzan L. Carmichael,^{1*} Gary M. Shaw,¹ and Edward J. Lammer²

Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology 94:499–510 (2012)

Annales d'Endocrinologie 75 (2014) 54–57

Journées Klotz 2014

Effects of endocrine disruptors on the human fetal testis

Effets des perturbateurs endocriniens sur le testicule fœtal

Virginie Rouiller-Fabre, René Habert, Gabriel Livera*

Platinum Priority – Pediatric Urology
Editorial by XXX on pp. x–y of this issue

EUROPEAN UROLOGY XXX (2015) XXX–XXX

Environmental and Genetic Contributors to Hypospadias: A Review of the Epidemiologic Evidence

Suzan L. Carmichael,^{1*} Gary M. Shaw,¹ and Edward J. Lammer²

¹Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Stanford University School of Medicine, Stanford, California

²Children's Hospital Oakland Research Institute, Oakland, California

Received 31 January 2012; Revised 22 March 2012; Accepted 28 March 2012

Is Hypospadias Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors? A French Collaborative Controlled Study of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect

Nicolas Kalfa^{a,b,*}, Françoise Paris^{b,c}, Pascal Philibert^b, Mattea Orsini^d, Sylvie Broussous^a, Nadège Fauconnet-Servant^b, Françoise Audran^b, Laura Gaspari^b, Hélène Lehors^e, Myriam Haddad^e, Jean-Michel Guys^e, Rachel Reynaud^f, Pierre Alessandrini^g, Thierry Merrot^g, Kathy Wagner^h, Jean-Yves Kurzenneⁱ, Florence Bastianiⁱ, Jean Bréaudⁱ, Jean-Stéphane Vallaⁱ, Gérard Morisson Lacombe^j, Eric Dobremez^k, Amel Zahhaf^d, Jean-Pierre Daures^d, Charles Sultan^{b,c}

EUROPEAN UROLOGY XXX (2015)

Table 1 – Fetal exposure to endocrine-disrupting chemicals (EDCs) during pregnancy

Exposure	Group, n (%)		Odds ratio (95% CI)
	Hypospadias (n = 300)	Control (n = 302)	
Any EDC			
Exposure	120 (40.00)	53 (17.55)	3.13 (2.11–4.65)
No exposure	180 (60.00)	249 (82.45)	
Paints/solvents			
Exposure	48 (16.00)	15 (4.97)	3.63 (1.94–7.17)
No exposure	252 (84.00)	287 (95.03)	
Detergents			
Exposure	33 (11.00)	17 (5.63)	2.05 (1.08–4.02)
No exposure	267 (89.00)	285 (94.37)	
Pesticides			
Exposure	27 (9.00)	13 (4.30)	2.20 (1.07–4.74)
No exposure	273 (91.00)	289 (95.70)	
Cosmetics			
Exposure	17 (5.67)	7 (2.32)	2.53 (0.98–7.32)
No exposure	283 (94.33)	295 (97.68)	
Other industrial chemicals			
Exposure	12 (4.00)	6 (1.99)	2.05 (0.70–6.76)
No exposure	288 (96.00)	296 (98.01)	
Herbicides			
Exposure	2 (0.67)	2 (0.66)	1.00 (0.07–13.97)
No exposure	298 (99.33)	300 (99.34)	

