

LES ANOMALIES DE LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE

Un individu 45Y0 n'est pas viable

En effet, le chromosome X possède des gènes indispensables à la vie.

Un individu 47XXX : différenciation normale, phénotype féminin, fertilité

Un individu 47XYY : différenciation normale, testicule normaux, phénotype masculin, fertilité

Syndrome de Turner 45X0

C'est une monosomie partielle ou totale qui peut avoir deux causes : une absence de l'X dans 55% des cas, ou une anomalie de l'X dans 45%.

Elle représente 1 cas sur 2500, il s'agit d'une femme de **petite taille** (gène SHOX impliqué dans la croissance en un seul exemplaire) avec un **syndrome dysmorphique**, un **cou palmé**, un **retard pubertaire**, une **stérilité** (ovaires non fonctionnels), malformation de beaucoup d'organes, cependant on ne note **pas de retard mental**.

Syndrome de Klinefelter 47XXY

C'est une aneuploïdie par excès qui représente 1 cas sur 700. Il s'agit d'un homme avec des testicules mais **stérile** par absence de spermatogonie, **longiligne** avec des **hanches larges**.

Mosaïcisme

Les mosaïques sont issues d'une anomalie au cours des divisions successives de l'embryon et non au moment de la fécondation ; on a donc des populations de cellules différentes, certaines sont mutées d'autres non.

Il existe différentes mosaïques :

- Mosaïque Turner : mos 45X0/46XX
- Mosaïque Klinefelter : mos 47XXY/46XY
- Mosaïque 45X0/46XY = dysgénésie gonadique
- Mosaïque 46XY/46XX = ovotestis ou chimère

Syndrome de réversion sexuelle

Réversion sexuelle = discordance entre le caryotype et le phénotype.

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

→ **Délétion ou mutation du gène SRY = *Syndrome de Swyer***

On obtient un phénotype strictement féminin avec un caryotype XY = dysgénésie gonadique.

Pas de SRY → Pas de Sertoli → Pas de Leydig ni d'AMH → Pas de testostérone → OGI et OGE féminins.

NB = on peut obtenir une femme XY sans mutation de SRY si on a une mutation perte de fonction d'un gène cible de SRY (SOX9 par exemple).

→ Translocation du gène SRY =

On obtient un phénotype masculin avec un caryotype XX.

Une portion de l'Y est transloquée sur le X, le gène SRY se retrouve sur un chromosome X.

SRY → Sertoli → Leydig + MH → Testostérone → OGI et OGE masculins.

Mutation des gènes SF1 ou WT1

Ces gènes sont impliqués dans la formation de la gonade indifférenciée.

On donc obtenir un désordre de la différenciation sexuelle (DSD = Differentiation Sexual Disease) ; c'est-à-dire une **dysgénésie gonadique**.

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

On obtient un phénotype féminin (OGI & OGE féminins) avec une dysgénésie gonadique.

Mutation de SF1 =

Elle entraîne une dysgénésie gonadique avec +/- **insuffisance rénale** ; dû à l'expression du gène SF1 dans les cellules sexuelles, la gonade, les surrénales et l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Mutation de WT1 =

Elle entraîne une dysgénésie gonadique avec activation de la prolifération des **tumeurs rénales** chez l'enfant dites **Tumeur de Wilms** (expression au niveau des cellules sexuelles, gonadiques et rénales).

Mutation du récepteur de l'AMH

On a une persistance des structures mülleriennes chez un individu XY = homme avec un petit utérus des trompes.

La féminisation d'un fœtus 45XY peut se faire :

→ Par une absence de testostérone = dysgénésie provoqué par une mutation de SF1, WT1 ou SOX9

→ Par une résistance aux androgènes : **Syndrome d'insensibilité aux androgènes ou syndrome du testicule féminisant**

Il s'agit d'une anomalie du récepteur aux androgènes qui provoque une insensibilité plus ou moins marquée à ceux-ci.

A la naissance, les sujets XY ont des **OGE strictement féminins** (présence d'un vagin externe) et des **OGI masculins** avec des testicules. On a bien eu de l'AMH donc régression des structures Mülleriennes.

Les organes sensibles aux androgènes ne vont pas exprimer les effets de la testostérone : **faible pilosité**.

De plus la grande quantité de testostérone est aromatisée en estrogènes : **poitrine très développée**.

Ce sont des hommes 46XY avec une apparence très féminine.

→ Par une mutation de la 5 α réductase qui ne produit plus de DHT

→ Par une exposition à fortes doses à des oestrogènes sous forme de pesticide (DDT) ou de distillène

Chez le fœtus XY = féminisation des OGE, cryptorchidie, restes Mülleriens, hypofertilité et cancer testiculaire.

Chez le fœtus XX = malformation utérine, hyperfertilité et adénocarcinome vaginal.

La virilisation d'un fœtus 46 XX peut se faire :

- Par une tumeur virilisante surrénalienne (de la mère)
- Par une hypersécrétion d'androgènes : **Syndrome d'hyperplasie congénitale des surrénales (chez la mère ou chez le fœtus) = bloc enzymatique surrénalien 21 hydroxylase**

On a un excès d'androgène causé par un trouble enzymatique au niveau des surrénales : mutation du gène qui code pour la 21-hydroxylase.

Cette mutation entraîne une anomalie de synthèse de cortisol qui entraîne une fabrication d'androgènes en excès (plus de dérivation de la stéroïdogénèse).

Chez les sujets 46XX on va avoir un développement des **OGE féminins** par la présence d'AMH mais une **perturbation des OGE** par excès de testostérone (degré variable allant de l'hypertrophie clitoridienne à un aspect masculin des OGE sans gonade palpable #classificationdePrader) accompagné d'une déshydratation à la naissance.

Chez les sujets 46XY on aura uniquement une déshydratation à la naissance.

Cette déshydratation est due à la diminution de cortisol qui entraîne une diminution d'aldostérone et donc une perte de sel et d'eau.

Classification de Prader =

