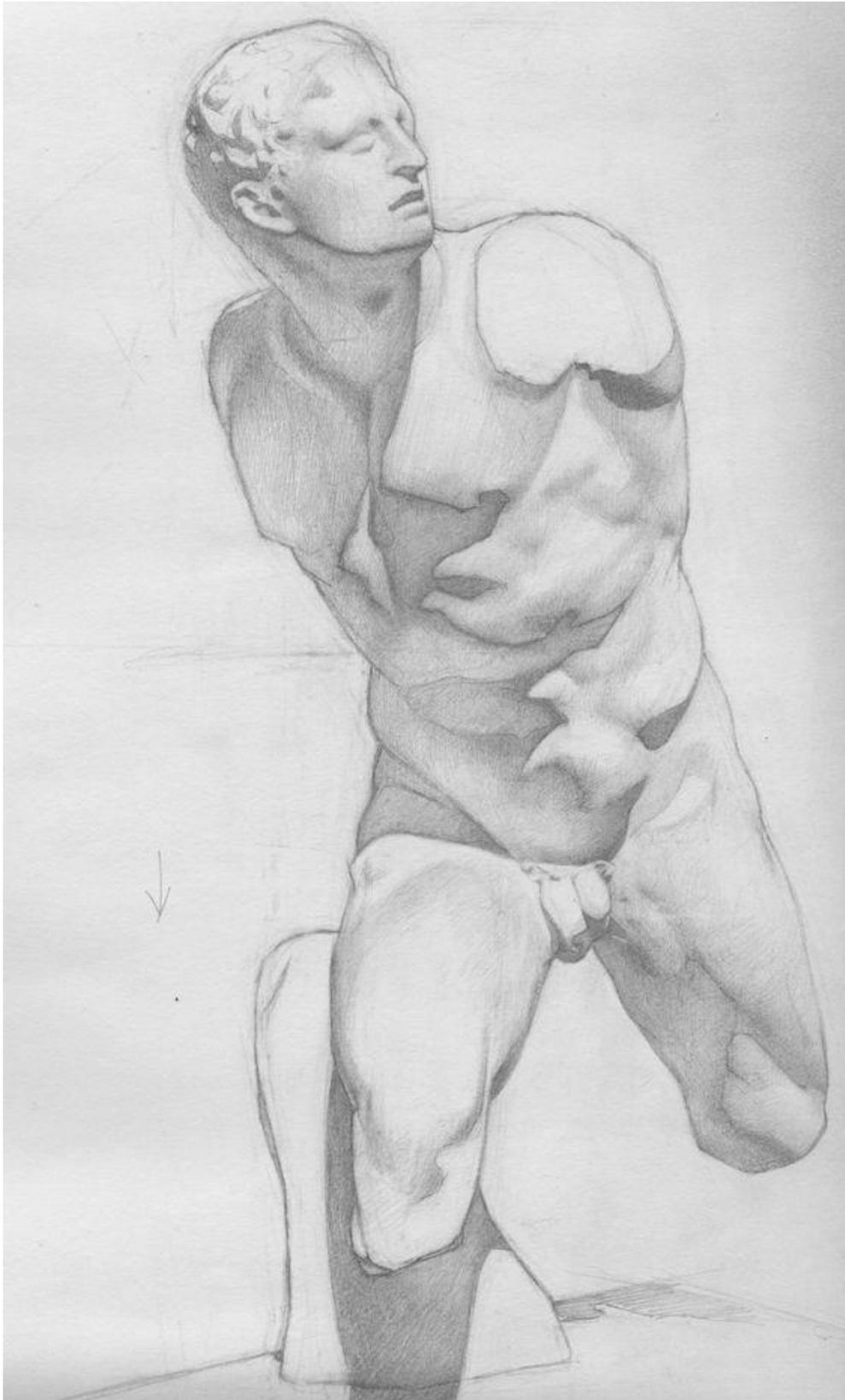


DYSGENESIES SEXUELLES XY

Ex rouge = Anomalies

Ex orange = Conséquences

Ex violet = Histologie



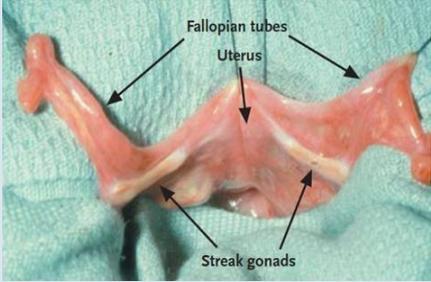
I- DSD 46,XY

A) Dysgénésie gonadique vraie

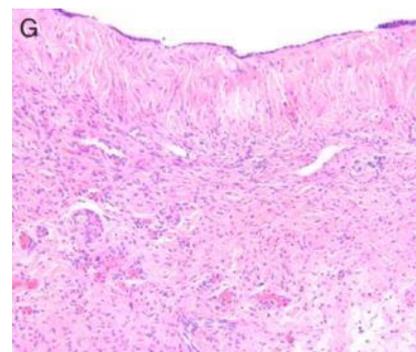
A **ne pas confondre** avec dysgénésie gonadique mixte !

La dysgénésie gonadique vraie peut être complète ou partielle. Dans le cas de dysgénésie gonadique vraie, les gonades sont inexistantes totalement non développées sous la forme de **bandelettes fibreuses**.



<ul style="list-style-type: none"> • Syndrôme de Swyer (= <u>du testicule évanescent</u>) • Caryotype 46,XY • Phénotype strictement Féminin : OGI (développement des structures mülleriennes) + OGE féminisés (pas totalement différenciés par manque d'imprégnation oestrogénique) • Signes cliniques : Aménorrhée et impubérisme 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutation SRY : Pas de développement testiculaire et pas de cascade de différenciation masculine
