



Sémiologie de la puberté Différenciation sexuelle

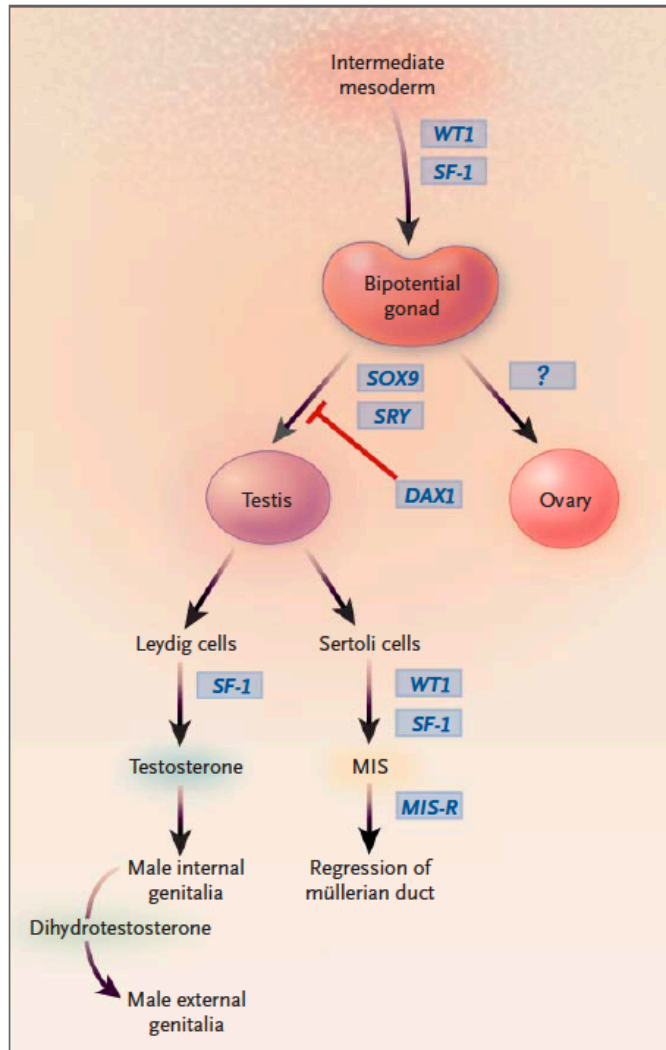
Jean-Claude Carel
Endocrinologie – Diabétologie Pédiatrique
Hôpital Robert Debré
jean-claude.carel@inserm.fr

Differentiation sexuelle

- ▶ Grandes étapes de la différenciation et du développement sexuel
- ▶ Séméiologie des anomalies du développement sexuel

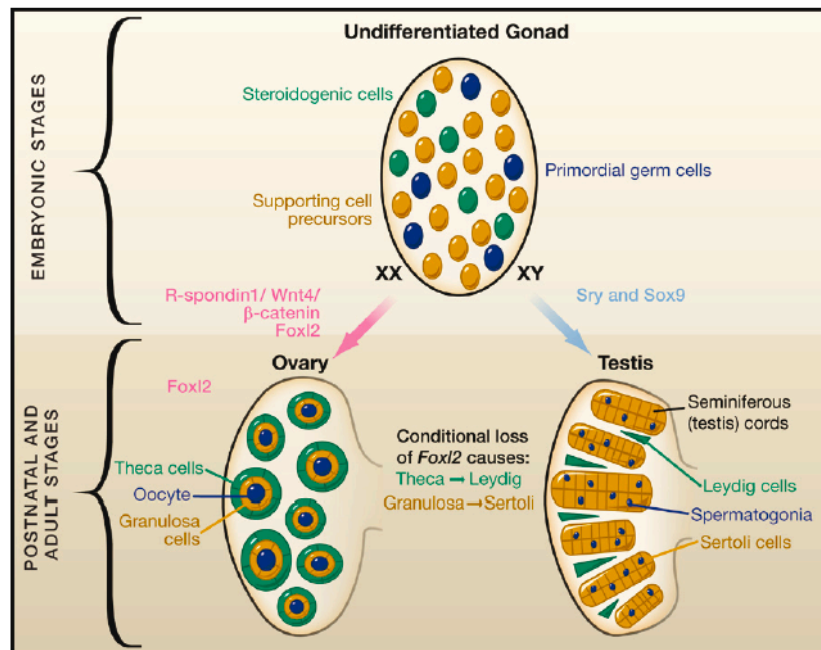


Determination du sexe gonadique



- ▶ Gonade primitive
- ▶ Orientation testiculaire
 - ▶ SRY – chr Y
 - ▶ SOX9 – autosome
 - ▶ ..
- ▶ Orientation ovarienne
 - ▶ longtemps considérée comme par défaut
 - ▶ mais rôle de FOXL2

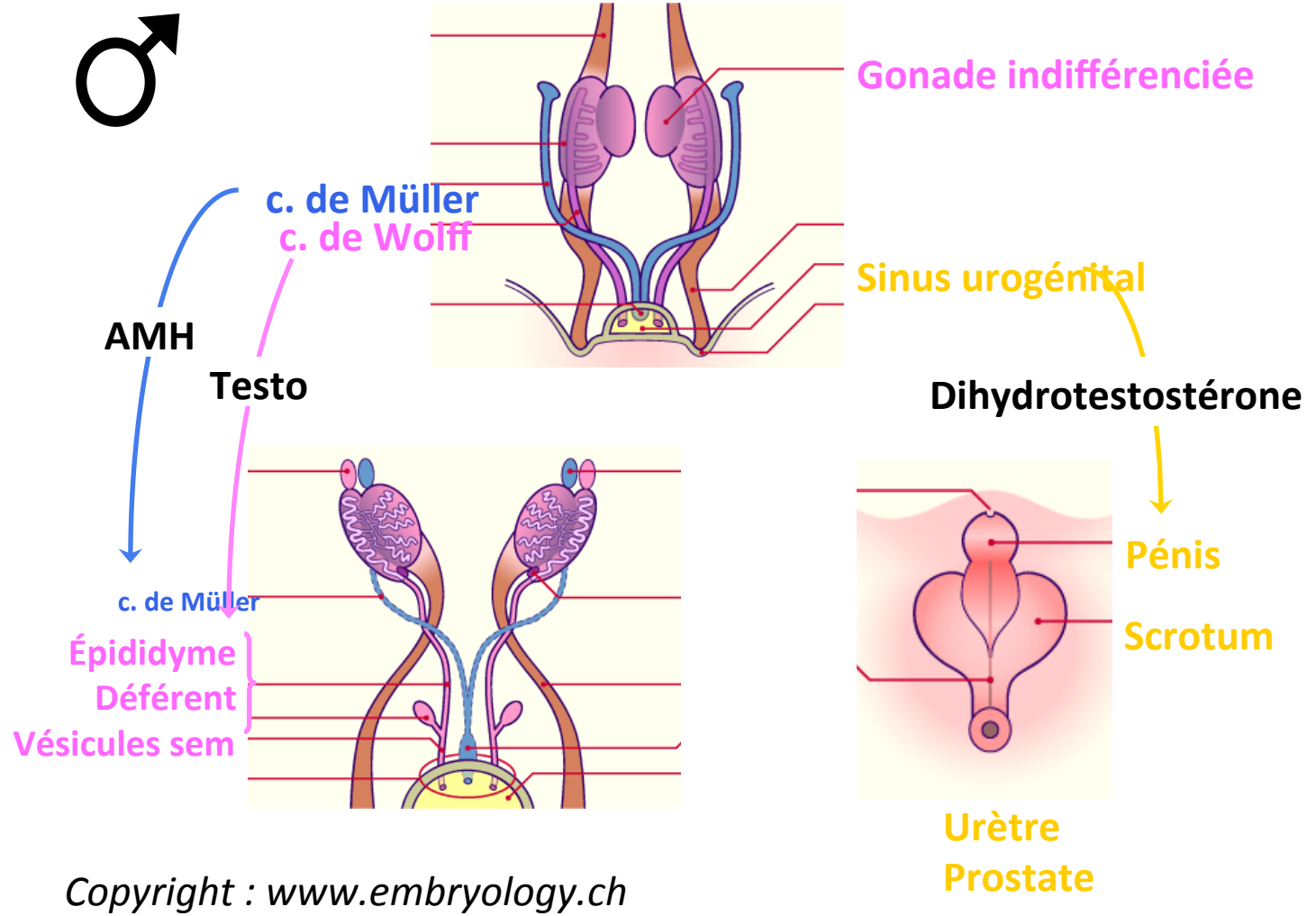
Organisation de la gonade



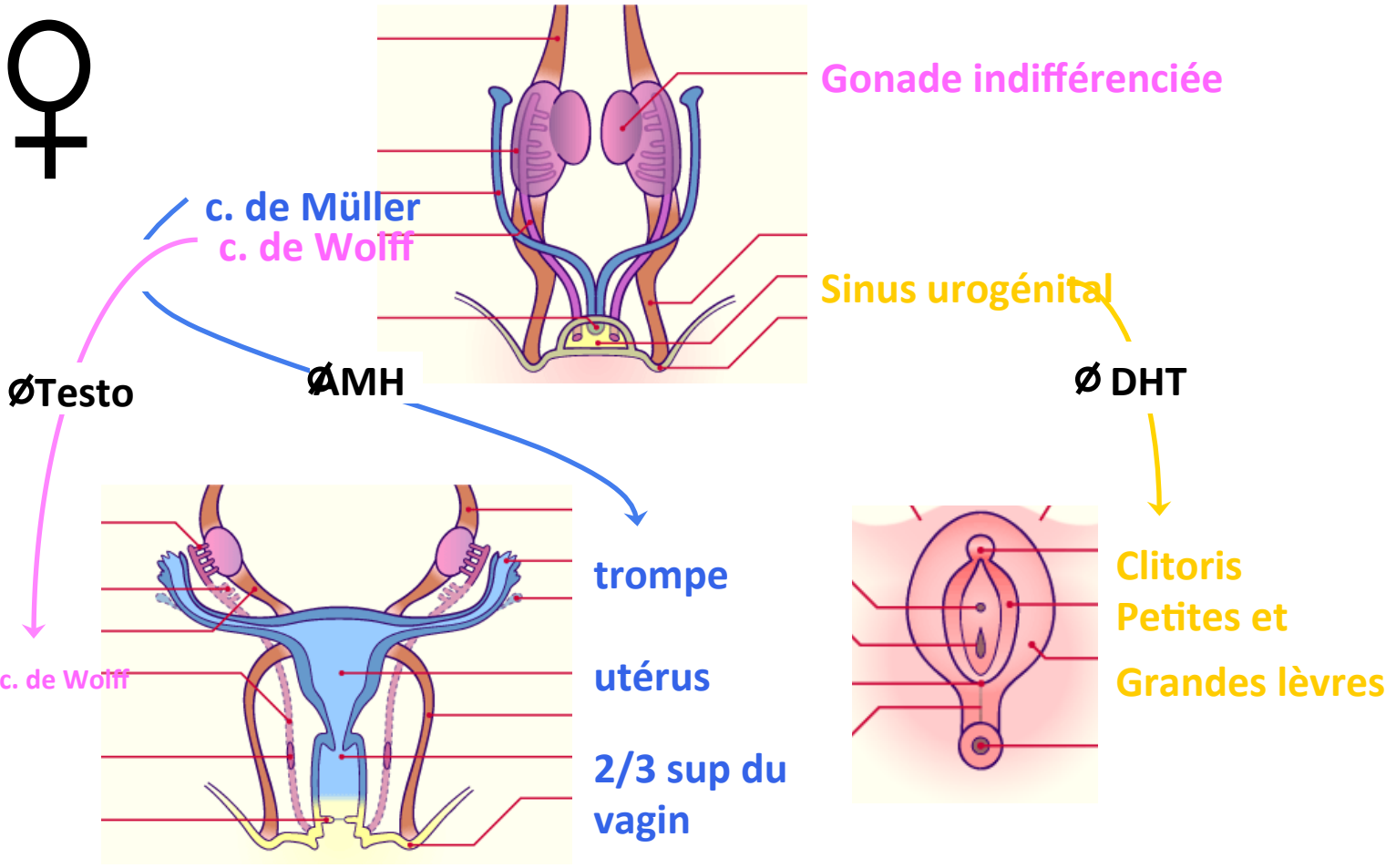
► Double contingent cellulaire

- Cellules de Leydig
 - Testostérone
- Cellules de Sertoli
 - Hormone anti-Mullerienne (AMH, MIS)
 - Inhibine B

