

Questions Pr. CHEVALIER

Cours n°1

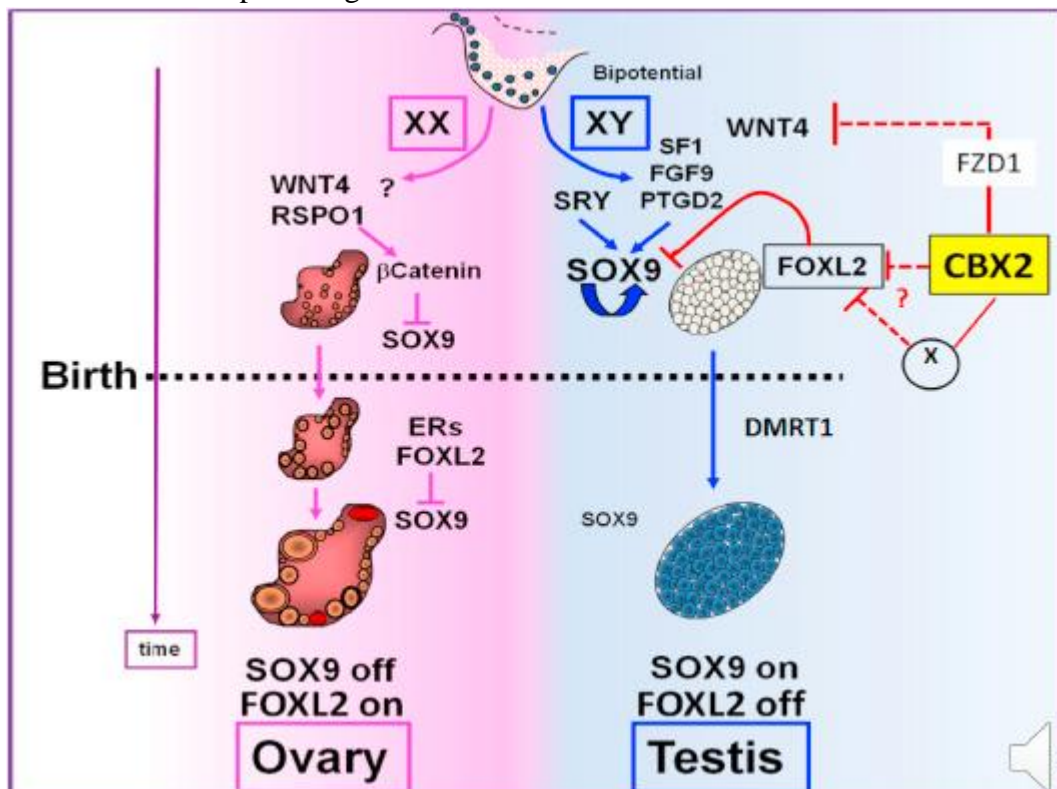
- L'item « les organes génitaux masculins se forment sous l'action direct de la testostérone » est-il a compté VRAI ou FAUX ? Sachant que la différenciation sexuelle masculine commence avant les 1^{ères} sécrétions de testostérone

On ne peut pas compter VRAI cette réponse car les OG comprennent OGI et OGE donc, de fait, comme vous l'expliquez, la différenciation commence avant la sécrétion de testostérone (notamment avec l'AMH).

Cours n°2 Partie 1

- Y a-t-il dans la différenciation sexuelle féminine un ordre chronologique précisément établis pour l'action des gènes comme dans la différenciation testiculaire (d'abord DAX1 puis SRY puis SOX9) ?

Vous précisez que le gène FOXL2 est le marqueur le plus précoce de la différenciation sexuelle féminine mais sur le schéma d'action des gènes ci-dessous le gène FOXL2 semble intervenir après les gènes WNT4 et RSPO1



Il est probable que WNT4 et RSPO1 arrivent avant FOXL2 compte tenu des caractéristiques observées en cas de mutations inactivatrices de l'un ou l'autre gène. Néanmoins, à ce jour, il n'y a pas de cascade établie comme dans la détermination testiculaire (RSPO1 n'existait quasiment pas il y a 3 ou 4 ans et on pensait que WNT4 et FOXL2 avaient une action concomitante...). Il est donc difficile d'en déduire quoi que ce soit (et donc d'interroger sur ce sujet).

- Concernant la mutation de RSPO1 et la réversion sexuelle qu'elle provoque :

En vous basant sur la lecture d'une électrophorèse, vous expliquez que lorsque l'on observe chez un sujet 46,XX une détermination gonadique et un phénotype masculin, il y a absence du gène FOXL2.

Cela signifie-t-il qu'une mutation de RSPO1 entraîne une inactivation totale de FOXL2 ?

Celle-ci étant à l'origine de cette détermination et différenciation masculine (réversion sexuelle) ou est-ce que la réversion est seulement causé par la mutation de RSPO1 ?

Comment peut-il y avoir une réversion sexuelle totale avec détermination testiculaire alors que le gène SRY n'est pas présent ?

La mutation de RSPO1 entraîne une inactivation de FOXL2. Sans FOXL2, il y a une expression de SOX9 et donc une différenciation vers le sexe masculin, même en l'absence de SRY. En fait, SRY conditionne l'expression de SOX9 : donc tout phénomène capable d'induire SOX9, va jouer le même rôle que SRY.

- Concernant la différenciation sexuelle du cerveau est-il possible d'avoir plus de précisions ?

Votre schéma indique les rôles inverses de la testostérone et des œstrogènes mais ne précise pas s'il correspond à la partie organisatrice ou à la partie activatrice.

