

## Les anomalies de la différenciation sexuelle

### Les anomalies chromosomiques

#### 45 Y0

Individu non viable : le KX possède des **gènes indispensables** à la vie.

#### 47 XXX

Différenciation **normale**, phénotype féminin, fertilité

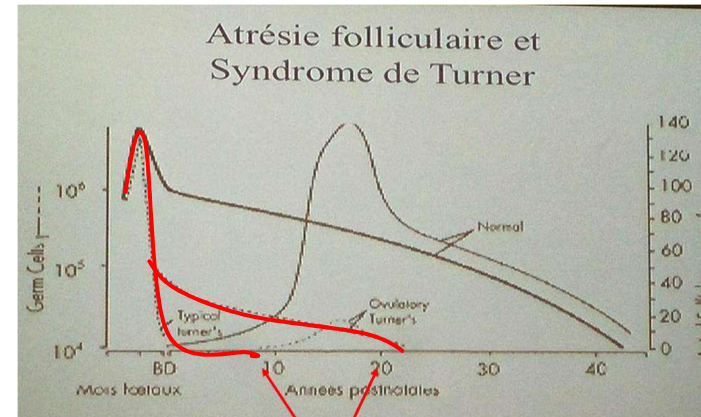
#### 47 XYY

Différenciation **normale**, testicules normaux, phénotype masculin, fertilité.

### Le syndrome de Turner : 45 X0

- ⊗ Fréquence = 1/2500
  - ⊗ 55% des cas = absence du X (Existence seulement de la forme mosaïque ??)
  - ⊗ 45% des cas = anomalie de l'un des X
  - ⊗ Filles de **petite taille**
  - ⊗ Syndrome dysmorphique (déformations osseuses, cutanées...)
- } = Anomalies de différenciation des ovaires

- ⊗ Diminution du stock folliculaire : Absence des gènes de maintenance ovarienne → Atrésie folliculaire accélérée et beaucoup plus précoce = épuisement du capital entre 10 ans (pas de puberté) et 20 ans



Fin du stock folliculaire

- ⊗ Retard pubertaire
- ⊗ Eventuels problèmes de sociabilité.

PAS DE DIMINUTION DU QI

**Le syndrome de Klinefelter : 47 XXY**

- ⊗ 1/700
- ⊗ **Macroskélie** : Très grands segments (bras, jambes) par rapport à leur taille en raison de leur retard pubertaire
- ⊗ Testostérone basse
- ⊗ Petits testicules
- ⊗ Quelques **rares spermatozoïdes**

**Les mosaïques**

Les anomalies sur les chromosomes peuvent arriver pendant la **MEÏOSE** : cela donne alors des individus dont **TOUTES** les cellules contiennent l'anomalie. Mais l'anomalie peut survenir après la fécondation, lors des **MITOSES** : cela donne des individus dont seulement **UNE PARTIE** des cellules contiennent l'anomalie, les autres étant normales :

- ⊗ Syndrome de Turner 45 X/46XY
- ⊗ Syndrome de Klinefelter : 46 XY/47XXY
- ⊗ Dysgénésie gonadique mixte : 45X/46XY
- ⊗ Ovotestis ou chimère : 46XX/46XY

**Syndrome de réversion sexuelle**

Discordance entre le sexe phénotypique et le sexe génétique.

Délétion ou mutation du gène SRY (syndrome de Swyer) = pas de Sertoli → pas de Leydig → Pas de testostérone ni d'AMH → OGI et OGE féminins

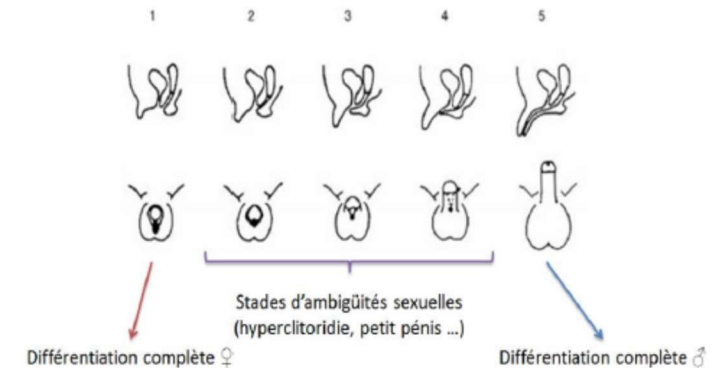
Mutation d'un des gènes cibles de SRY = femme XY sans mutation de SRY