OGI et des OGE chez le sujet XY



OGI et des OGE chez le sujet XX



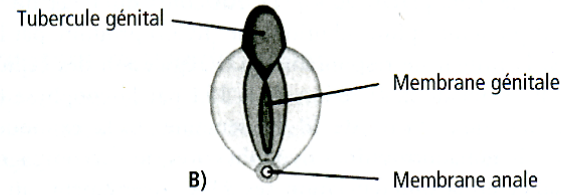
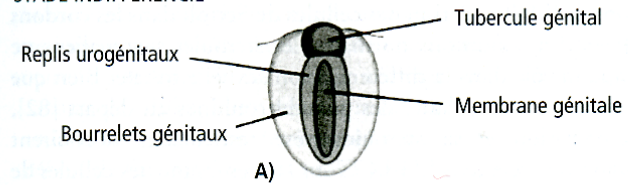
Copyright : www.embryology.ch

6 - 12 SG
 cruciale pour
 le dvp des
 OGE et OGI

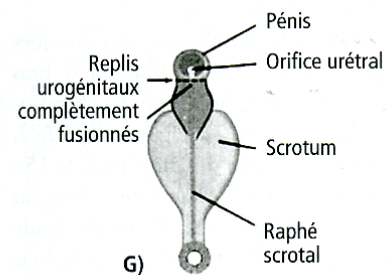
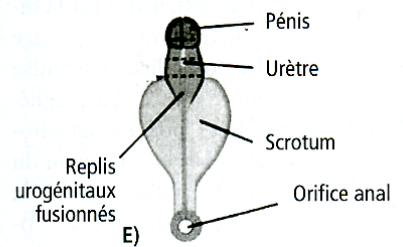
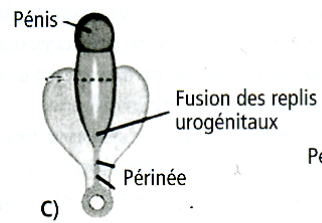
14 - 40 SG
 cruciale pour
 la croissance
 du bourgeon
 génital

Age (semaines de gestation)	Evènements
32 jours	Formation des gonades indifférenciées Formation des canaux de Wolff Différenciation et migration des cellules germinales primordiales
37 jours	Formation des canaux de Müller Colonisation de la gonade indifférenciée par les cellules germinales
42-50 jours	Différenciation testiculaire
55-60 jours	Début de la sécrétion d'AMH Différenciation des cellules de Leydig Début de régression des canaux de Müller
9 semaines	Début de la production de testostérone
10 semaines	Début de la virilisation des canaux de Wolff et du sinus uro-génital Ou début de la régression des canaux de Wolff Régression complète des canaux de Müller Début de la formation de la prostate
12 semaines	Formation des vésicules séminales Formation de la plaque vaginale à partir du sinus uro-génital, qui donnera les 2/3 inférieurs du vagin
14 semaines	Fin de l'organogenèse de l'urètre masculin
22 semaines	Le vagin atteint le périnée Arrivée des testicules au niveau de l'orifice inguinal profond
24 semaines	Accélération de la croissance du pénis
27-36 semaines	Phase inguino-scrotale de la descente testiculaire

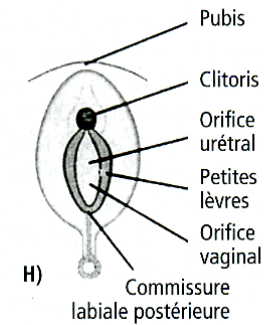
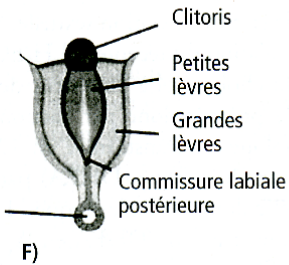
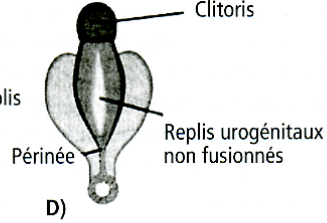
STADE INDIFFÉRENCIÉ



