

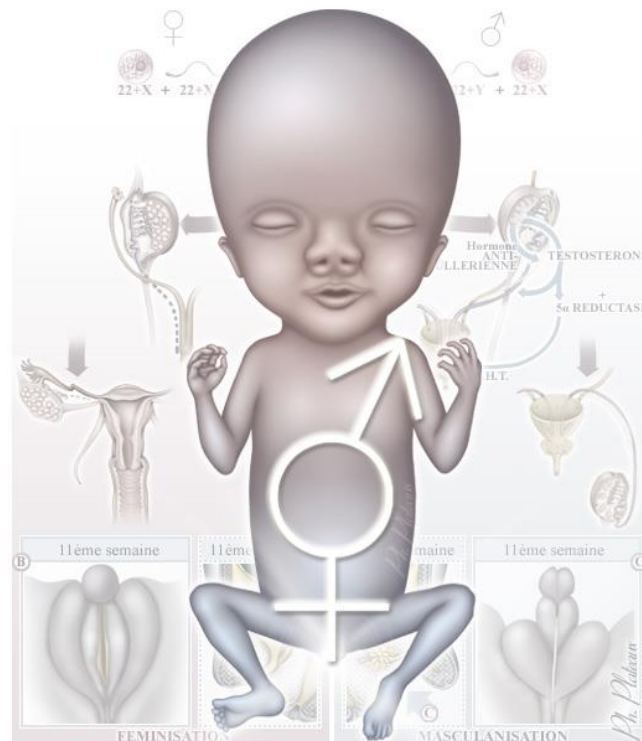


# Tut' rentrée 2013

## UE 10

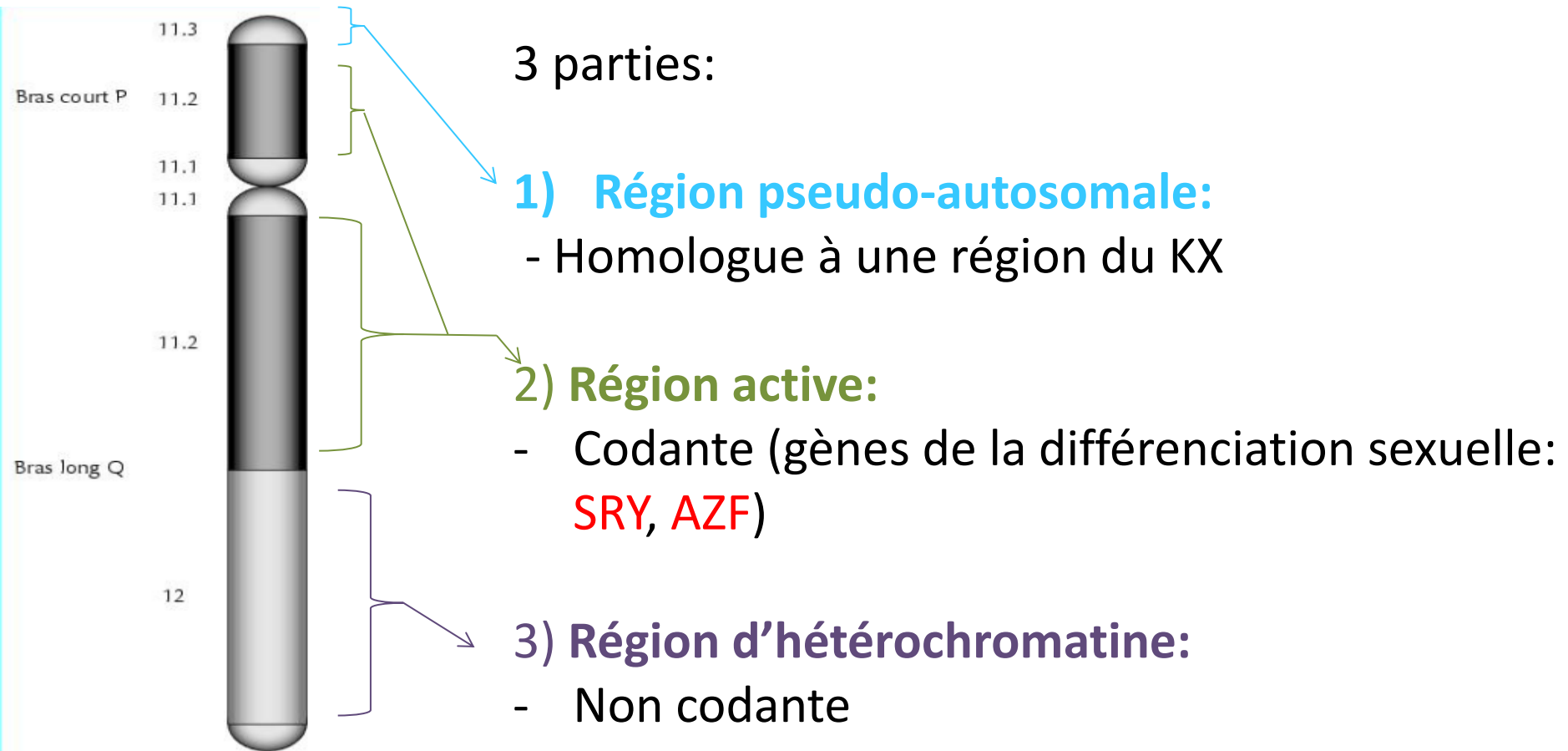
# Anatomie & Histologie de l'Appareil Reproducteur et du Sein