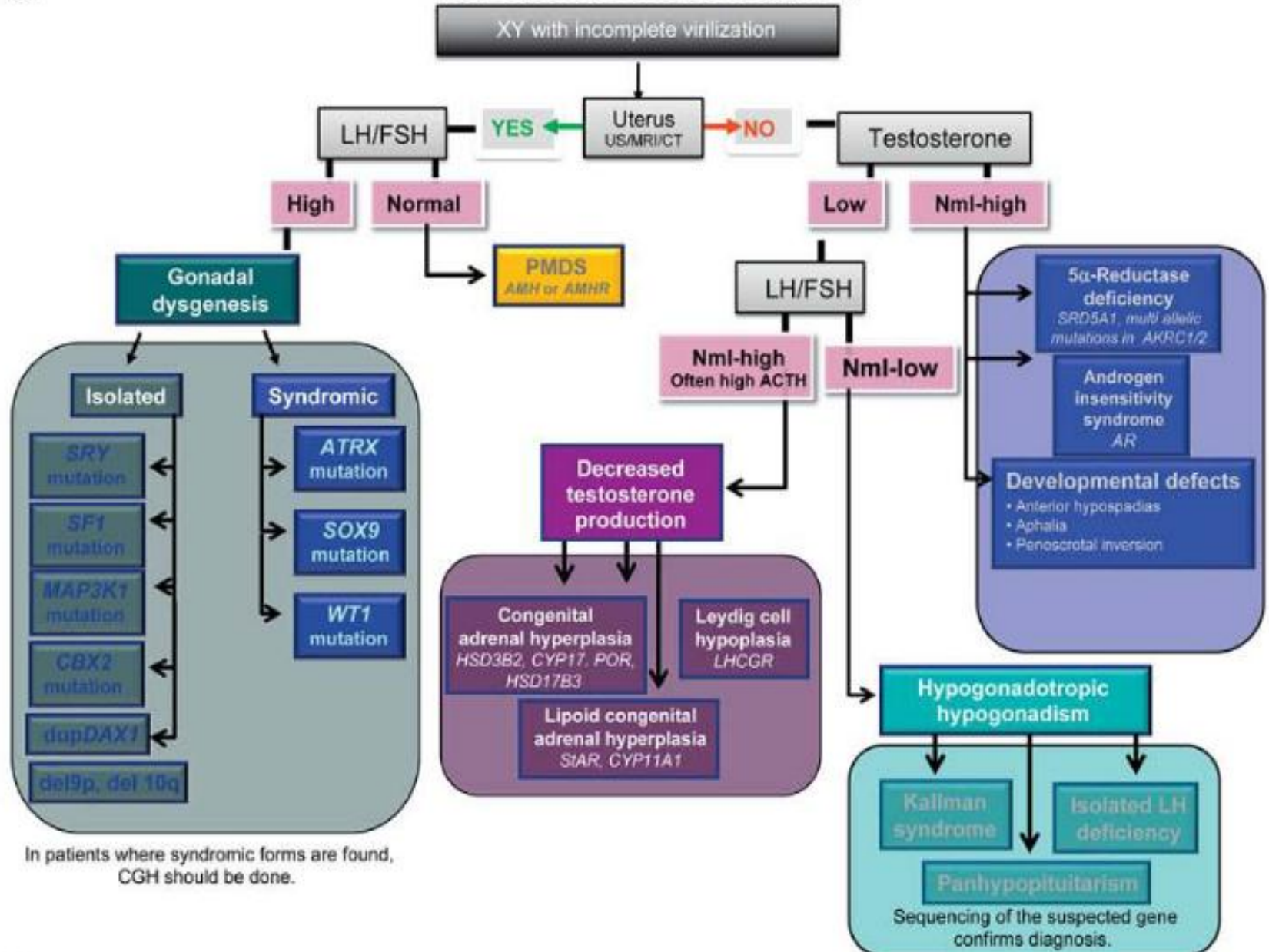
Table 2 – Substances corresponding to jobs with exposure for mothers and fathers^a

	Professional exposure, n (%)			
	Maternal		Paternal	
	Hypospadias	Control	Hypospadias	Control
Polyaromatic hydrocarbons	-	1 (0.33)	23 (7.67)	21 (7.00)
Polychlorinated compounds	-	-	-	-
Pesticides	7 (2.33)	6 (1.99)	24 (8.00)	19 (6.33)
Phthalates	11 (3.67)	8 (2.65)	33 (11.00)	14 (4.67)
Organic solvents	47 (15.67)	25 (8.28)	65 (21.67)	39 (13.00)
Bisphenol A	-	-	1 (0.33)	-
Alkylphenolic compounds	38 (12.67)	24 (7.95)	26 (8.67)	17 (5.67)
Flame retardants	-	-	2 (0.67)	-
Metals	7 (2.33)	5 (1.66)	52 (17.33)	44 (14.67)
Miscellaneous	10 (3.33)	5 (1.66)	2 (0.67)	-