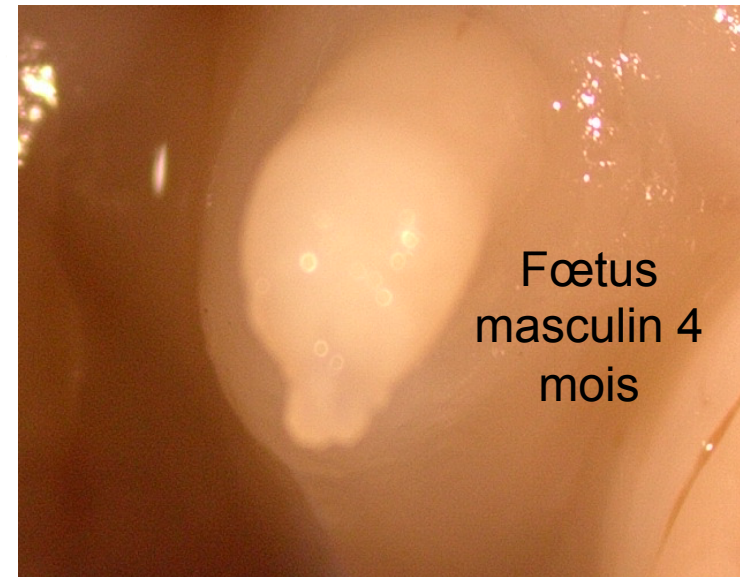
SEXE MASCULIN ♂



SEXE FÉMININ ♀

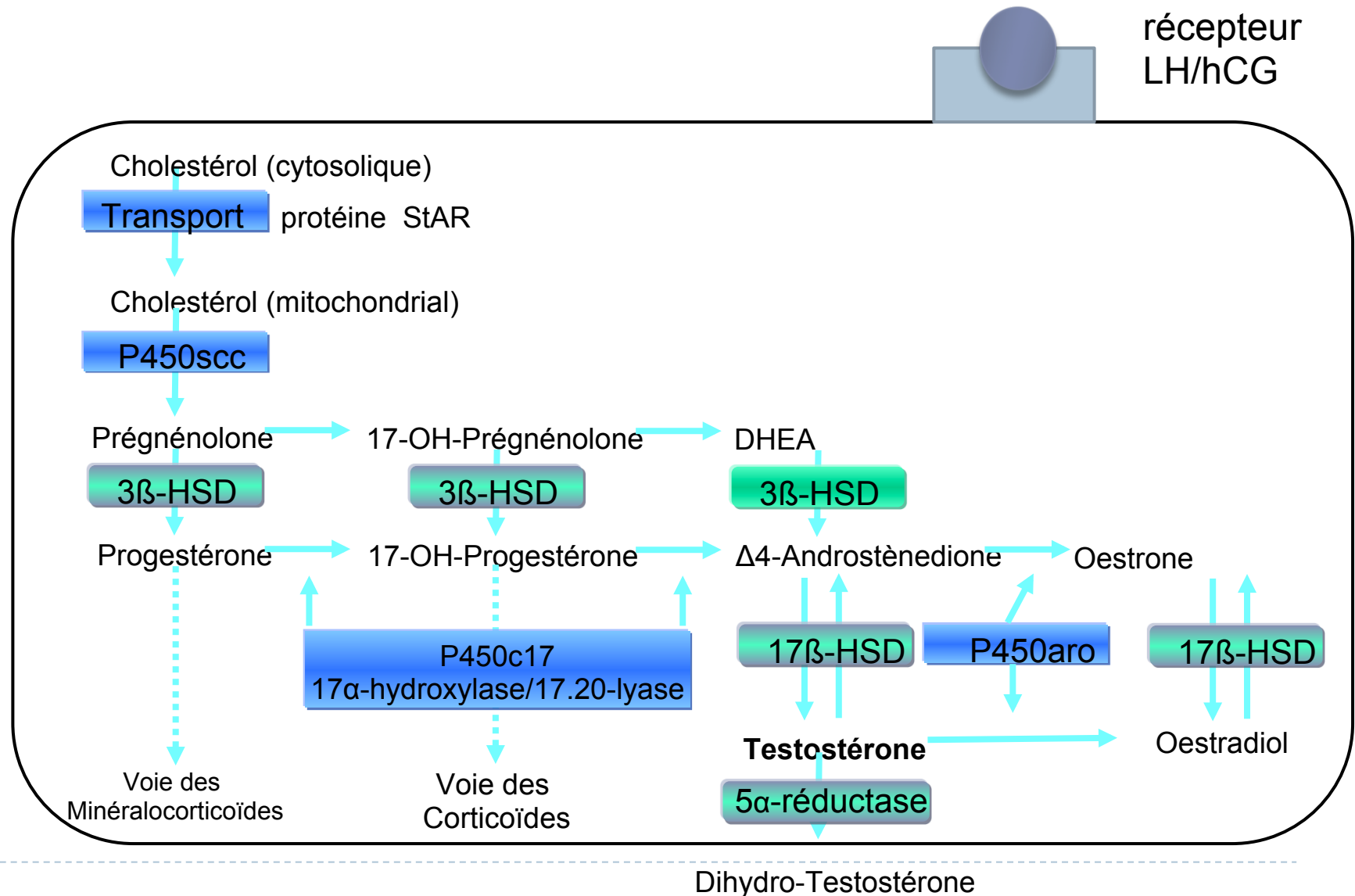


< 8 SA
indifférencié

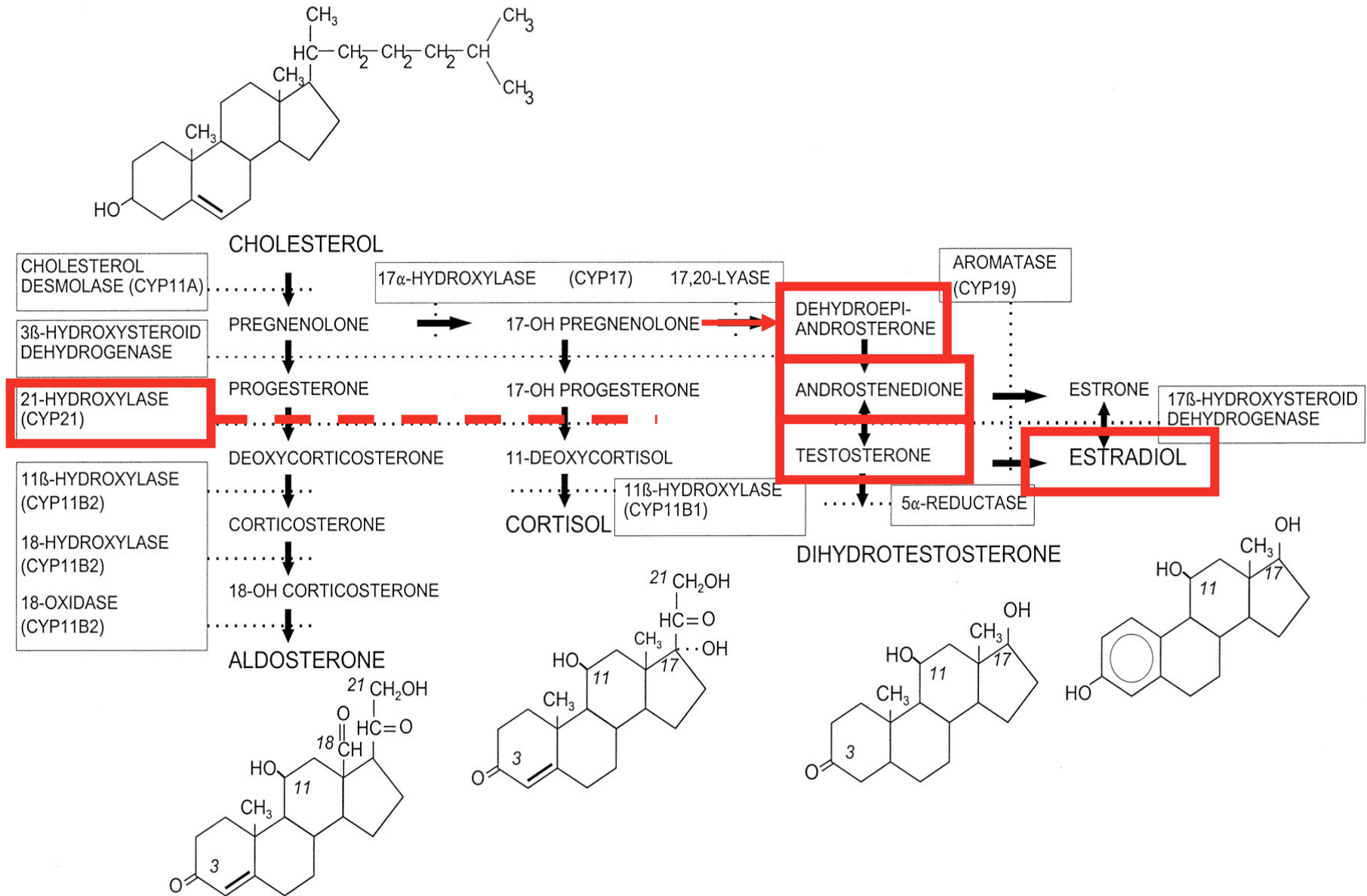


Fœtus
masculin 4
mois

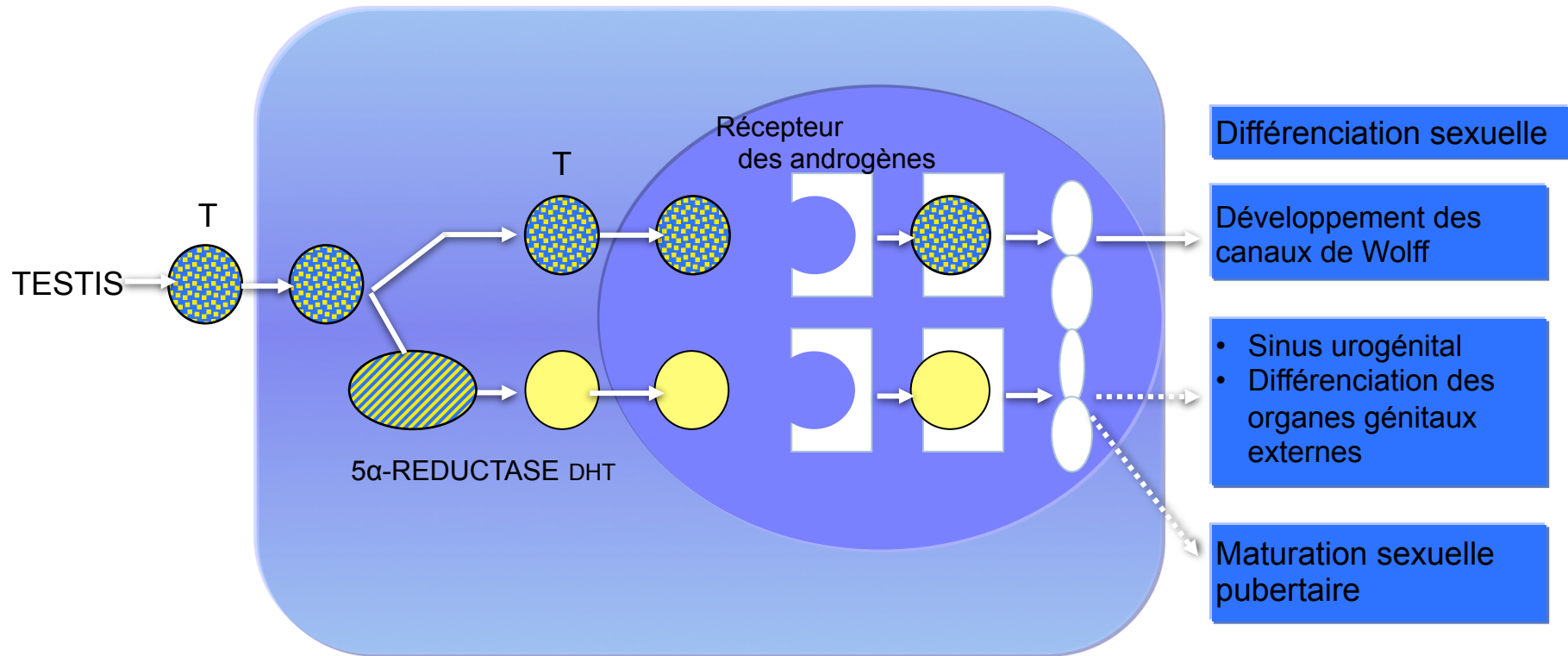
Biosynthèse de la testostérone par la cellule de Leydig



Stéroidogénèse surrénalienne



Actions de la testostérone

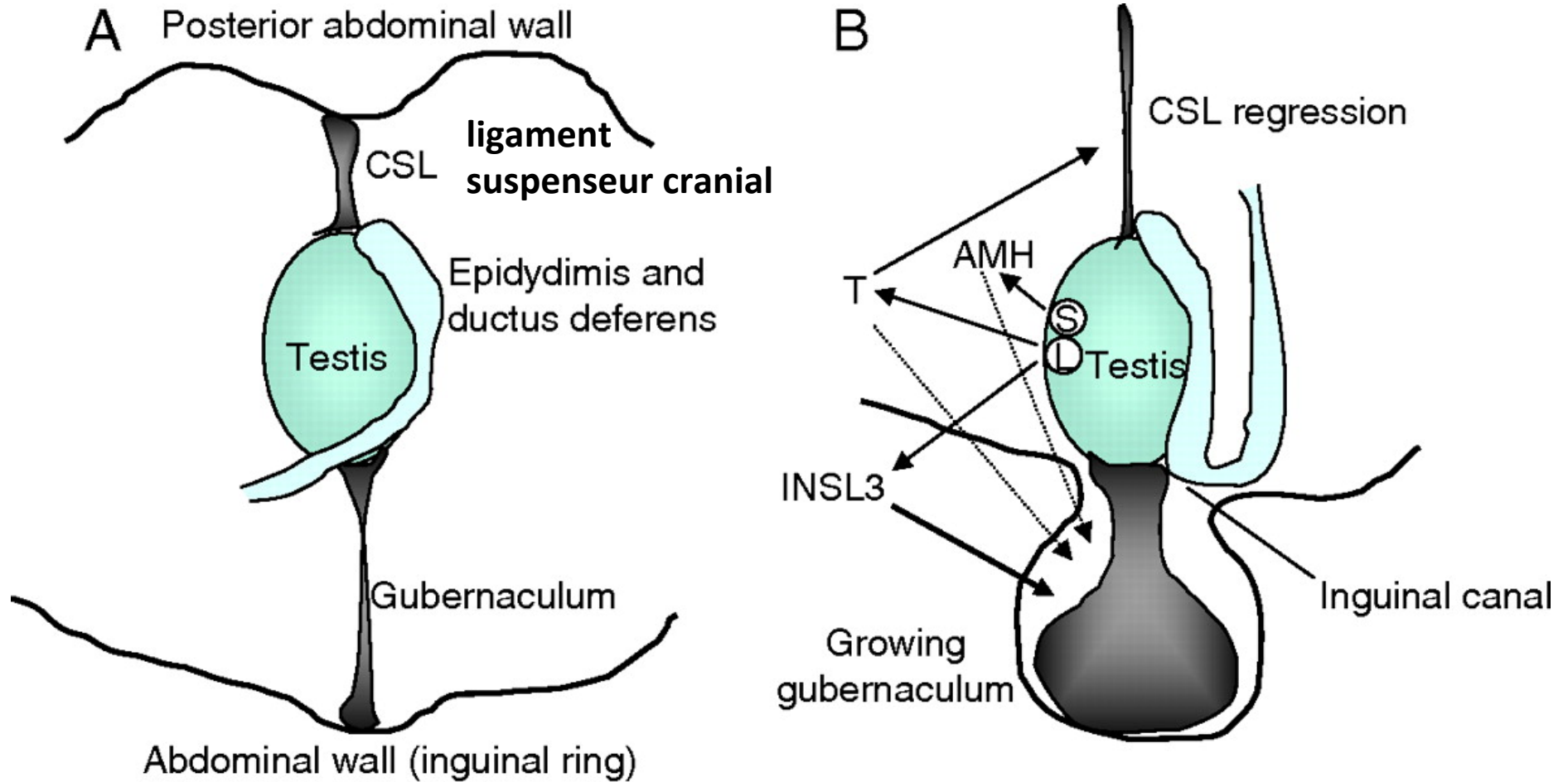


Mécanismes hormonaux de la descente testiculaire

- ▶ 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)



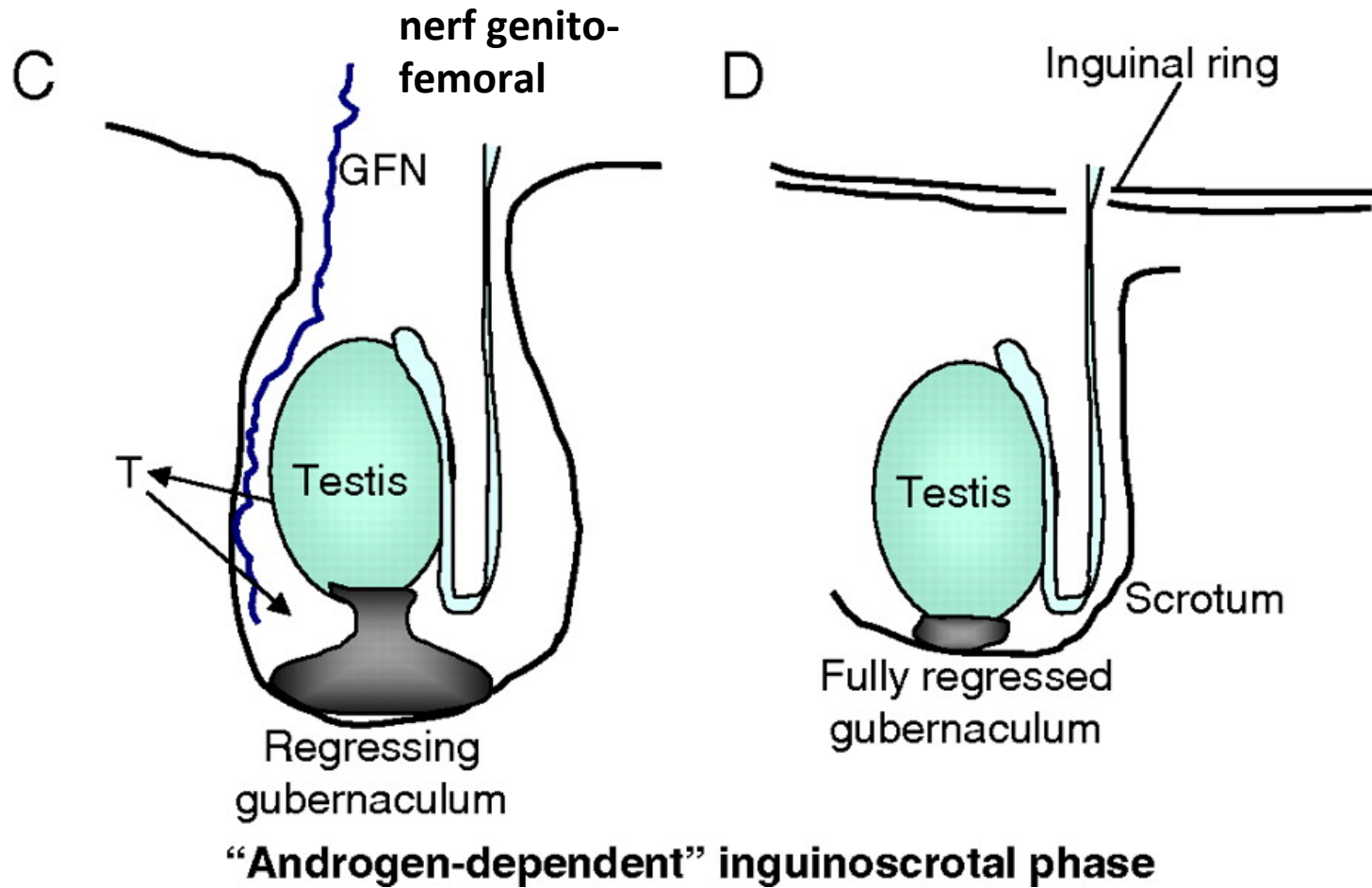
Mécanismes hormonaux de la descente testiculaire



