

LES ANOMALIES DE LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE

Un individu 45Y0 n'est pas viable.

Utérus cloisonné = malformation utérine causée par une mauvaise fusion des deux canaux de Müller avec persistance d'une cloison. On obtient alors un utérus bicorne ou bifide.

Cryptorchidie = mauvaise descente des testicules dans les bourses, touche 1/50 garçons à la naissance (unilatéral ou bilatéral). Elle nécessite une opération si les testicules ne descendent pas dans les 3 à 6ers mois, car elle favorisent la stérilité et multiplie par 5 le risque de cancer testiculaire.

Un **raccourcissement de la distance ano-génitale** est le premier signe de féminisation chez un fœtus masculin.

Hypospadias = non fermeture totale de l'urètre pénien avec abouchement terminal de l'urètre qui ne se fait pas au niveau du gland mais au niveau de la partie ventrale de pénis (partie antérieure en érection). C'est la première altération morphologique des OGE masculins, et le signe le plus modéré d'anomalie de la différenciation sexuelle masculin. Cette anomalie touche 0.3 à 0.5% des garçons.

➤ **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** : les gènes présents sur le chromosome X qui interviennent dans la différenciation d'un certain nombre de tissus se retrouvent un seul exemplaire,
- un **retard pubertaire** et une **stérilité** : ovaires non fonctionnels ou très petits avec des follicules en très faible quantité ; le gène impliqué dans la maintenance ovarienne et gènes anti-apoptotique sont en un seul exemplaire : accélération de l'atrésie folliculaire,
- malformation de beaucoup d'organes, cependant on ne note **pas de retard mental**.

➤ **Syndrome de Klinefelter** = 47XXY

C'est une aneuploïdie par excès, assez fréquente qui représente 1 cas sur 700.

Il s'agit d'un homme avec :

- des testicules mais une cryptorchidie,
- **puberté incomplète avec hypotrophie testiculaire** : testostérone basse à l'âge adulte → hypoandrisme modéré
- **stérilité** par absence ou diminution du nombre de spermatogonie : spermatogenèse altérée = **hypospermatogenèse focalisée**
- **de grande taille** : longiligne, avec des **hanches larges** : puberté incomplète avec une absence de soudure des cartilages de conjugaison (il continue à grandir)

NB : Il y a présence d'un corpuscule de Barr.

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

- ➔ Par une tumeur virilisante surrénalienne (de la mère) = tumeur des surrénales qui sécrète des androgènes en excès

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

Maladie autosomique récessive qui concerne 50 naissances par an en France.

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 **OIG féminins** par l'absence 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.

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

- Par une absence de testostérone = dysgénésie gonadique provoqué par une mutation de SF1, WT1 ou SOX9, phénotype plutôt féminin
- Par une résistance aux androgènes : **Syndrome de résistance complète 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), **pas d'OIG et des testicules non descendus (pas de scrotum)**. On a bien eu de l'AMH donc régression des structures Mülleriennes, mais les récepteurs pour la testostérone et la DHT étant non fonctionnels, les canaux de Wolff régressent aussi.

A la puberté, 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 oestrogènes : **poitrine très développée.**

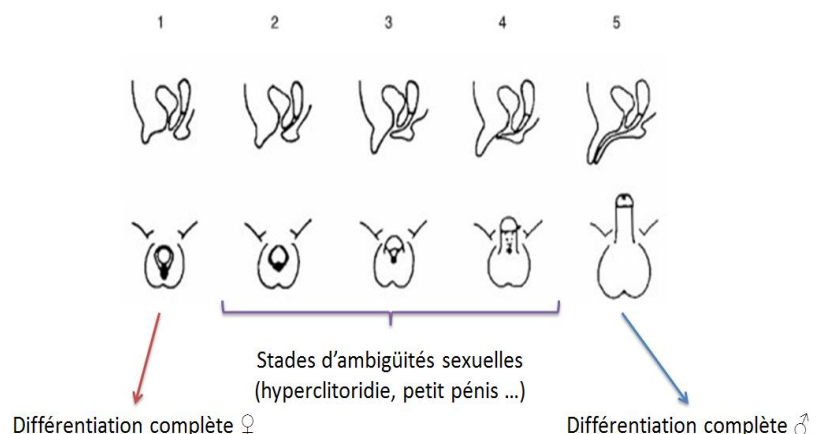
Ce sont des femmes 46XY avec une apparence très féminine mais stérile sans menstruation (pas d'utérus).

- Par une mutation de la 5 α réductase : **phénotype partiellement féminisé**

On a des testicules qui produisent de la testostérone et de l'AMH mais il n'y a pas de DHT car pas 5 α réductase : on a des **OIG masculins** (mais pas de prostate qui est DHT-dépendante !!) et **des OGE ambigus partiellement féminisés.**

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

Classification de Prader =



Mutation des gènes SF1 ou WT1

Ces gènes sont impliqués dans la formation de la gonade indifférenciée. Si ils sont mutés, on va 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 = **OGI féminins**.

Il y a un développement des **OGE masculins**.

Chez le fœtus XY = **cryptorchidie bilatérale**, restes Mülleriens, hypofertilité et cancer testiculaire.

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

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 et une **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 transloqué sur le X, le gène SRY se retrouve sur un chromosome X.

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

Autres DSD

Mosaïque 45X0/46XY = dysgénésie gonadique mixte

46XX/47XY = hermaphrodisme vrai, ovotestis ou chimère.