<ul style="list-style-type: none"> • Mutation CBX2 : Facteur de transcription qui quand il est fonctionnel active la voie SOX9 et inhibe la voie WNT4 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutation DHH, DMRT1/2, NR5A1

Histologiquement on retrouve une organisation corticale comparable à celle de l'ovaire et des cellules germinales organisées plutôt de manière ovarienne mais non développées



B) Ovotestis

Similaire chez 46,XY et 46,XX puisqu'il y a **développement gonadique ovarien ET testiculaire**.

Il y a donc **virilisation** (pilosité) par l'imprégnation androgénique ainsi que **féminisation** (développement mammaire) par l'imprégnation oestrogénique.

C) Anomalies de synthèse ou d'action des androgènes

Rappel :

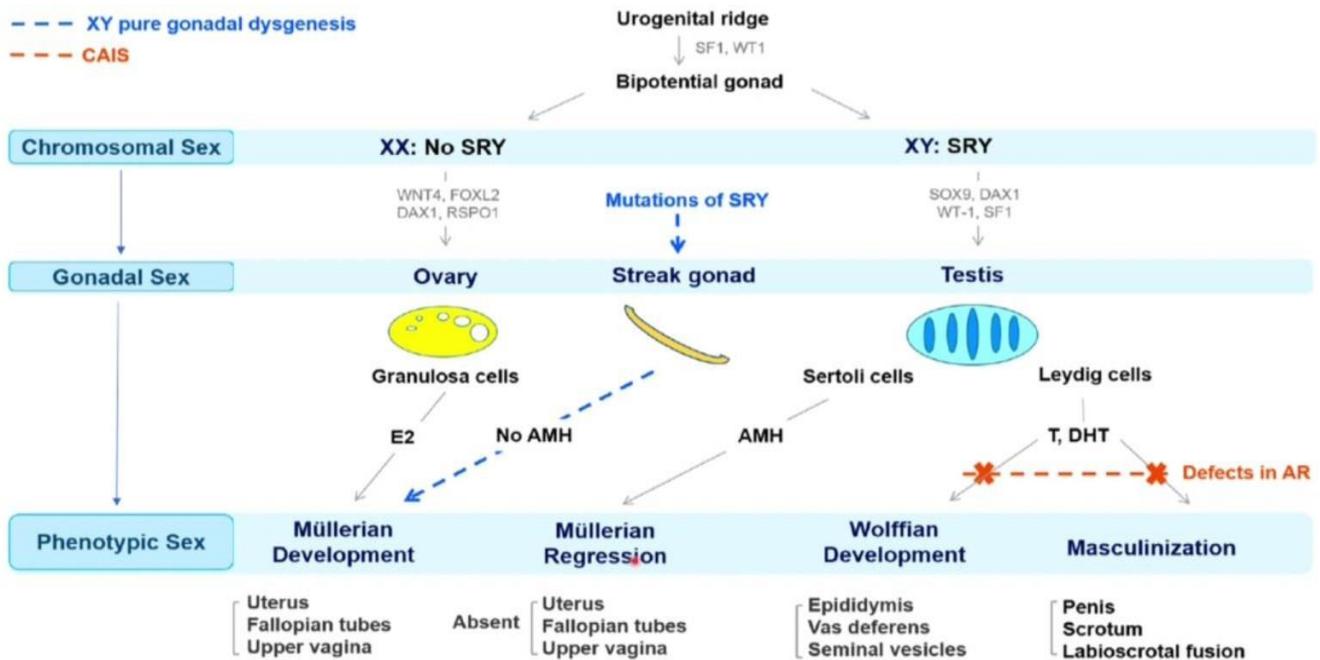
La différenciation du tractus génital masculin dépend de 2 hormones : **l'AMH** et la **Testostérone** ensuite transformée en Dihydrotestostérone pour permettre la différenciation du sinus urogénital.