“INSL3-dependent” transabdominal phase



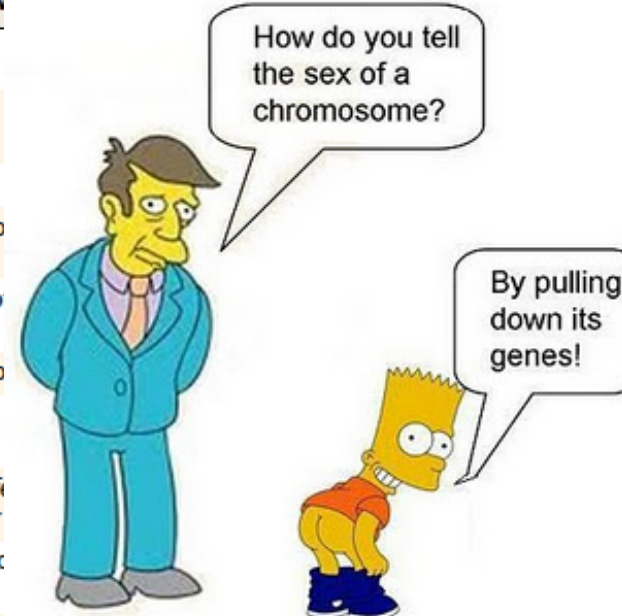
Mécanismes hormonaux de la descente testiculaire



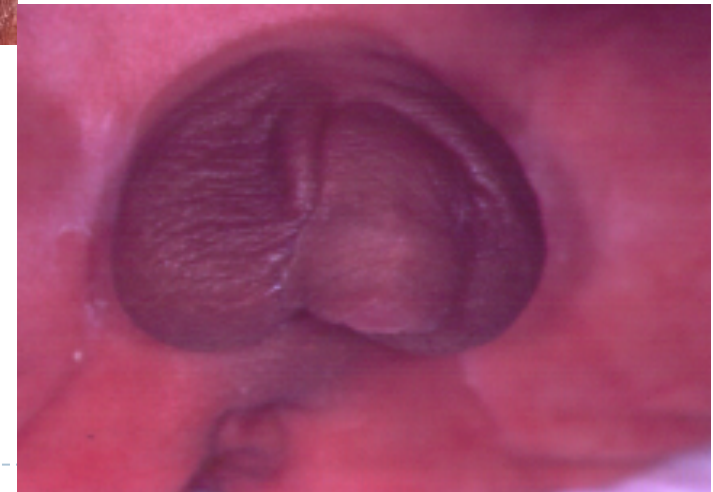
Approche séméiologique d'un enfant ayant une anomalie de la différenciation sexuelle

Table 1. Mutations in Genes Involved in Sex Determination and Dev

Gene (Locus)	Protein and Proposed Function	
<i>WT1</i> (11p13)	Transcription factor	
<i>SF-1</i> (9q33)	Transcription factor, nuclear receptor	
<i>SOX9</i> (17q24)	High-mobility-group transcription facto	
<i>DAX1</i> (Xp21.3)	Transcriptional regulator, nuclear-recep protein	
<i>SRY</i> (Yp11)	High-mobility-group transcription facto	
<i>MIS</i> , or <i>AMH</i> , type II receptor (12q12–13)	Serine threonine kinase receptor	
<i>MIS</i> , or <i>AMH</i> (19p13)	Secreted protein, causes regression of müllerian duct; Leydig-cell inhibitor	
<i>AR</i> (Xq11–12)	Androgen receptor, a ligand transcriptic factor	
<i>HSD17B3</i> (9q22)	17 β -Hydroxysteroid dehydrogenase, 17-ketosteroid reductase 3	male pseudohermaphroditism
<i>SRD5A2</i> (5p15)	5 α -Reductase type 2	Male pseudohermaphroditism*
<i>CYP17</i> (10q24–25)	17-Hydroxylase: 20–22 lyase	Male pseudohermaphroditism
<i>CYP21</i> (6q21.3)	21-Hydroxylase	Congenital adrenal hyperplasia, female pseudohermaphroditism
<i>HSD3B2</i> (1p13.1)	3 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type II	Congenital adrenal hyperplasia
<i>CYP11B1</i> (8q24)	11 β -Hydroxylase	Congenital adrenal hyperplasia
<i>STAR</i> (8p11.2)	Steroidogenic acute regulatory protein	Congenital lipid adrenal hyperplasia



Approche sémiologique d'un enfant ayant une anomalie de la différenciation sexuelle



Démarche

- ▶ Risque d'insuffisance surrénalienne néonatale?
- ▶ Meilleur choix pour la déclaration de sexe ?
- ▶ Utiliser des termes neutres pour les parents
 - ▶ ~~hermaphrodisme, ambiguïté, pénis, clitoris, testicules, ovaires~~
 - ▶ anomalie de la différenciation sexuelle
 - ▶ bourgeon génital
 - ▶ gonades
- ▶ Implications en termes d'identité de genre
 - ▶ Rôle de l'exposition du cerveau à la testostérone en période ante et peri-natale + sensibilité à l'hormone
 - ▶ ≠ des dysphories de genre



Grandes orientations

Gonades palpables dans les bourses		
Oui	XY	XY hypo virilisé
Non	XX	XX virilisée



XY hypo virilisé, 46,XY DSD

Anomalie de la différenciation gonadique	Canaux de Muller?	Dysgénésie gonadique
Anomalie de la production de testostérone	Si défaut de stéroïdogénèse commun avec surrénale, risque d'insuffisance surrénale	<ul style="list-style-type: none">• anomalie du récepteur de LH/hCG• déficit enzymatique (3βHSD)
Anomalie de l'action de la testostérone	Pathologie génétique de la réceptivité aux androgènes Souvent pas d'étiologie précise	<ul style="list-style-type: none">• insensibilité aux androgènes (lié à l'X)• déficit en 5 alpha réductase



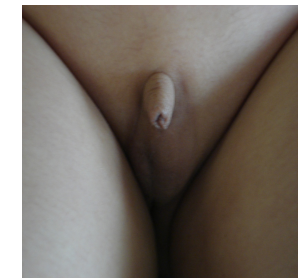
XX virilisée, 46,XX DSD

Excès de production d'androgènes par la surrénale	Déficit en 21hydroxylase Risque d'insuffisance surrénale néonatale
Excès de production d'androgènes par le placenta	Déficit en aromatase



Comment s'orienter / quels diagnostics possibles ?

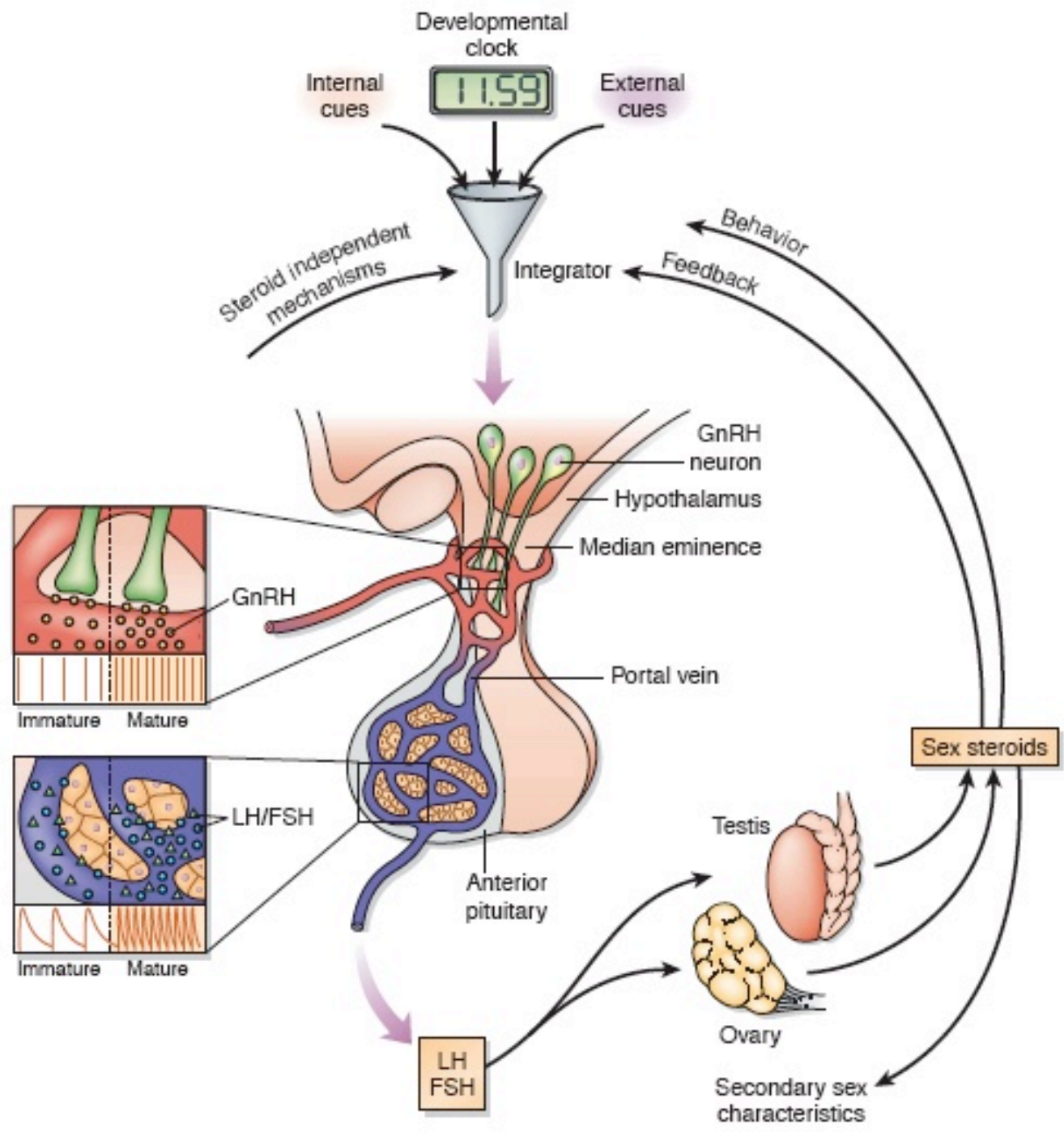
- ▶ Pas de gonade palpable et hypertrophie clitoridienne isolée (>10mm) / hypospade
 - ▶ - Nouveau-né 46,XX virilisé (bloc en 21OHase ++)
 - ▶ - Nouveau-né 46, XY insuffisamment virilisé
 - ▶ - Nouveau-né 45,X/46,XY
- ▶ Une gonade palpable et hypospade et/ou micropénis (< 25 mm à terme) et/ou bifidité scrotale
 - ▶ - Nouveau-né 46, XY insuffisamment virilisé
 - ▶ - Nouveau-né 45,X/46,XY
 - ▶ - (Mâle XX)
- ▶ Absence d'hypospade (méat urinaire au bout du bourgeon) et pas de gonade palpable ou ectopie testiculaire bilatérale +/- micropénis
 - ▶ - Nouveau-né 46,XX virilisé (bloc en 21OHase ++)
 - ▶ - Hypogonadisme hypogonadotrope
 - ▶ - Régression testiculaire
 - ▶ - Persistance des dérivés Mullériens