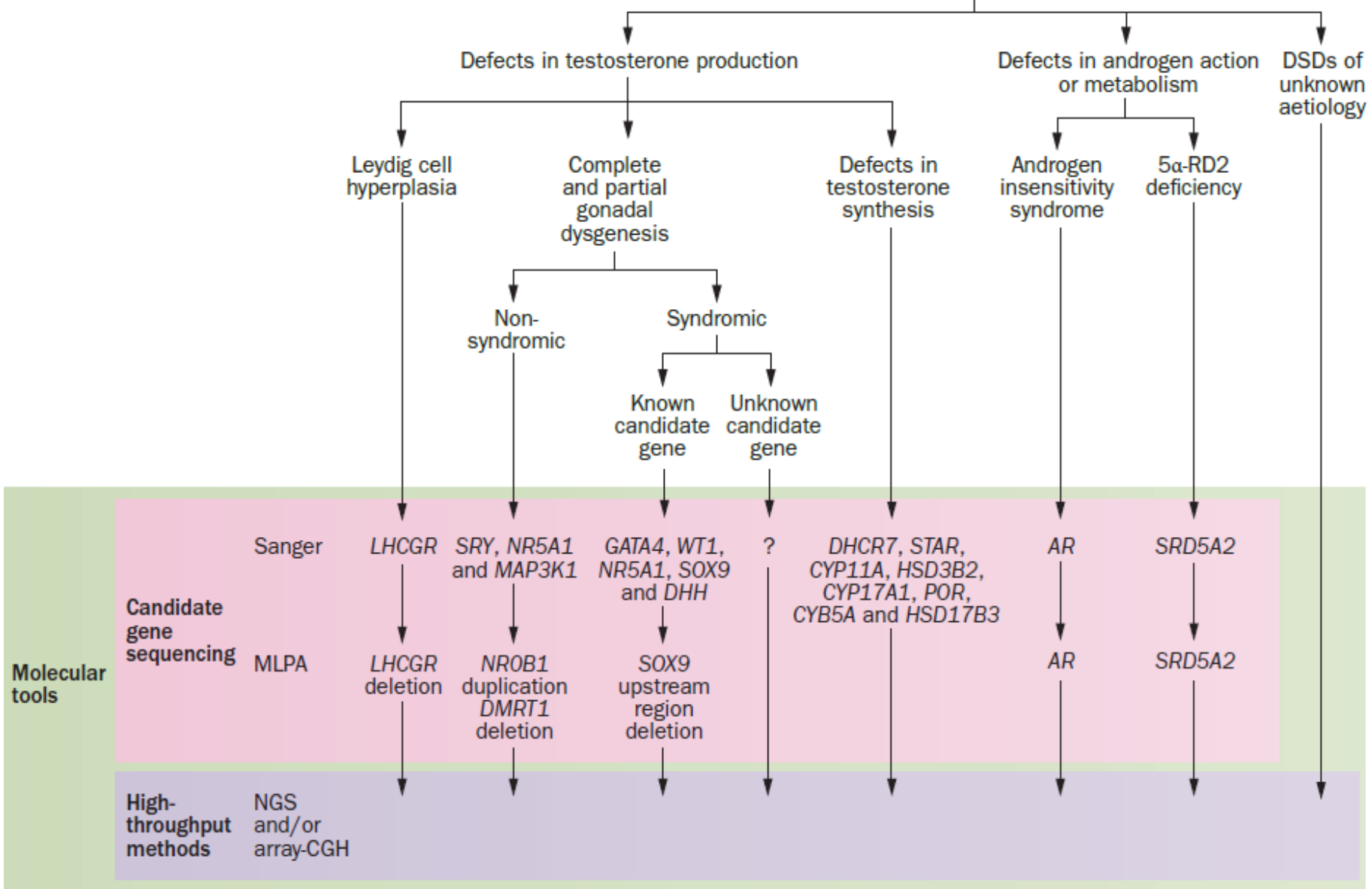
^a Sums may exceed 100% since a job may involve exposure to several chemicals. Correspondence between the type of job and the exposure was established using the data reported by Van Tongeren et al [33,34].

(a)