Les phénotypes obtenus en cas d'anomalie ou de mutations sont très variables (les dérivés mülleriens peuvent être présents, partiellement présents ou absents) :

- **En cas de présence de SRY**, la voie de SOX9 est activée, la différenciation testiculaire à lieu, on retrouve donc les cellules de Sertoli qui doivent permettre la sécrétion d'AMH nécessaire à la différenciation du tractus ainsi que les cellules de Leydig qui permettent la sécrétion de testostérone et donc de DHT.
- **En cas de mutation de SRY**, la cascade et l'action de SOX9 est impossible donc la gonade ne peut pas se différencier en testicule pour produire l'AMH et la testostérone nécessaire à la différenciation masculine du tractus génital masculin → **Phénotype plutôt féminin** mais **sans ovaire** car les gènes indispensables à la cascade de différenciation ovarienne ne sont pas présents.

=>En fonction du niveau de mutation vous aller donc pouvoir prédire le phénotype de votre patient ++

Schéma récap ++



* L'AMH et son récepteur

Hormone Anti Müllérienne sécrétée par les cellules de Sertoli, est un facteur de croissance de la famille des TGF- β , elle est codée par un gène porté par le bras court du chromosome 19.

• Mutation du gène codant pour l'AMH

Hormone Anti Müllérienne sécrétée par les cellules de Sertoli, est un facteur de croissance de la famille des TGF- β , elle est codée par un gène porté par le bras court du chromosome 19.

Mutation = **Présence de dérivés müllériens** (« Homme à utérus ») + **Cryptorchidie bilatérale** (= les testicules en intra-abdominal accrochés aux dérivés müllériens)

• Mutation du gène codant pour le récepteur à l'AMH

L'AMH agit par l'intermédiaire d'un récepteur de type 2 (AMHR2 / MISR2) codé par un gène porté par le bras long du chromosome 12.

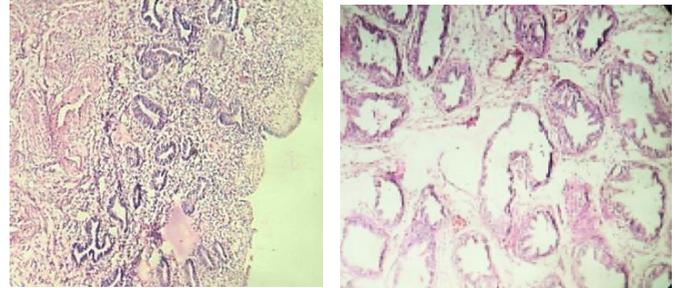
Mutation = **Présence de dérivés müllériens** (« Homme à utérus ») + **Cryptorchidie bilatérale** (les testicules restent en intra-abdominal accrochés aux dérivés müllériens)

Dans les 2 cas :

- Le phénotype est **masculin** mais avec une **cryptorchidie bilatérale**
- OGI présentent **un utérus pas totalement similaire à celui d'une femme** (pas d'imprégnation oestrogénique)
- Présence de **canaux de Wolff** qui s'entremêlent avec les dérivés müllériens (**T**)



Histologiquement on retrouve **l'organisation testiculaire** avec les cellules de Sertoli et les **tubes séminifères qui sont vides** (pas de spermatozoïde) puisque la température en intra-abdominale est trop importante pour permettre la spermatogénèse.