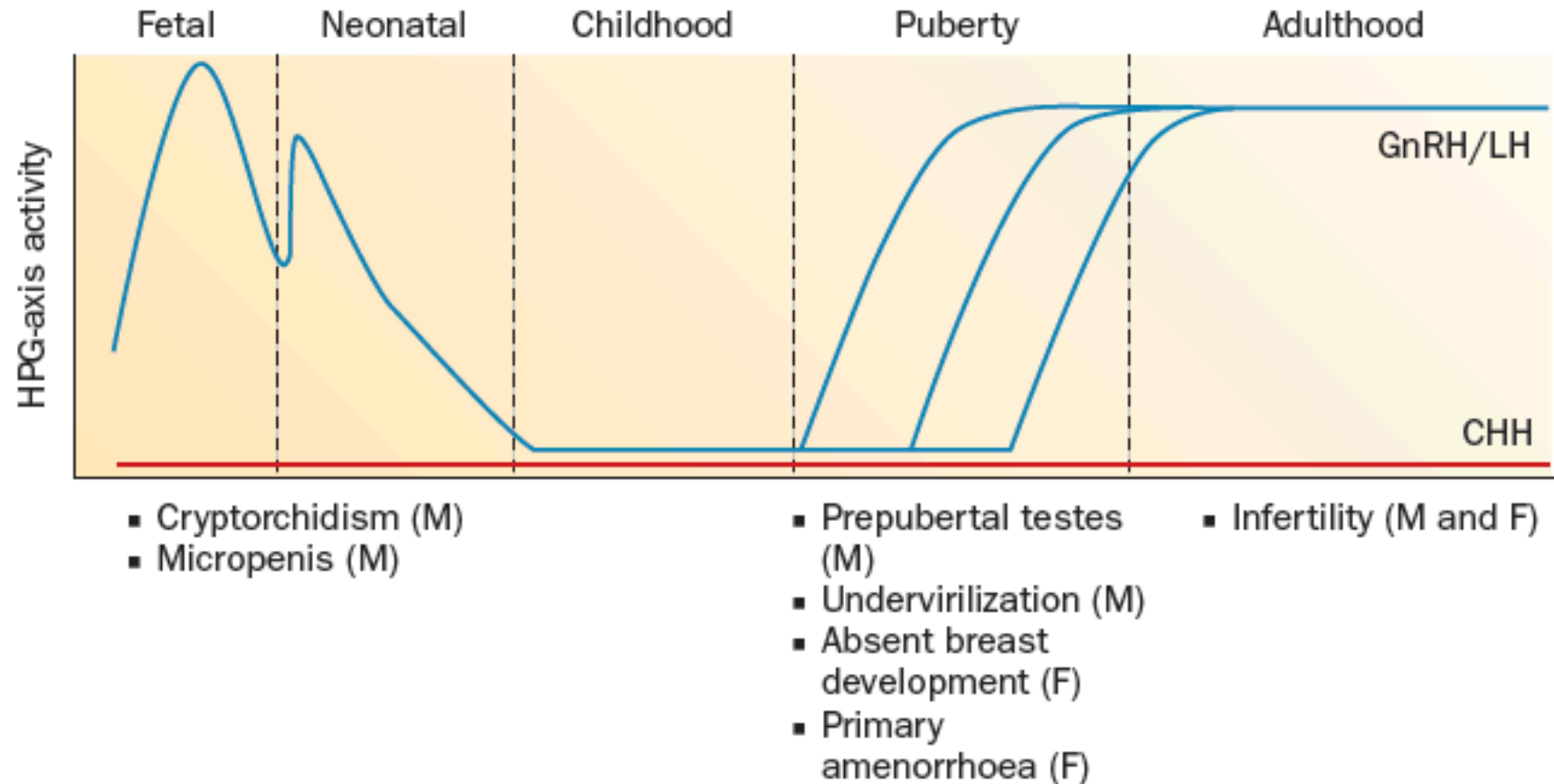
Puberté

- ▶ Ensemble phénomènes maturatifs amenant individu à un stade de développement permettant la reproduction
- ▶ Période de transition enfance et âge adulte
 - ▶ Apparition caractères sexuels secondaires
 - ▶ Fertilité acquise
 - ▶ Pic croissance pubertaire
 - ▶ Période transformation psychologique

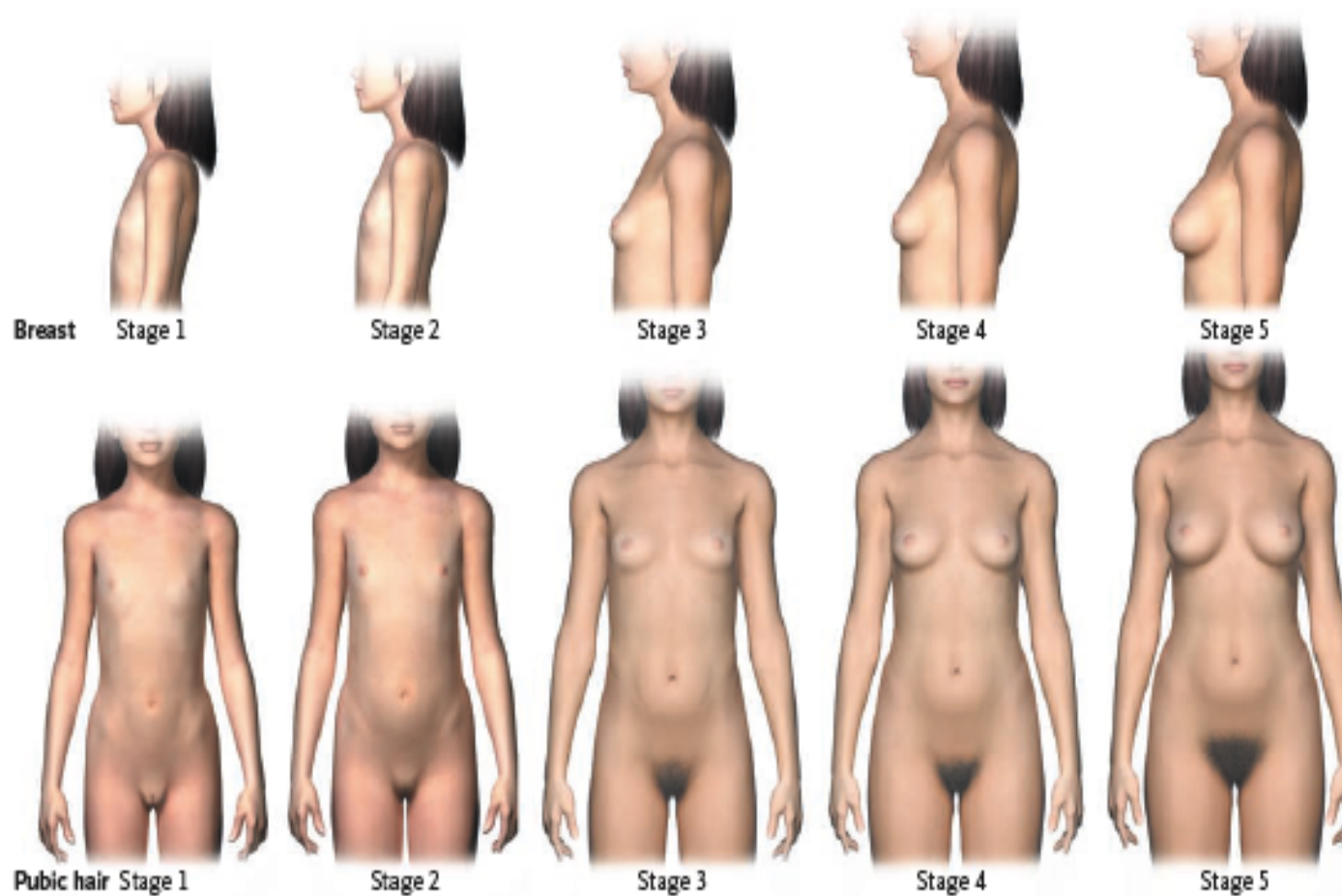




L'axe gonadotrope au fil des âges



Développement pubertaire normal : filles



- ▶S2 11.5 ± 1.1 ans
- ▶S3 12.1 ± 1.1 ans
- ▶S4 13.1 ± 1.1 ans
- ▶S5 15.3 ± 1.7 ans
- ▶Menarche 13.5 ± 1.1 ans

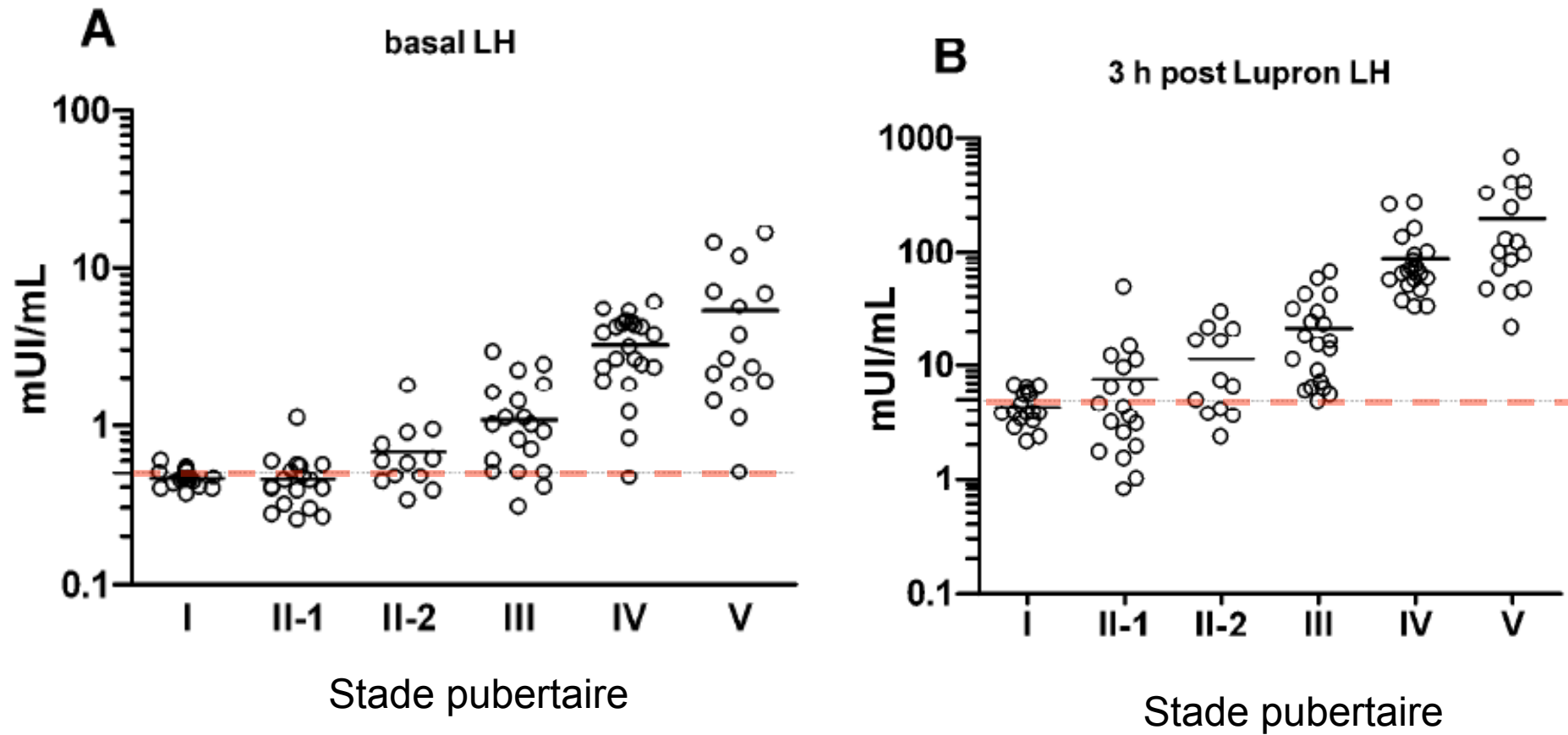
- ▶P2 11.6 ± 1.2 ans
- ▶P3 12.3 ± 1.1 ans
- ▶P4 12.9 ± 1.1 ans
- ▶P5 14.4 ± 1.2 ans