# Les anomalies de la différenciation sexuelle



# Etablissement du sexe génétique

## Chromosome Y

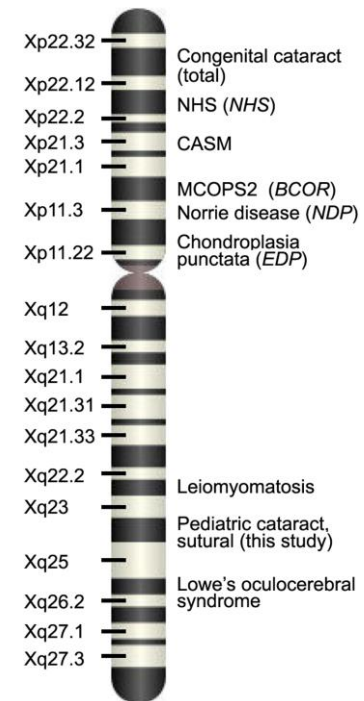


# Chromosome X

→ Comporte des gènes indépendant de la différenciation sexuelle (comme les gènes impliqué dans la croissance)

→ Porte des ***gènes vitaux***

→ Un individu YO n'est pas viable



## Corpuscule de Barr

- Un des deux X inactivé chez la femme
- Amas d'hétérochromatine
- Inactivation se produit : au stade **blastocyste**
- Touche un KX du père ou de la mère
- **Partielle** pour les gènes nécessitant une expression en double dose

**Corpuscule de Barr = nombre de chromosome X – 1** 

- L'absence de KY n'est pas suffisante pour la différenciation féminine complète:

Certains gènes autosomiques (sur les chromosomes non sexuels) jouent un rôle dans le contrôle de la différenciation

➔ La différenciation féminine ne se fait pas par défaut (besoin de DAX1 en double dose)

# C'est parti :D

Donnez le nombre de Corpuscule de Barr en fonction du sexe chromosomique

- XX
- XO
- XXX
- XXY
- XY

# Correction

- $XX = 1 \text{ CdB}$
- $XO = 0 \text{ CdB}$
- $XXX = 2 \text{ CdB}$
- $XXY = 1 \text{ CdB}$
- $XY = 0 \text{ CdB}$