* Les androgènes

Ces hormones permettent le développement des dérivés Wolffiens et la masculinisation des organes génitaux externes

■ Récepteur à la LH (absence ou faible synthèse de testostérone)

La cellule de **Leydig** est **stimulée par la production de LH** pour pouvoir synthétiser la testostérone nécessaire à la différenciation testiculaire.

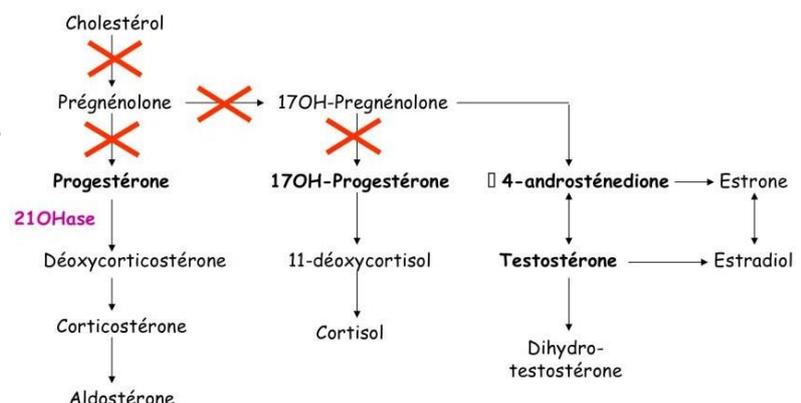
Si le récepteur à la LH est inactivé, la cellule de Leydig n'est plus stimulé et ne produit **pas de testostérone** (la cellule est fonctionnelle le problème vient du récepteur)

- **Mutation inactivatrice totale du récepteur à la LH** = **Phénotype féminin** et présence de **bandelettes fibreuses** comme dans le syndrome de Swyer mais / ! \ le tractus **génital interne est masculin** car il ya de l'AMH
- **Mutation inactivatrice partielle du récepteur à la LH** (différents niveau) = **Phénotype masculin** avec **hypo-virilisation** avec micropénis et hypospadias (abouchement de l'urètre au milieu du pénis par anomalie de fermeture de la gouttière urétrale) à un homme ayant une **simple azoospermie** (oligospermie sévère).

■ Blocs enzymatiques (absence de synthèse)

Ce sont des blocs enzymatiques surrénaliens, ils sont rarissimes et situés **très haut** dans la chaîne métabolique du cholestérol (précurseur commun des gluco/minéralo corticoïdes et des androgènes)

- **Bloc en 3β-Hydroxysuccinodeshydrogénase**
- **Anomalie de la protéine Star** (protéine permettant l'incorporation du cholestérol dans la cellule)



Phénotype féminin (manque d'androgène) avec **OGI masculin** (Sertoli fonctionnelle et AMH)

Signes cliniques : **Insuffisance surrénale aigüe dès la naissance** + **Aménorrhée primaire** (tractus génital masculin)

■ Récepteur aux androgènes

Le gène codant pour le **récepteur aux androgènes** est porté par le bras long du chromosome X (transmission maternelle), sa mutation donne le **Syndrome de résistance aux androgènes (Testicule féminisant)**
Signes cliniques : Aménorrhée primaire / Stérilité / Testostérone et gonadotrophines très élevées (plus de rétrocontrôle négatif par FSH/LH ⇒ Surstimulation)

Cette mutation peut être

- **Partielle** (PAIS) : Phénotype **masculin hypovirilisé** et **stérile**
- **Complète** (CAIS) : Phénotype **féminin** avec **OGI masculin** (Sertoli ⇒ AMH) et **vagin borgne** + Développement normal des **caractères sexuels secondaires féminins** (développement mammaire) par aromatisation de la testostérone en œstrogènes

Histologiquement on peut retrouver la structure testiculaire (et quelques fois une spermatogénèse même en intra abdominal due à la surstimulation en testostérone)

■ Défaut de transformation des androgènes

C'est la Dihydrotestostérone (DHT) qui permet différenciation du sinus urogénital dans le sens masculin pas la testostérone.