Translocation du gène SRY : SRY sur un X → Sertoli → Leydig → AMH + Testostérone → OGI et OGE masculins sur individu XX

**Les désordres de la différenciation sexuelle**

Classification de Prader des organes génitaux en 5 stades :

- 1 = OGE féminins ;
- 5 = OGE masculins ;
- 2, 3, 4 = situations intermédiaires = ambigus



### Féminisation des OGE chez le fœtus masculin

#### Mutation du gène SF1 ou WT1

→ Non différenciation de la gonade (= dysgénésie gonadique)  
 → Pas de Sertoli → pas de Leydig → pas de testostérone = +  
 pas d'AMH → régression des canaux de Wolff +  
 développement des canaux de Müller  
 ↳ Phénotype féminin

#### Syndrome d'insensibilité aux androgènes (dit du testicule féminisant)

Absence de récepteurs à la testostérone et à la DHT  
 ↳ Testicules non descendus + OGE masculins + OGE féminins.

Taux de testostérone très élevé → aromatisation en œstrogènes

↳ **Développement mammaire** très important à la puberté



Testicules normaux = AMH → pas de structures müllériennes = pas d'utérus = pas de règle + vagin incomplet car régression de la partie interne

#### Mutation du récepteur de l'AMH

→ Persistance de structures müllériennes = homme avec un petit **utérus** et des trompes

#### Mutation du gène codant pour la DHT

Déficit des gènes codant pour la 5- $\alpha$ -réductase → pas de DHT  
 → OGE féminins ambigus (petit vagin, hyper-clitoridie) car les OGE DHT DÉPENDANTS + testicules non descendus

Alaska & Tiff''

#### L'exposition du fœtus aux œstrogènes

- ↳ Distilbène = œstrogènes de synthèse contre les fausses couches → **cryptorchidie** et **hypospadias** chez les enfants. Transmission trans-générationnelle = **anomalies épigénétiques** = plus de cas aussi chez les petits enfants
- ↳ Ou bien également en cas d'exposition à des polluants chimiques à activité de perturbateurs endocriniens **œstrogénomimétiques**.

#### Virilisation des OGE chez le fœtus féminin

L'hyperplasie congénitale des surrénales (la + fréquente)  
 Mutation inactivatrice d'un gène qui code pour une enzyme de la stéroïdogénèse = la 21-hydroxylase

↳ **Blocage** = détournement vers la voie des androgènes = excès d'androgènes et un déficit en corticoïdes

↳ **OGE masculinisés** (hyper-clitoridie ou micro-pénis, début de fusion des grandes lèvres) mais OGE normaux + déshydratation (2/3 des cas) avec perte de sel dans les premières semaines.

Maladie autosomique récessive

#### Tumeur virilisante chez la mère (plus rare)

Sécrétion d'androgènes.

Et maintenant un petit tableau récap'



<u>Caryotype</u>	<u>Sexe phénotypique</u>	<u>Caractéristiques</u>
<b>45 X0 = syndrome de Turner</b>	Féminin	Petite taille, pas de puberté, pas ou peu de follicules
<b>45 Y</b>	Non viable	Le K X est essentiel à la survie du fœtus
<b>46 XX/46 XY</b>	Ovotestis ou chimère	Gonade = testicule et ovaire
<b>46 XY SRY muté ou absent</b>	Féminin	OGE et OGI féminins
<b>46 XX avec SRY</b>	Masculin	OGE et OGI masculins
<b>46 XY Féminisé</b>	+ ou – ambigu	Féminisation des OGI et/ou OGE ( <i>mutations SF1, récepteur AMH, gène de la DHT, insensibilité aux androgènes, expo aux œstrogènes</i> ).
<b>46 XX Masculinisé</b>	+ ou – ambigu	Masculinisation des OGI et/ou des OGE ( <i>hyperplasie des surrénales, tumeur virilisante</i> )
<b>47 XXY = Syndrome de Klinefelter</b>	Masculin	Très peu de spermatozoïdes
<b>47 XXX</b>	Féminin	Normal
<b>47 XYY</b>	Masculin	Normal