# Mise en place du sexe gonadique

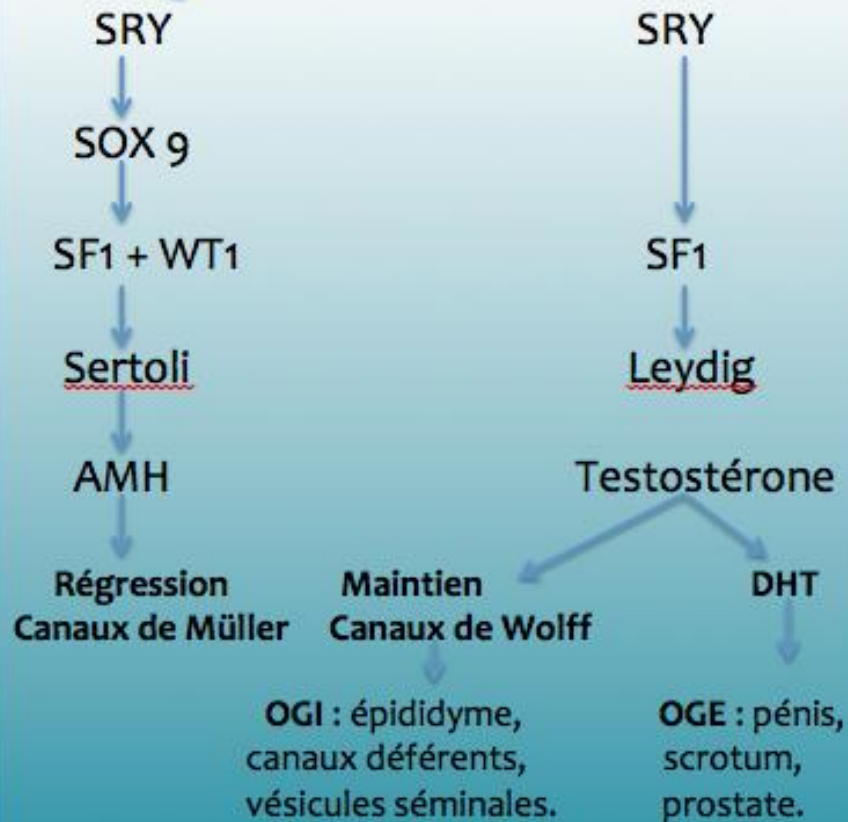
## Gènes de la différenciation

- **SF1** et **WT1**: permettent la formation de la gonade indifférenciée  
→ Leur mutation empêchera la formation de la gonade indifférenciée = **dysgénésie gonadique**
- **SRY** et **SOX9**: permettent la différenciation sexuelle masculine
- **DAX1** (en double dose) et **WnT4** + absence de SRY et inactivité de SOX9): permettent la différenciation sexuelle féminine