La testostérone doit donc être réduite en DHT, c'est le rôle de l'enzyme **5α-Réductase**
Mutation du gène codant pour la 5α-Réductase

Phénotype féminin mais **OGI masculin**

Signes Cliniques : **Aménorrhée**, **non développement mammaire** (taux de testostérone normaux) et **virilisation secondaire**

Cryptorchidie inguinale bilatérale



Les blocs enzymatiques de la 5α-Réductase sont rarement complets, à la puberté avec l'augmentation des taux de testostérone il y a souvent une virilisation secondaire (le clitoris devient pénis)

En imagerie (IRM / Radio) on retrouve les testicules en position inguinale coiffés par l'épididyme et un squelette masculin (bassin étroit)



D) Autres :

* Extrophie cloacale (syndromique)

Extrophie vésicale et cloacale avec **non différenciation du sinus urogénital** => Similaire chez les sujets 46,XX et les sujets 46,XY

* Hypospadias

Anomalie d'aboutement de l'**urètre** qui au lieu de s'aboucher à l'extrémité de la verge peut **s'aboucher tout le long de la gouttière uréthrale**

Forme moins grave = Partie distale

Forme grave = Partie pénoscrotale ou scrotale

Forme plus grave = Partie périnéale

Traitement par reconstitution chirurgicale de la gaine uréthrale



* Cryptorchidie

Absence de descente d'un ou des deux testicules (bilatérale ou unilatérale) dans les bourses. C'est l'anomalie de différenciation sexuelle la plus fréquente (2% à 5% des naissances). Elle se corrige généralement avant 1 an, sinon chirurgie d'abaissement testiculaire (orchidopexie)

La descente testiculaire se fait normalement en 2 étapes sous la dépendance de 2 ligaments :

1^{ère} étape : Abdomino-inguinal via l'insuline-like peptide 3 (**INSL3**) et le **ligament cranio-suspenseur** (est inhibé par les œstrogènes)

2^{ème} étape : Inguino-scrotale ☑ Via la **testostérone** et le ligament **gubernaculum testis**



Les hypospadias et cryptorchidies ont été observées d'en d'autres espèces que l'espèce humaine, notamment dans les régions polluées aux produits chimiques

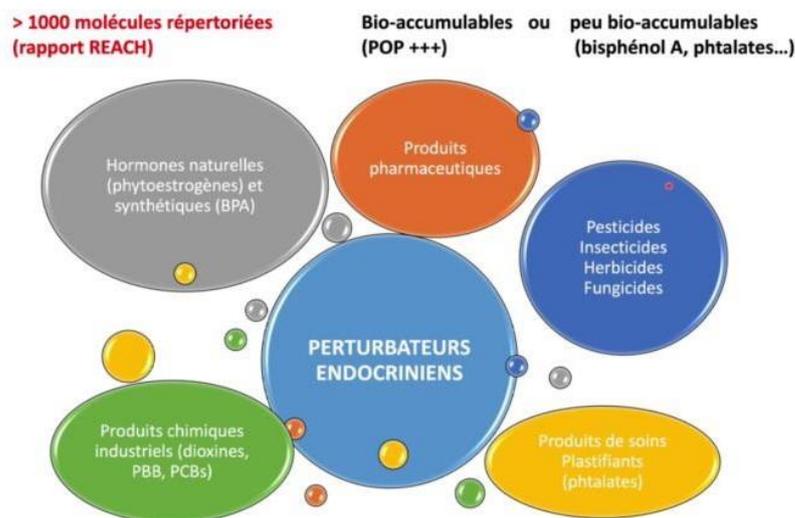
- Hypofertilité masculine
- Cormoran : Malformations génitales après exposition à la digoxine
- Goéland Mâles : se transforment en femelles (comportement)
- Floride : Zone contaminée aux métaux lourds, insecticides (DDT) => Micropénis et anomalies testiculaires chez l'alligator et les panthères
- Expositions in-utéro aux produits chimiques proches des stéroïdes sexuels = Perturbateurs endocriniens favorisent le développement anormal de la gonade

Les perturbateurs endocriniens

1000 molécules répertoriées au niveau européen, ils peuvent s'accumuler dans le tissu adipeux (bio-accumulables) ce sont des polluants organiques persistants (POP), ou être éliminés par l'organisme (bisphénol A, phtalate)

Pesticides, herbicides (glyphosate), les produits de soins cosmétiques, les produits isolants, de combustion industrielle, les hormones utilisées en pharmacies

Qu'est-ce qu'un Perturbateur Endocrinien ?



Dédicaces !

A Clémence la plus folle et la plus belle <33

A la Passoire, les meilleurs écrivains (surtout l'horoscope ☺) je vous adore changez pas !

A Stéphane le plus BEAU (un vrai prince charmant)