Développement pubertaire normal : filles

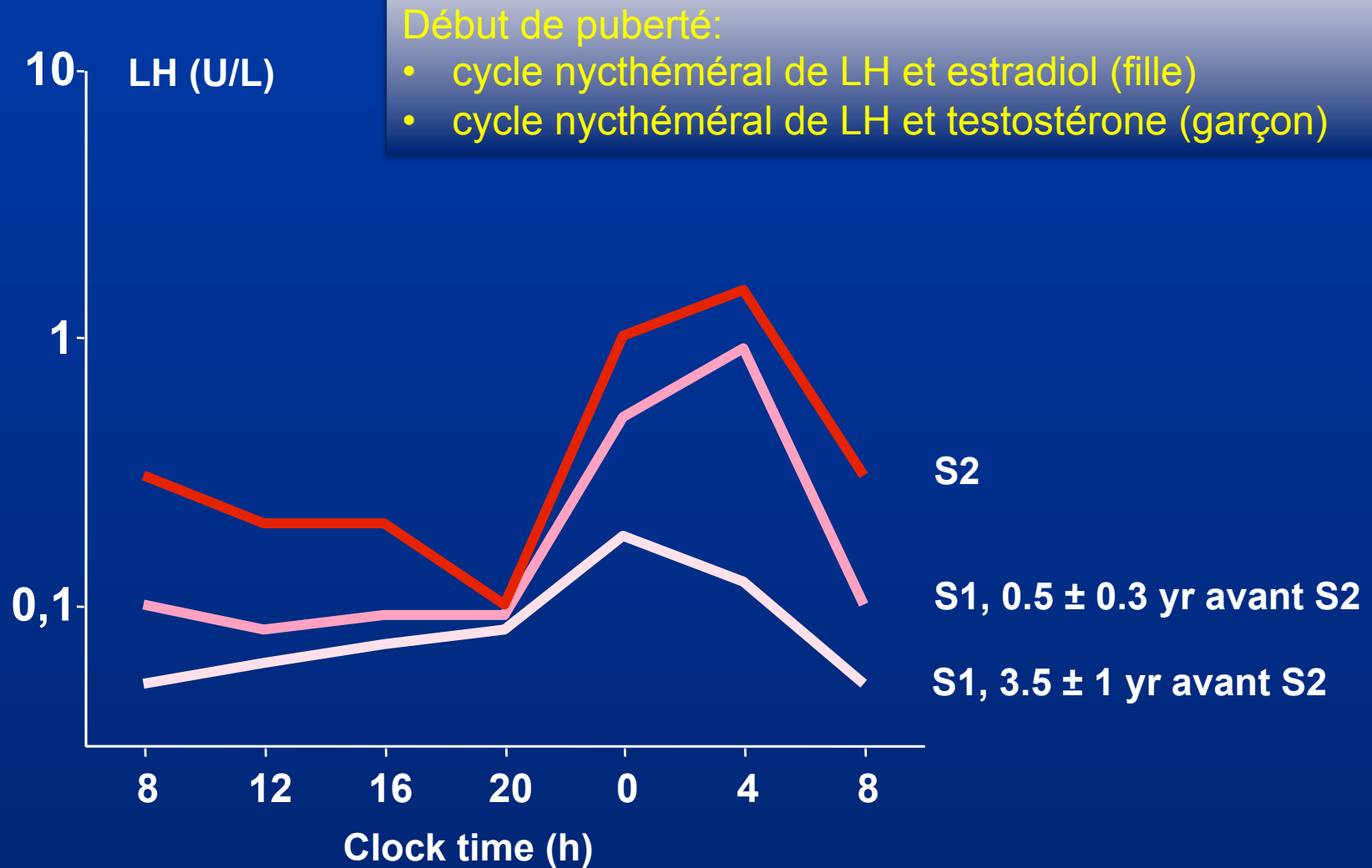
- ▶ Début puberté clinique:
 - ▶ Stade S2 début du développement des seins
- ▶ Normales \approx 8 à 13 ans, moyenne = 10 ans et demi
 - ▶ Avance <8 ans
 - ▶ Retard >13 ans
- ▶ Progression d'un stade à l'autre \approx 6 mois
- ▶ Premières règles \approx 2 à 3 ans après le stade S2
 - ▶ Avance <10 ans
 - ▶ Retard $>15,5$ ans
- ▶ Pilosité pubienne
 - ▶ Stades P en général en parallèle ou un peu en retard sur les stades S
 - ▶ Effets des androgènes surrénale + ovaires



Evolution de la LH pendant la puberté



LH plasmatique chez l'enfant avant la puberté

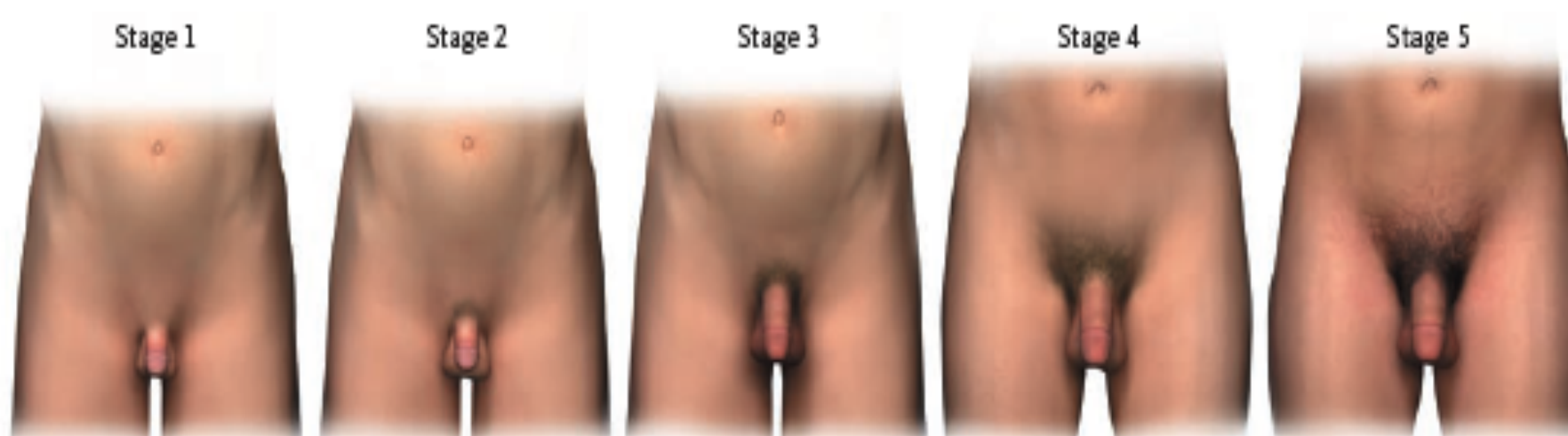


Mitamura et al, JCEM 2000

Développement pubertaire normal : garçons

- ▶G2 11.6 ± 1.1 ans
- ▶G3 12.9 ± 1.1 ans
- ▶G4 13.8 ± 1.0 ans
- ▶G5 14.9 ± 1.1 ans

- ▶P2 13.4 ± 1.1 ans
- ▶P3 13.9 ± 1.0 ans
- ▶P4 14.4 ± 1.1 ans
- ▶P5 15.2 ± 1.1 ans



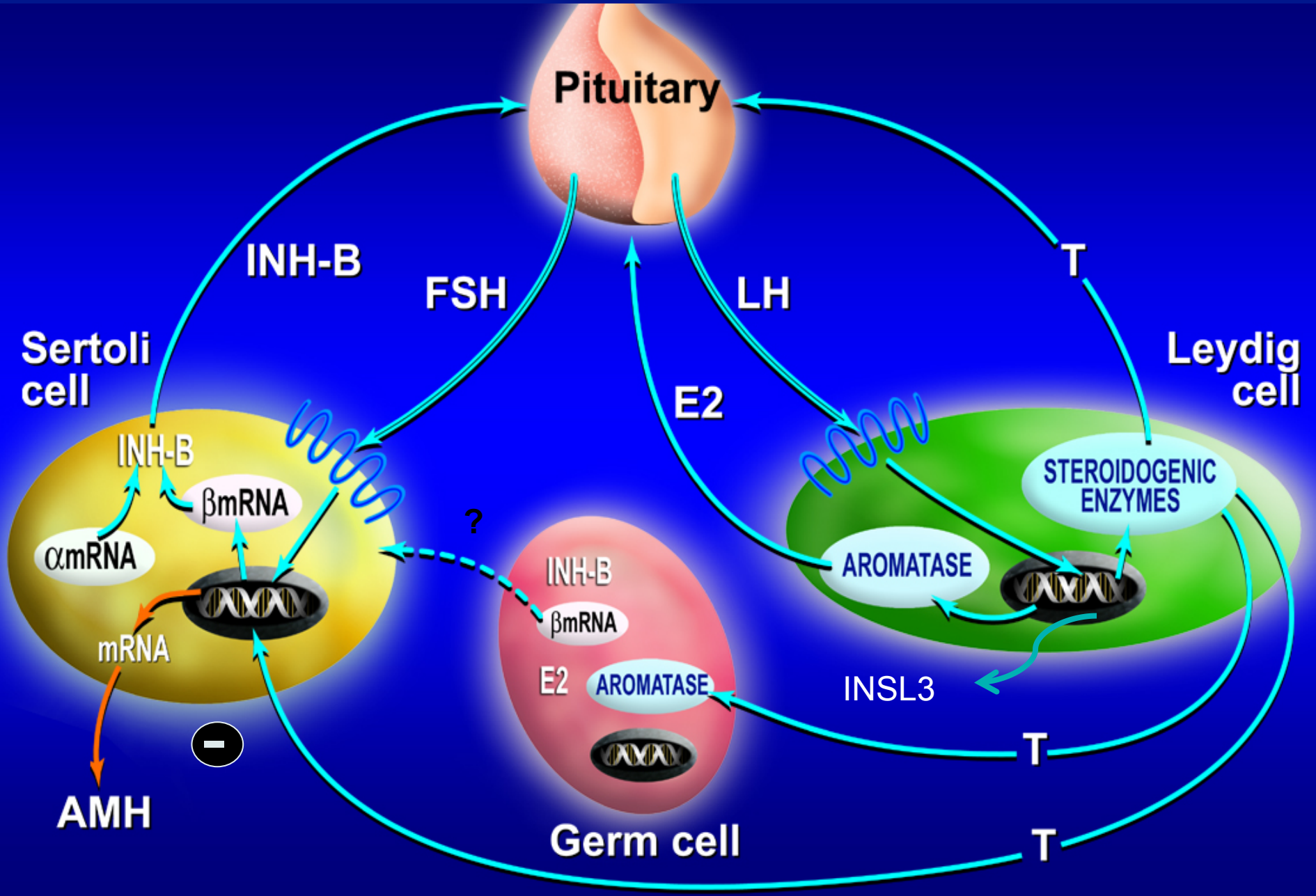
Marshall & Tanner 69
Carel, NEJM 2008

Développement pubertaire normal : garçons

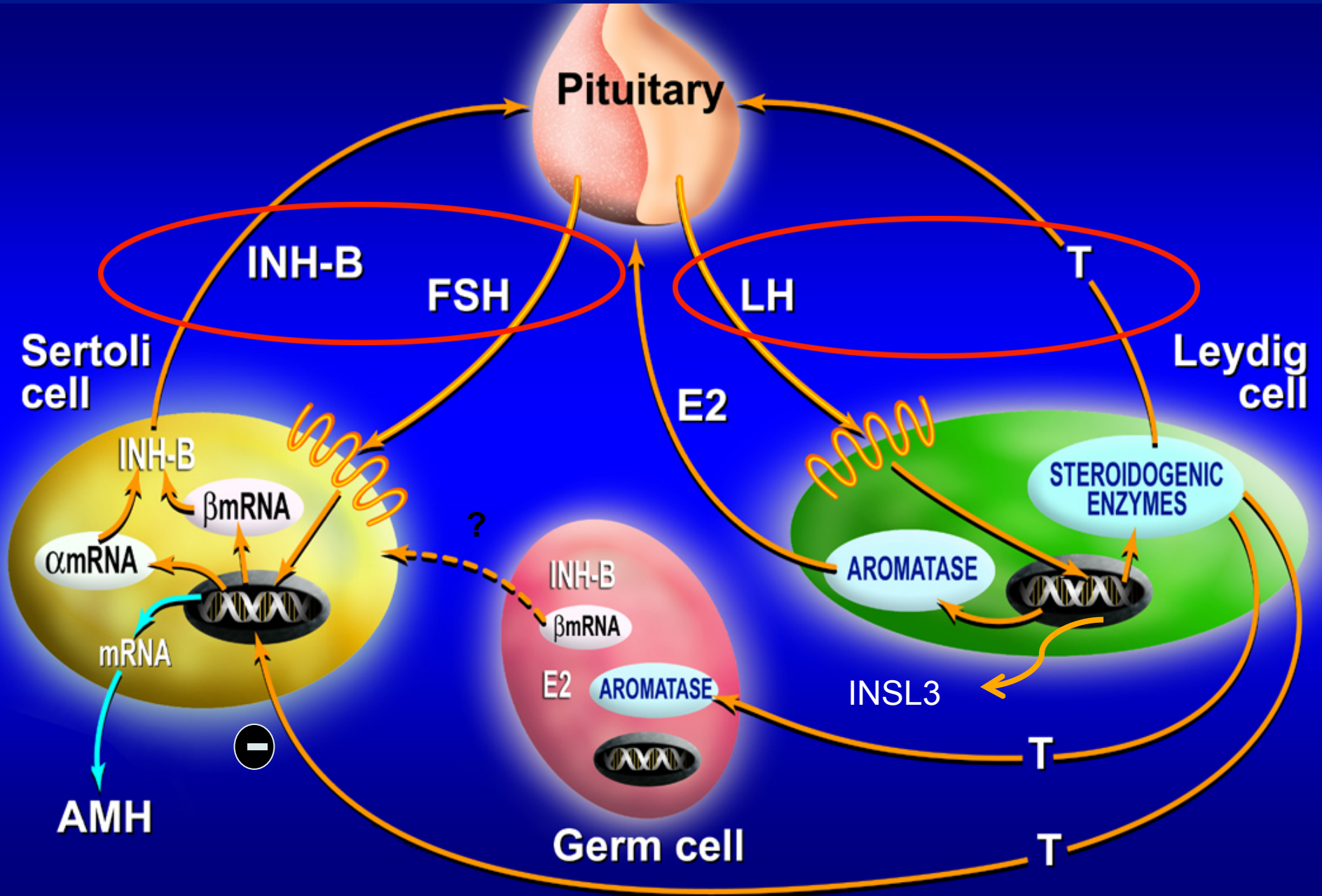
- ▶ **Début puberté clinique:**
 - ▶ Stade G2 = début du développement des testicules
 - ▶ taille >25x15 mm ou 3 ml
- ▶ Normales \approx 9,5 à 14 ans, moyenne = 11,5 ans
 - ▶ Avance <9,5 ans
 - ▶ Retard >14 ans
- ▶ Progression d'un stade à l'autre \approx 6 mois
- ▶ **Pilosité pubienne**
 - ▶ Stades P en général en retard sur les stades G
 - ▶ Effets des androgènes surrénale + testicules