Présence de SRY

Testicule



Ø de SRY + Gènes impliqués dans la différenciation ♀

Ovaires

Différenciation de la gonade

Ø Testostérone  
Ø d'AMH

Oestrogènes

Régression  
des canaux  
de Wolff

Maintien  
des canaux  
de Müller

VGI  
Pavillon + trompes  
Utérus + 1/3 supérieur  
du vagin

OGE  
+ 2/3 externe du  
du vagin

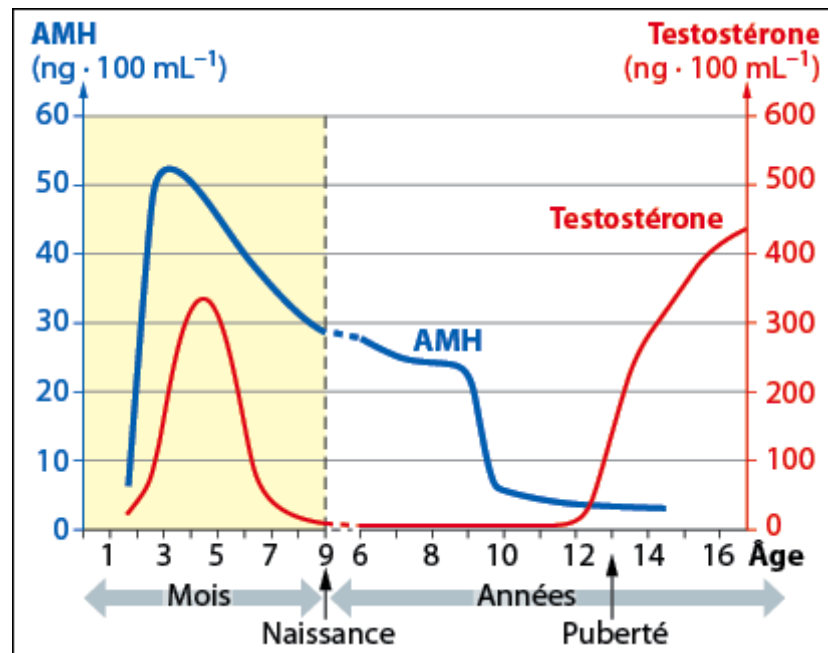
# Mise en place du sexe phénotypique

## AMH = Hormone Anti Mullerienne

- Secrétée par **Sertoli** chez le fœtus masculin
- Facteur de croissance de la famille **TGF- $\beta$**
- Inhibe la prolifération des canaux de Muller, entraine leur **régression**
- Secrétée par la **granulosa**, après la naissance, chez la femme: freine la perte folliculaire

# Testostérone

- Stéroïde sexuel androgénique
- Secrétée par **Leydig**
- Taux maximum au **2<sup>nd</sup> semestre** de la grossesse
- Responsable de la **mini-puberté**: ré-augmentation brutale a la naissance



## La testostérone peut agir de 3 façons:

1) En tant que **Testostérone** agit sur

→ La différenciation des **OGI** :

- ✓ Epididyme
- ✓ Canaux déférents
- ✓ Vésicules séminales

→ **Canal de Wolff** via les récepteurs à la testostérone

2) En tant **DHT** agit sur

Testostérone  $\xrightarrow{\text{5 } \alpha \text{ reductase}}$  DHT

→ La différenciation des **OGE**

- ✓ Pénis (tubercule génital)
- ✓ Scrotum
- ✓ Prostate (sinus uro-génital)

3) En tant qu'**Oestrogènes** agit sur

→ Le cerveau

Testostérone  $\xrightarrow{\text{Aromatase}}$  Oestrogènes

→ L'os

→ La glande mammaire

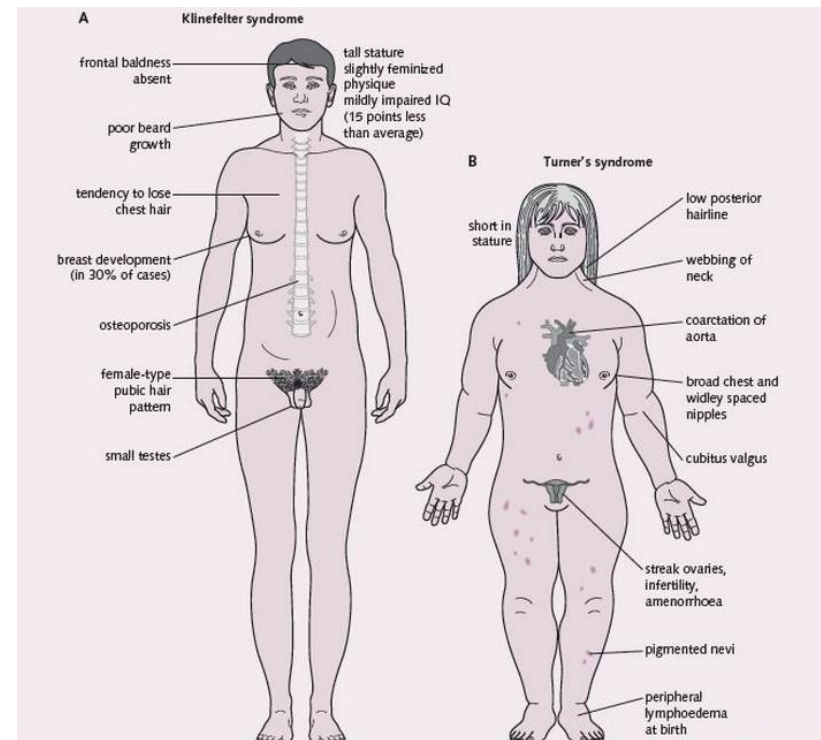
# *ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT SEXUEL*