46,XY Disorders of Sex Development



46,XY DSDs

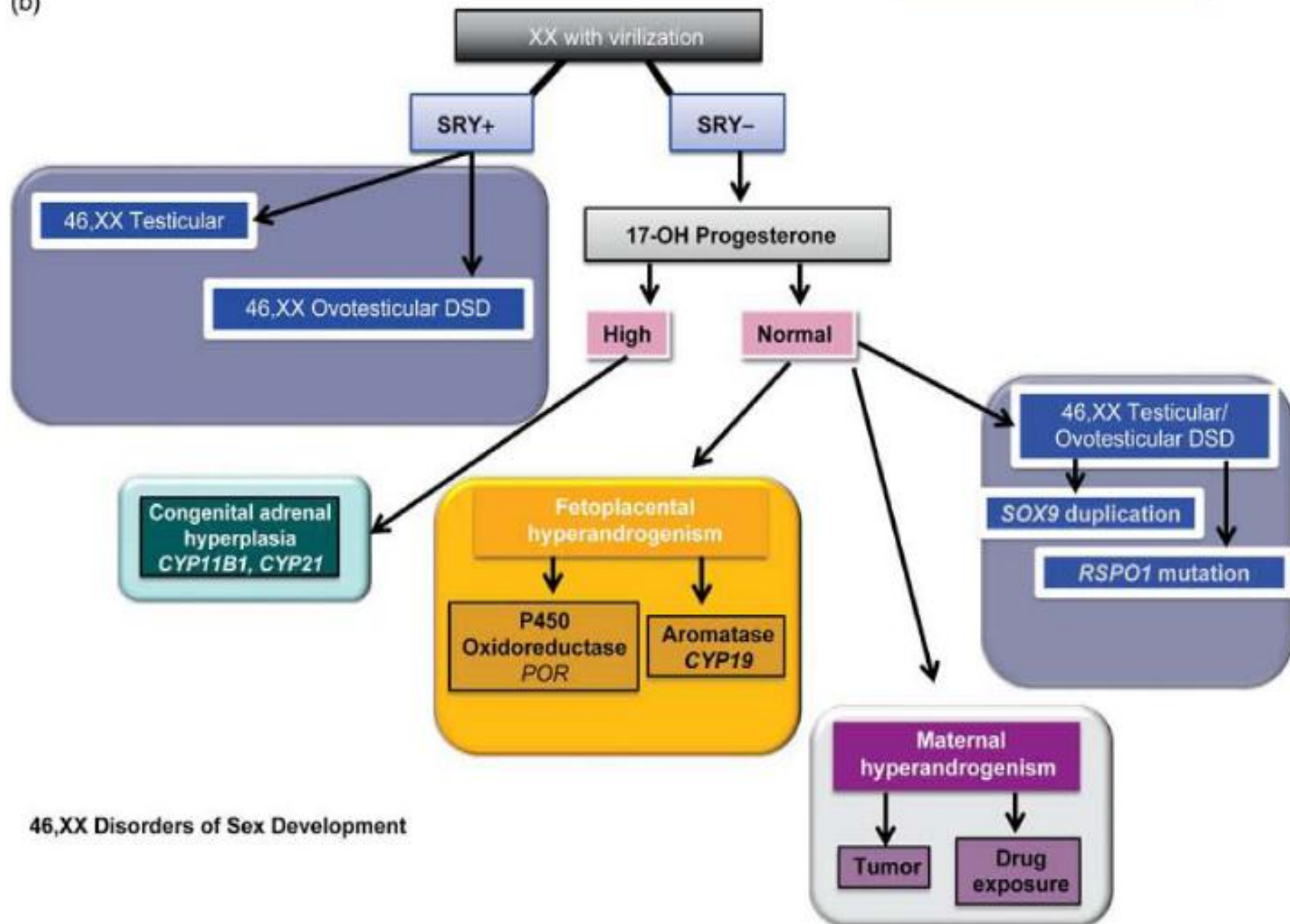


Molecular tools

Candidate gene sequencing	Sanger	<i>LHCGR</i>	<i>SRY, NR5A1 and MAP3K1</i>	<i>GATA4, WT1, NR5A1, SOX9 and DHH</i>	?	<i>DHCR7, STAR, CYP11A, HSD3B2, CYP17A1, POR, CYB5A and HSD17B3</i>	<i>AR</i>	<i>SRD5A2</i>
	MLPA	<i>LHCGR</i> deletion	<i>NROB1</i> duplication <i>DMRT1</i> deletion	<i>SOX9</i> upstream region deletion			<i>AR</i>	<i>SRD5A2</i>

High-throughput methods	NGS and/or array-CGH							
-------------------------	----------------------	--	--	--	--	--	--	--

(b)



46,XX Disorders of Sex Development

Cost

Table 1 | Molecular techniques used to identify genetic causes of DSDs

Molecular technique	Application (availability)	Time to get data without analysis (days)	Approximate costs	Limitations
Array-CGH, SNP array-CGH	CNVs, mosaicisms, uniparental disomy, LOH (clinical and research)	Up to 4	£250 (NB, standard clinical FISH for SRY/XCEN probes £150; standard clinical G-banded karyotype £200)	Unable to detect balanced translocations, inversions without loss of genomic material and polyploidies (triploidy and tetraploidy)
Sanger sequencing	SNVs, small insertions and deletions, microsatellite analysis (clinical and research)	Up to 2 (most clinical tests longer)	£150–600 (clinical testing depending on the size of the gene, laboratory and turnaround time; targeted sequencing of known changes in a family less expensive)	Does not detect large deletions or insertions and can only analyse specific and small regions at a time, labour intensive
qPCR	CNVs, SNPs, gene expression (clinical and research)	1.5	£150	Analyse specific and small regions at a time
MLPA	CNVs, SNPs methylation defects (clinical and research)	Up to 3	Variable depending on panel	Analyse specific and small regions at a time
Targeted custom capture array*	SNVs, CNVs (clinical and research)	Up to 4	£800 (DSDs clinical panel, including validation of positive findings); £800 (multigene clinical panel, including most DSDs-related genes, and validation of positive findings); £130 (research panel of 150 genes, not including labour costs for processing or analysis, or clinical validation)	High cost, labour intensive, bioinformatic support needed, might not detect moderate insertions and deletions, “bystander” information about other genes might be obtained
Whole exome*	SNVs, CNVs (research)	Up to 16	£500–900 (depending on sequencing depth and cost of bioinformatic analysis)	As for targeted custom capture array
Whole genome*	SNVs, CNVs (research)	Up to 21	Research	As for targeted custom capture array

Merci de votre attention