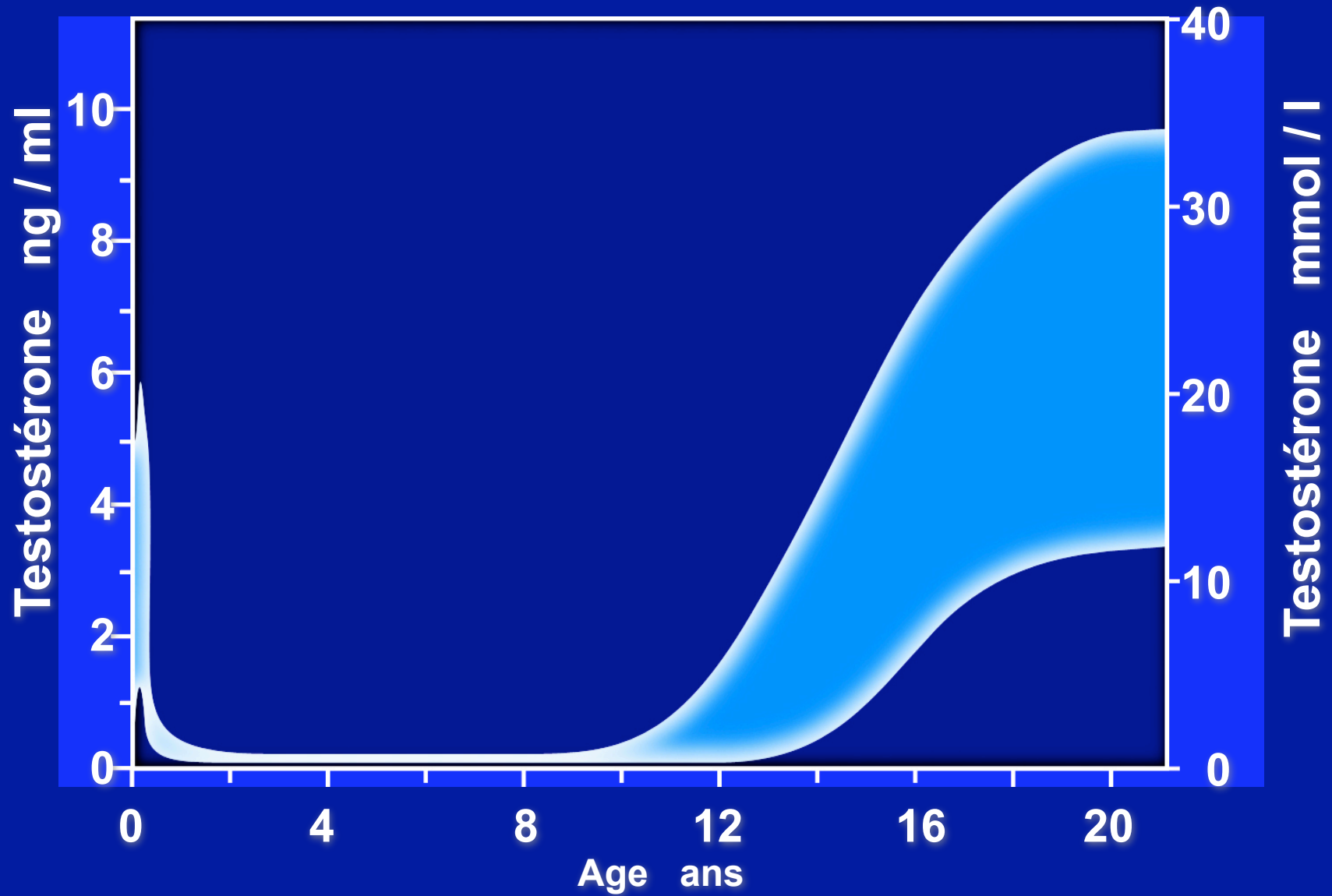
Axe hypophyse-gonades avant la Puberté



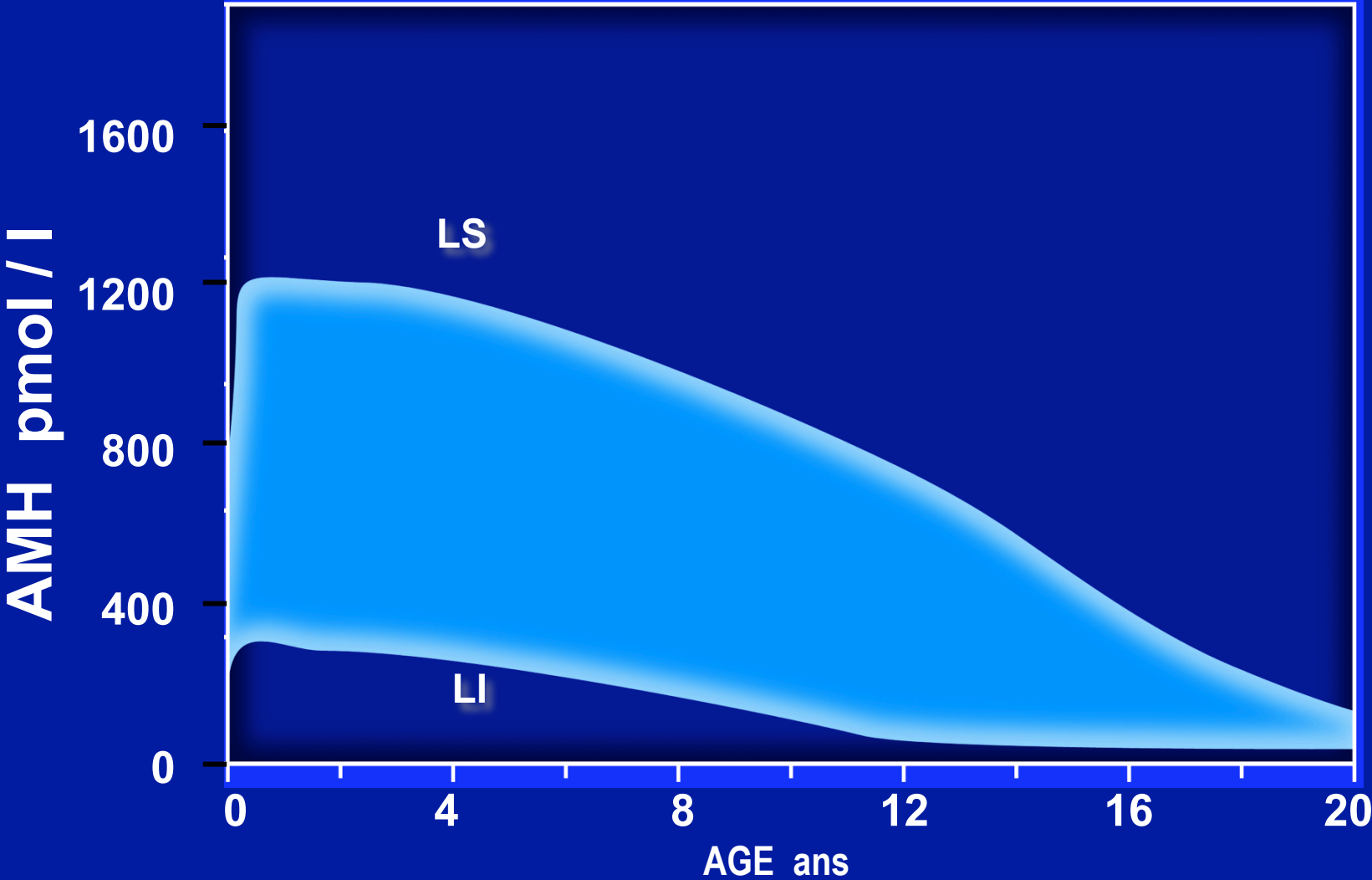
Axe hypophyse-gonades après la Puberté



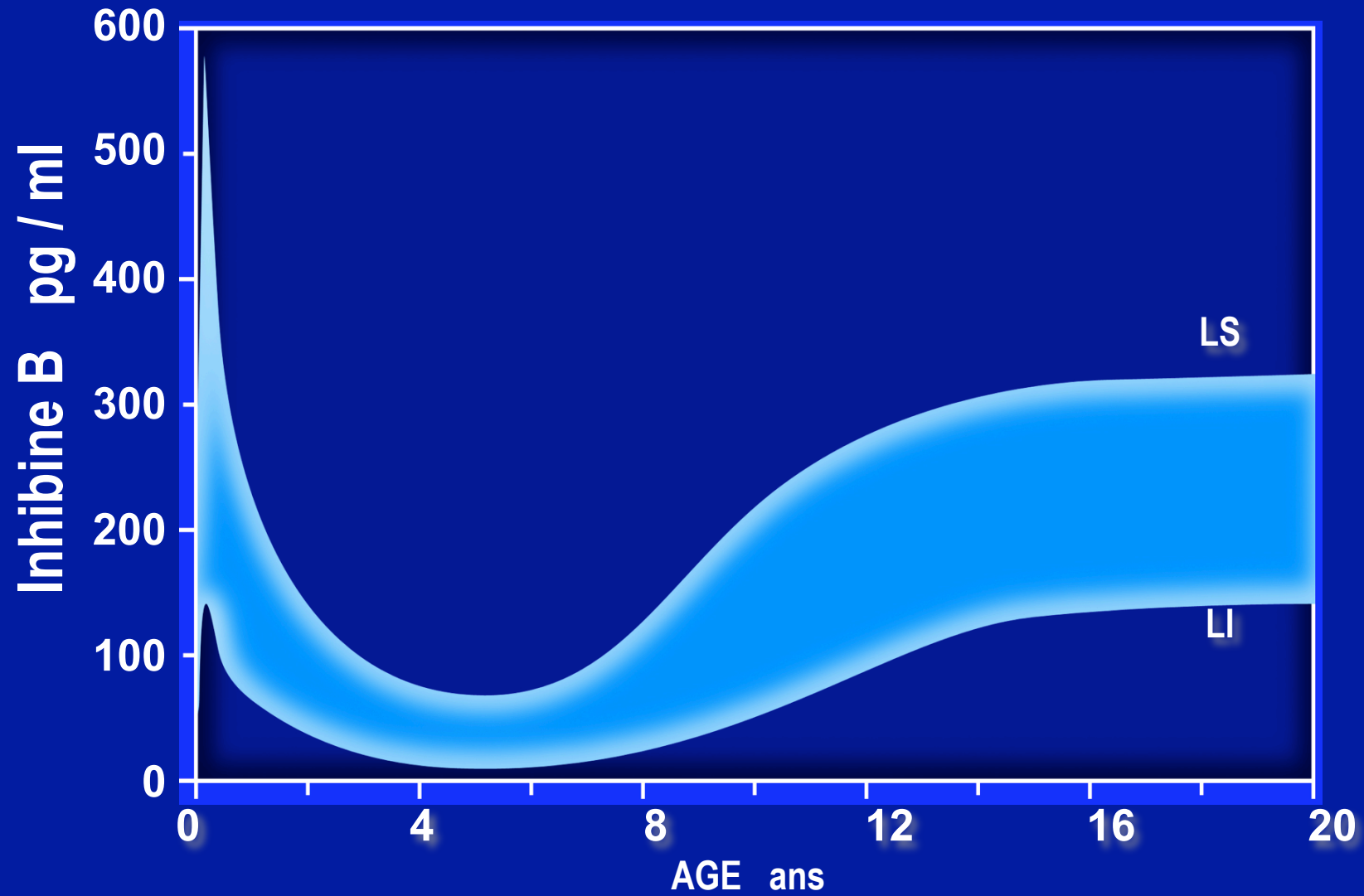
Testostérone chez le Garçon



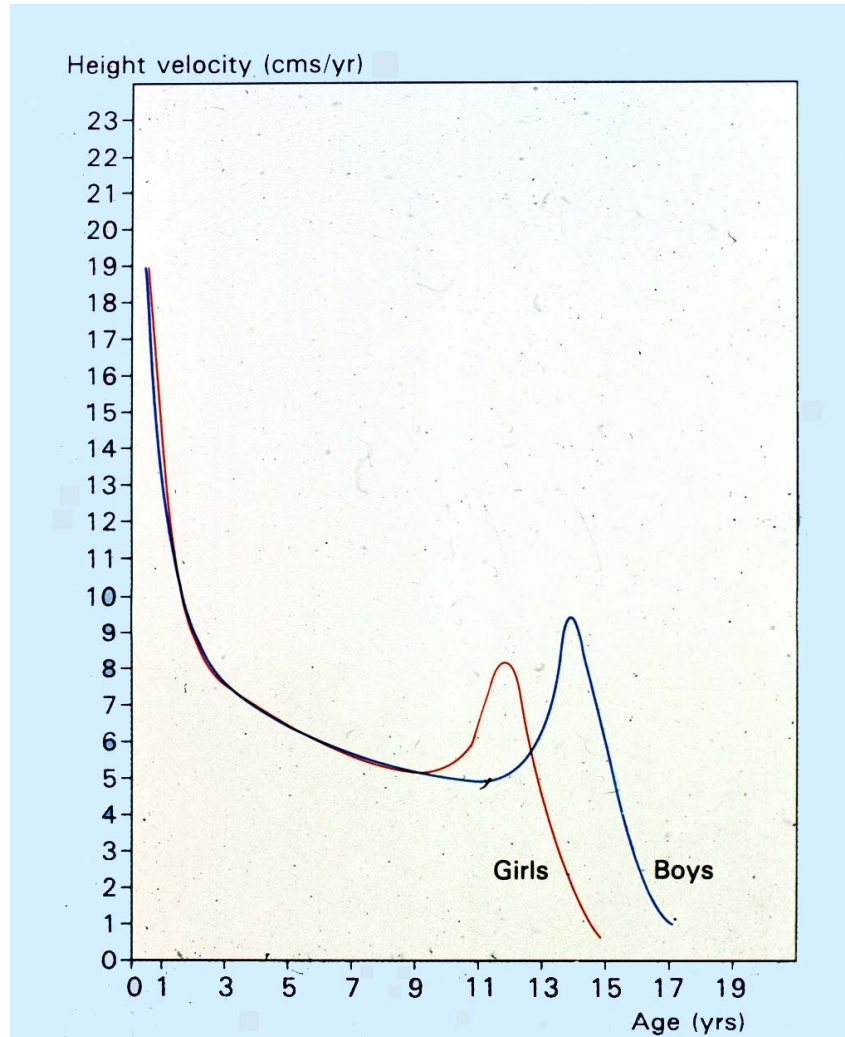
AMH chez le Garçon



Inhibine B chez le Garçon



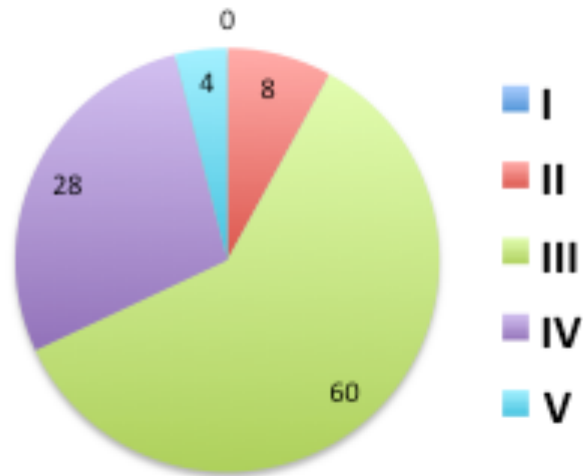
Pic croissance pubertaire



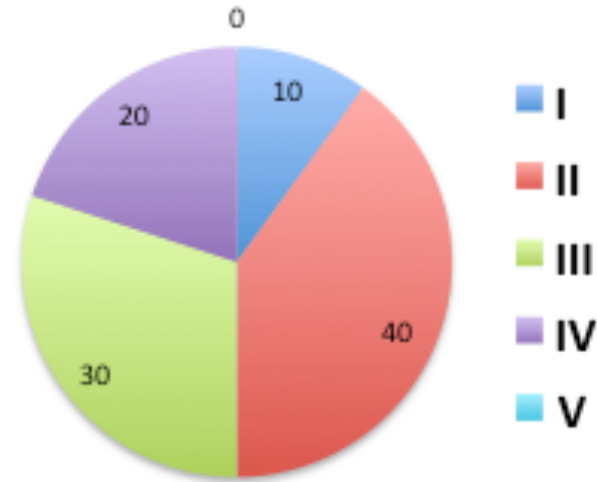
- ▶ **Gain statural total**
 - ▶ 20 - 25 cm fille
 - ▶ (7 cm / an)
 - ▶ 25 - 28 cm garçon
 - ▶ (9 cm / an)
- ▶ **Pic de croissance d'autant plus important que puberté avancée**
- ▶ **Croissance : surtout d'abord les membres**
 - ▶ pied : croissance achevée avant taille définitive

Pubertal spurt and pubertal development

Boys Tanner stage at peak velocity (%)



Girls Tanner stage at peak velocity (%)



Facteurs de variation de la puberté

External cues

- o Adipose depot
- o Early growth
- o International adoption
- o Hypothalamic lesion
- o Endocrine disrupters
- o Sex steroids
- o Pheromonal influences
- o Life history trade-off

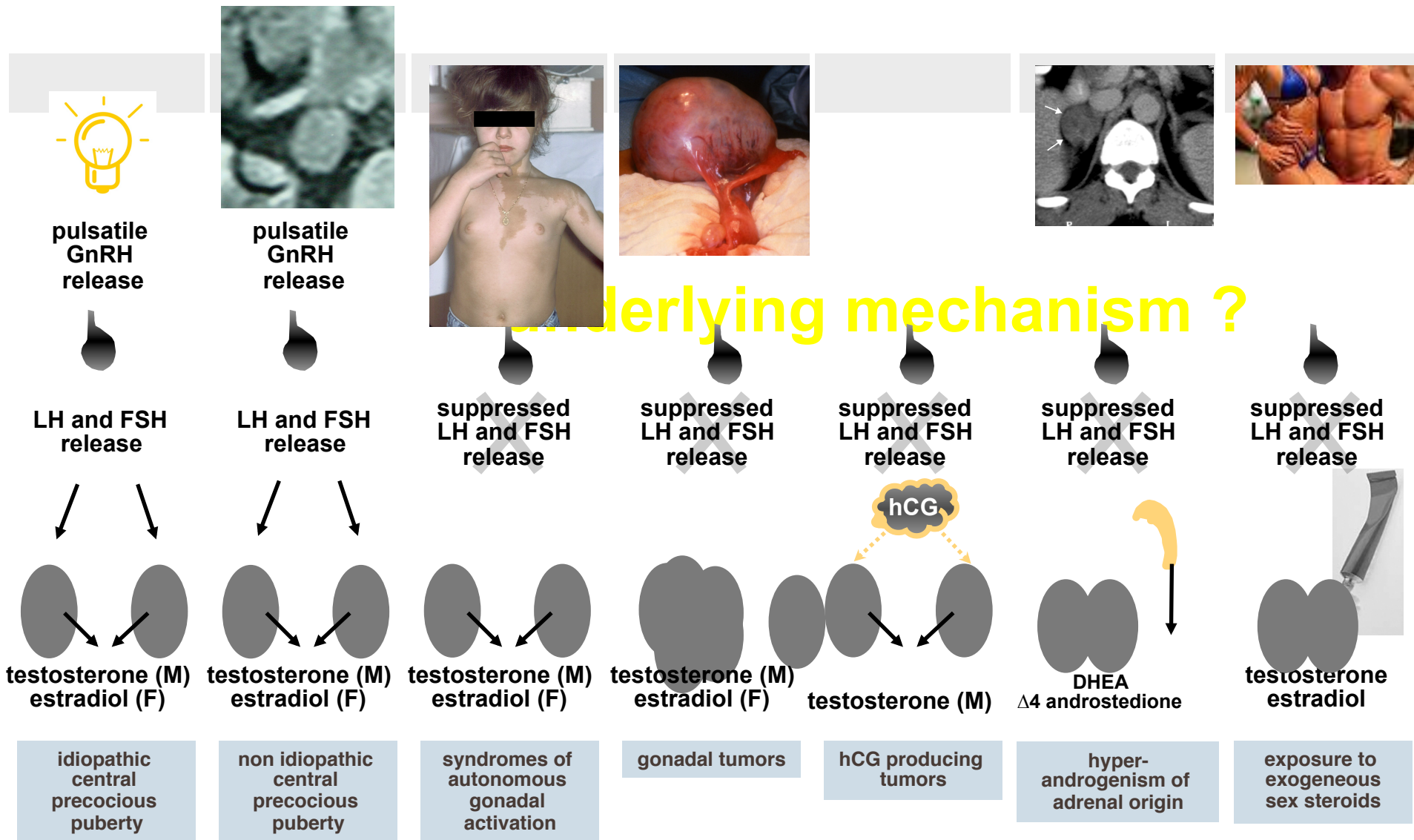
Internal cues

- o Adipose depot
- o Perinatal programming
- o Early growth
- o Genes
 - familial forms
 - GPR54 mutation
 - Chr 14 maternal disomy
 - Williams syndrome
 - Kabuki syndrome
 - Lin28B
 - ...

Grands cadres

- ▶ Puberté précoce
- ▶ Retard pubertaire
- ▶ Aménorrhée primaire





central or gonadotropin-dependent precocious puberty

peripheral or gonadotropin-independent precocious puberty

Aménorrhée primaire: pas de règles à 15,5 ans

- ▶ Interrogatoire