## Le syndrome de Turner (XO)

- Maladie chromosomique: **monosomie** partielle ou totale (**XO**) dû à:
  - **Absence de l'X** (+ fréquent)
  - Anomalie de l'X
- **Phénotype féminin**
- Petite taille, cou palmé, syndrome dysmorphique, retard pubertaire, **stérilité** (ovaires non fonctionnels), malformations de nombreux organes, pas de retard mental

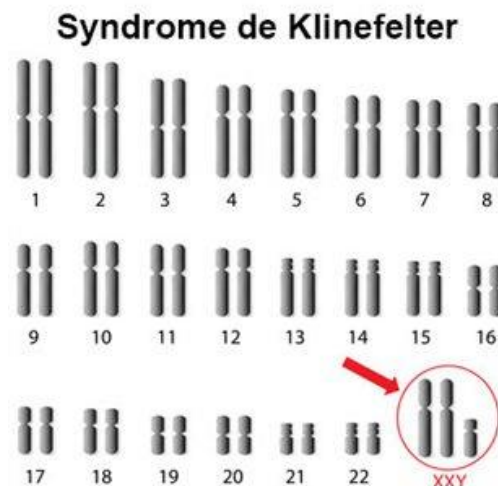
→ **Pourquoi l'individu est stérile ?**  
**Certains gènes (de croissance et de la maintenance ovarienne par exemple) doivent être en double doses pour être actif : ici ils sont déficitaires**

✧ Conséquence dans les syndromes



# Le syndrome de Klinefelter (XXY)

- Maladie chromosomique: **aneuploïdie** par excès (**XXY**)
- Phénotype **masculin**
- Garçon très grand , hétérogénéité clinique, **stérilité**



♥ Mosaïcisme: population de cellules normales + populations de cellules anormales → anomalie dans la division cellulaire de l'embryon

↳ Fréquent dans le syndrome de Turner (mos 45X/46XX) et de Klinefelter (mos 46XY/47XXY)

# Le syndrome de réversion sexuelle

☹ Caryotype non correspondant au phénotype

☆ 46XX – translocation de SRY sur l'X:

→ Phénotype masculin

→ Testicule sans spermatogénèse

□ 46XY – délétion ou mutation de SRY ou mutation liée à l'X:

→ Phénotype féminin

→ Dysgénésie gonadique

- **Dysgénésie gonadique** : anomalie de développement de la gonade



- **Réversion sexuelle** : discordance entre le caryotype et le phénotype.

*Exemple : OGE et OGI féminins malgré la présence d'un caryotype XY*

☆ Mosaïcisme 45 X/46 XY:

→ Dysgénésie gonadique mixte (gonade mi-ovaire mi-testicule)

☆ 46 XX/46 XY:

→ **Ovotestis ou chimère**

→ Ovaire d'un côté, testicule de l'autre

## Mutation de SF1 ou WT1:

- Gènes intervenant dans la formation de la gonade indifférenciée

### **Pas de gonade indifférenciée**

- Pas de cellules de Sertoli ni de cellules de Leydig
- Donc **pas de testostérone** = régression des canaux de Wolff
- Pas **d'AMH** = développement des canaux de Müller
- Phénotype **féminin** avec:
  - **Dysgénésie gonadique**
  - **OGI + OGE féminins**

## Mutation de SRY:

Gène présent dans la différenciation de l'individu dans le sens masculin (XY)

### → **Dysgénésie gonadique**

→ Pas de testicules donc

- Pas de testostérone + pas de DHT = regression des canaux de Wolff
- Pas d'AMH = Développement des canaux de Müller

→ Phénotype féminin avec: - Dysgénésie gonadique  
- OGI (pas d'AMH) + OGE (pas de DHT) féminin