S'il intervient dans la partie organisatrice, concernant les hormones comptez vous les œstrogène dans les androgènes (donc comme une hormone importante) ?

Le schéma correspond à la période organisatrice. Les estrogènes et les androgènes sont deux types d'hormones stéroïdes différentes. La diapositive dit juste qu'on pensait que le rôle était porté uniquement par les androgènes, sauf que ce n'est pas le cas et que les estrogènes ont un rôle également.

Cours n°2 Partie 2

- Est-il possible de revenir sur LES dysgénésies gonadiques :
 - ↳ Les PACES ont du mal à comprendre à quoi correspondent exactement les différentes dysgénésies gonadiques.
 - ↳ Concernant les dysgénésies gonadique 46,XX, est-ce la mutation d'un gène précoce de la différenciation gonadique ?
 - ↳ Que signifie au niveau pathologique le mot « VRAI » ?
 - ↳ Quand vous abordez les dysgénésies gonadiques vrai vous-précisez qu'elles sont très rare chez les sujet 46,XX, quelle en est la raison ?

Toutes les pathologies exposées sont des dysgénésies gonadiques = des anomalies de développement des gonades. Le terme de dysgénésie vraie ou pure est habituellement consacré à l'absence de différenciation totale de la gonade (bandelettes fibreuses ou testicule évanescent) en opposition aux anomalies de différenciation liée aux mutations ponctuelles.

Les dysgénésies gonadiques pures 46,XX sont rares car probablement sous-estimée en fréquence : il n'y a pas d'anomalie en dehors d'une aménorrhée primaire qu'on catalogue en « extinction ovarienne » à caryotype normal, sans plus d'explorations. Alors que les anomalies 46,XY sont plus « parlantes »

- Concernant l'absence de synthèse des androgènes en cas de bloc enzymatique :

Sur le schéma de la voie métabolique on peut observer qu'en cas de Bloc 3β -HSD et 11β -hydroxylase, l'interruption de production n'est pas sur la voie des androgènes mais sur celle de l'aldostérone et du cortisol comme dans le cas du Bloc en 21-hydroxylase.

Comment ce fait il que ses pathologies donnent des phénotypes féminin ?

La 3β HSD bloque la transformation de DHEA en delta-4-androstènedione qui est à l'origine de la testostérone

Le déficit en 11β hydroxylase donnera le même tableau que le bloc en 21β hydroxylase → c'est le bloc en 17β hydroxylase (ou le bloc en 17 liase) qui permet de passer de la cascade aldo vers la cascade cortisol/androgènes qui donnera un phénotype féminin chez un individu 46,XY

- Dans le cas d'une absence de stimulation de sécrétion des androgènes par mutation inactivatrice des récepteurs à la LH : Vous dites qu'il y aura exactement les mêmes conséquences qu'en cas de Syndrome de Swyer

Cependant si il peut y avoir des cellules de Leydig (avec une inactivation des récepteurs à la LH) il devrait y avoir des cellules de Sertoli qui auraient commencé à sécréter de l'AMH faisant régresser les canaux de Muller.

Comment peut-on avoir des OGI féminins dans le cas d'une inactivation des récepteurs à la LH ?

Normalement, ces individus devraient avoir un tractus génital interne de type masculin effectivement, ce qui n'est pas le cas, probablement par un défaut très précoce de différenciation (pas seulement lié au défaut de LH). Le nombre de cas publiés est également très faible donc difficile de conclure correctement.

- A propos du syndrome de résistance aux androgènes :

Les années précédentes le professeur Fénichel indiquait que toute la testostérone se transformait en œstrogènes ce qui provoquait un développement mammaire féminin.

Dans votre 2^{ème} cours vous ne le précisez pas, que faut-il retenir à ce sujet ?

L'item : « le taux de testostérone, à l'âge adulte est plus élevé que celui d'un sujet masculin normal » Est-il à compter VRAI puisque vous insistez sur l'importance de l'augmentation du taux de testostérone dans ce syndrome ou FAUX si cette testostérone se transforme en œstrogènes ?

Si il y a transformation en œstrogène l'item : « A la puberté, il existe un développement mammaire complet de type féminin » Est-il à compter VRAI ou FAUX ?

Le principe de ce syndrome est un défaut d'activité/liaison au récepteur donc, pour compenser, les gonadotrophines (FSH et LH) sont élevées pour stimuler la synthèse de testostérone qui est donc élevée dans le sang, à un niveau masculin (donc plus élevé que celui d'un sujet féminin mais ce n'est pas non plus à des taux doubles ou triples du sexe masculin). Le tissu mammaire va se développer uniquement si la résistance est complète car aucun androgène ne peut se lier et donc il n'y a pas d'inhibition de la croissance mammaire (cf dans le cours : les résistances partielles sont un impubérisme masculin). L'excès de testostérone se transforme en estrogène mais n'atteint pas le niveau des estrogènes féminins.

Donc VRAI et FAUX sans précision du type de résistance (complète : VRAI, partielle : FAUX)

- Concernant la cryptorchidie vous précisez, que ce n'est pas une pathologie de la différenciation sexuelle mais la plus fréquentes des anomalies

Pouvez-vous confirmer ou infirmer que des items introduisant les termes cryptorchidies et pathologie et qu'un item sur la cryptorchidie dans un QCM traitant des pathologies de la différenciation sexuelle seraient FAUX ?

On ne peut pas rentrer dans ce genre d'interrogations QCM qui n'a aucun intérêt pédagogique/sémantique. La cryptorchidie est un signe de nombreuses anomalies de la différenciation sexuelle mais peut être totalement indépendante. Je ne ferai pas ce genre de QCM pour ma part.

Merci pour votre implication