 - ▶ consanguinité
 - ▶ antécédents familiaux similaires
 - ▶ Puberté?
 - ▶ Impubérisme (S1 ou S2):
 - ▶ défaut de développement de la puberté
 - ▶ Développement pubertaire normal (S4 ou S5)
 - ▶ Anomalie de développement de l'utérus?
 - ▶ Retard pubertaire simple
 - ▶ Examen systématique
 - ▶ examen clinique général
 - ▶ recueil systématique de signes concernant la croissance et le développement depuis la naissance
 - ▶ analyse de la courbe de croissance, poids taille, BMI
 - ▶ examen clinique général par appareil (recherche de signes morphologiques en particulier)
-
- ▶ peut orienter vers un syndrome de Turner par exemple

Biologie

- ▶ dosage de FSH, LH, estradiol
 - ▶ dosages normaux pour l'âge, oriente vers un défaut de développement de l'appareil génital
 - ▶ FSH élevée, estradiol bas, LH variable
 - ▶ insuffisance ovarienne primitive
 - diagnostic n°1 = syndrome de Turner, caryotype 45,X
 - ▶ FSH normale ou basse, LH normale ou basse, estradiol bas
 - ▶ hypogonadisme central – nombreux diagnostics
 - en général pathologie génétique, syndrome de Kallmann (anosmie), parfois tumeur hypothalamique
 - mais également pathologie générale, anorexie



Radiologie

- ▶ **échographie pelvienne**
 - ▶ surtout utile en cas de suspicion de défaut de développement de l'appareil génital (aplasie utérine, syndrome de Rokitansky ou de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser).
 - ▶ sinon, mesure du développement utérin
 - ▶ peu de valeur pour analyser le développement ovarien
- ▶ **IRM cérébrale**
 - ▶ peut être utile si on suspecte une pathologie hypothalamo-hypophysaire