## Absence de l'AMH ou mutation du Rc:

**Hormone** responsable de la régression des canaux de Muller

- **Persistance** des **canaux de Muller** MAIS présence des **testicules**
- Présence de **testostérone** (Leydig)
- Phénotype masculin avec:
  - **testicules** MAIS **cryptorchidie**
  - OGI **féminins** (pas d'AMH) et **masculins** (testostérone)
  - OGE **masculins** (DHT)

## Féminisation des OGE chez un fœtus 46 XY:

❄ Mutation de SRY (CF diapo précédente)

❄ Mutation des Rc aux androgènes (testosterone, DHT):  
= Syndrome du testicule féminisant

→ Testicules présents et normaux

→ Regression des canaux de Wolff (rc de la DHT & testosterone non fonctionnels)

→ Regression des canaux de Muller (présence de l'AMH)

→ Phénotype féminin MAIS: - testicule non descendu (pas de scrotum)

- Pas d'OGI

- OGE féminin (2/3 ext vagin)

## 👉 Défaut de la 5 α réductase = absence de DHT

*DHT permet la formation des OGE masculins*

→ Testicules présent donc sécrétion de Testostérone

→ Pas de sécrétion de DHT

→ Phénotype féminin

MAIS: - testicule non descendu (pas de scrotum)

- OGI masculin

- OGE féminin (avec hyperclitoridie ou micropénis:  
testostérone ++)

## ❄ Exposition à de forte doses d'oestrogènes

- Œstrogènes **inhibent INSL3** (**freinent descente testiculaire**)
- Cryptorchidie
- Féminisation OGE
- Restes Müllériens
- Hypofertilité
- Cancer testiculaire

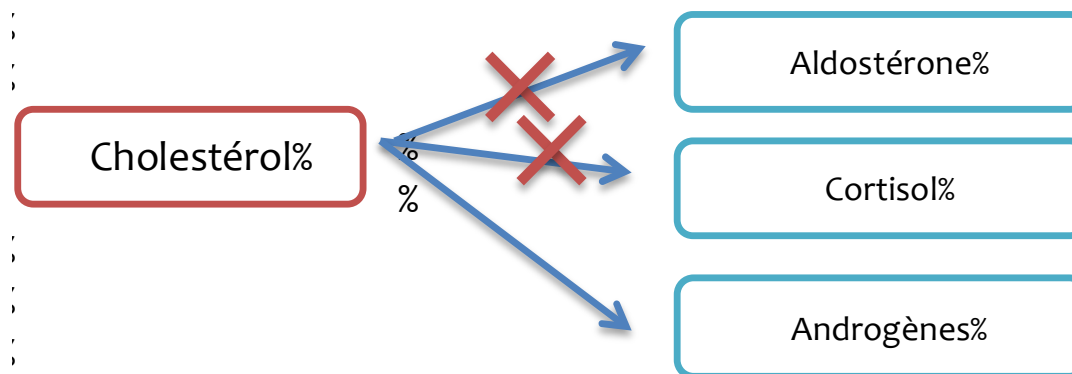
## Virilisation d'un fœtus féminin:

🏥 Mère: tumeur virilisante surrénalienne ou bloc enzymatique surrénalien 21 hydroxylase

🏥 Fœtus: bloc enzymatique surrénalien 21 hydroxylase = hyperplasie congénitale des surrénales

→ Synthèse d'androgènes en excès

→ Phénotype féminin mais virilisation OGE + déshydratation à naissance (syndrome de perte en sel)



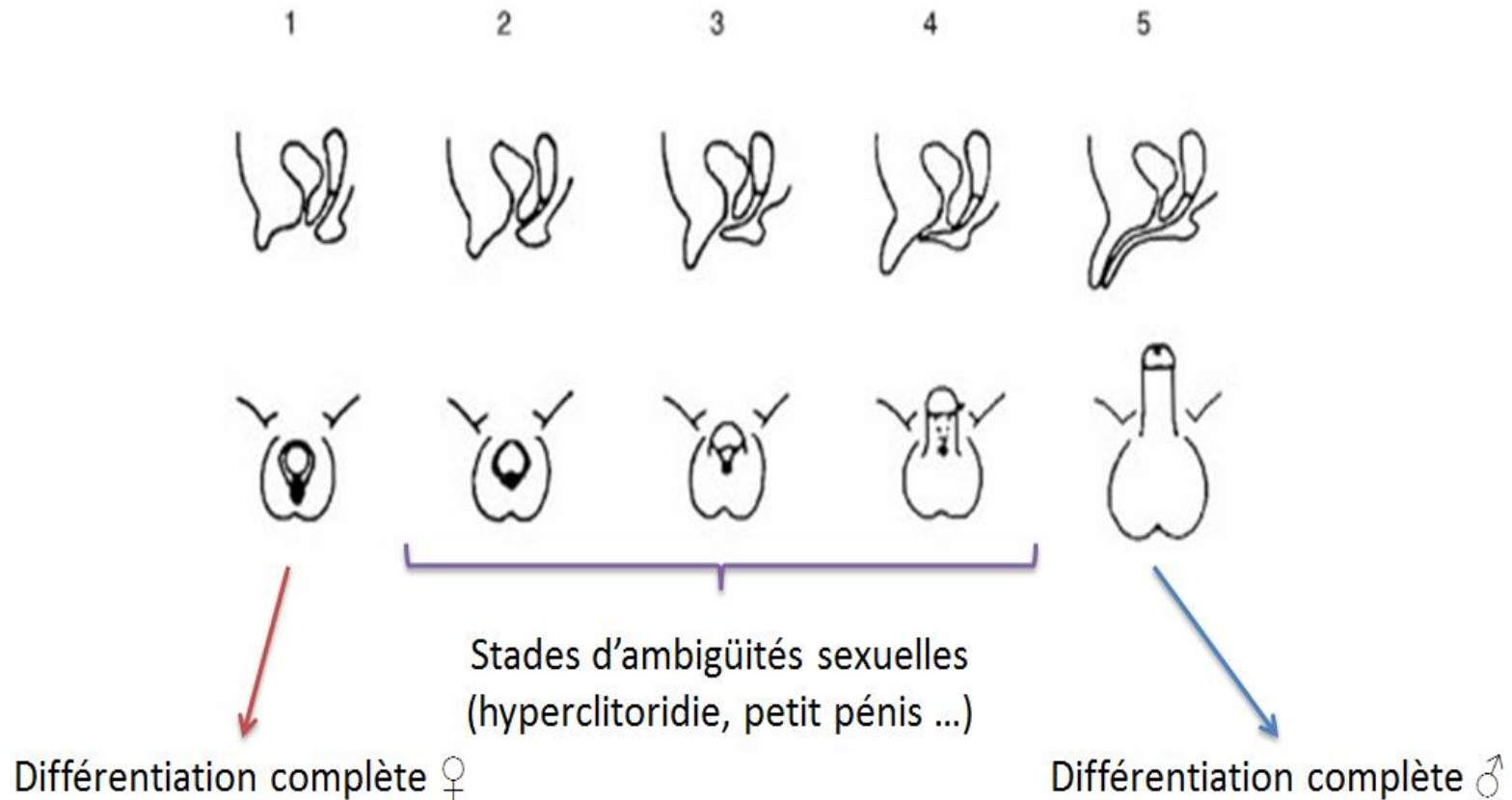
- Exposition à de forte doses d'oestrogènes chez le fœtus féminin:

- Malformation utérine
- Hypofertilité
- Adenocarcinome vaginale

## Autres anomalies:

- ☹ Individu 47 XXX: différenciation normale, phénotype féminin, fertilité
- ☹ Individu 47 XYY: différenciation normale, testicule normaux, phénotype masculin, fertilité
- ☹ **Un individu 45 YO n'est pas viable**

# Classification des anomalies des OGE selon Prader:



♥ MERCI ET BON COURAGE POUR CE SEMESTRE



*Barbie guide vos pas*

Camille et Léa 😊