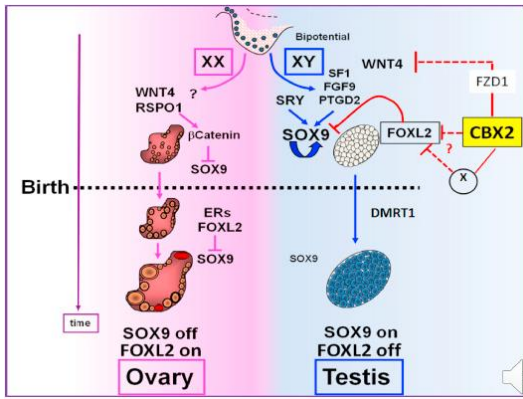


Récap réponses du Pr. Chevalier 2019-2020

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 premières 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).
2. Vous dites que sans FOXL2 il y a une détermination testiculaire car il n'y a pas d'inhibition de SOX9 ainsi que lors de l'inactivation de RSPO1 qui entraîne l'inactivation de FOXL2. Ensuite dans le cas d'une mutation de FOXL2 il y a présence du syndrome BPES. **Ces différences concernant le gène FOXL2 viennent-elles de la différence entre le moment où il est totalement absent/inactif des moments où il est muté (anormal mais présent/actif)?**
Oui et de la quantité protéique qui reste exprimée.
3. **Faite vous la distinction entre mutation et absence de FOXL2?**
Non je n'irai pas dans ce degré de complexité pour les étudiants.
4. **Faites-vous la différence entre retard pubertaire et puberté inachevée?**
C'est deux choses différentes. Le retard correspond au non démarrage de la puberté. La puberté inachevée correspond à un état où la puberté a commencé et s'est ensuite bloquée (le plus souvent il s'agit d'une cause tumorale plus que génétique).
5. **Concernant le syndrome de Klinefelter lequel des deux termes doit-on retenir?**
C'est le retard pubertaire.
6. Concernant le syndrome de Turner : vous dites en cours que dans 70% des cas il est dû a une délétion d'un X (d'origine paternel) et dans 30% des cas il est dû a une anomalie structurale de l'X (isochromosome, X en anneaux). **Les anomalies structurales de l'X (isochromosome, X en anneaux) font-elles parties du syndrome de Turner ou les patientes 46XX qui ont une anomalie structurale de l'X sont assimilées au syndrome de Turner par la présence de symptômes similaires, mais ne sont pas des personnes atteintes génétiquement de ce syndrome?**
Les anomalies structurales de l'X font partie du syndrome de Turner (la description est clinique au départ, la génétique est venue après).

« Le syndrome de Turner peut être causé par une anomalie structurale de l'X »
Vrai

« Le syndrome de Turner peut provoquer un retard mental »
Concernant le retard mental, il a été demandé par toutes les associations d'enlever cette notion donc personnellement, pour lever toute ambiguïté, je ne la poserais pas.
7. **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).

8. 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 46XX 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.

9. 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 œstrogènes dans les androgènes (donc comme une hormone importante)?

Le schéma correspond à la période organisatrice. Les oestrogènes 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 oestrogènes ont un rôle également.

10. Concernant les dysgénésies gonadiques :

- **À quoi correspondent exactement les différentes dysgénésies gonadiques?**
- **Concernant les dysgénésies gonadiques 46XX, 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 vraies vous précisez qu'elles sont très rares chez les sujet 46XX, 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 46XX sont rares car probablement sous-estimées 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'exploration. Alors que les anomalies 46XY sont plus « parlantes ».

11. 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 en 3 β -HSD et 11 β -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 3-béta-HSD bloque la transformation de DHEA en delta-4-androstènedione qui est à l'origine de la testostérone.

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

12. 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 s'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.

13. 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 deuxième 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 ?

S'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 oestrogène mais n'atteint pas le niveau des oestrogènes féminins.

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

14. Concernant la cryptorchidie vous précisez, que ce n'est pas une pathologie de la différenciation sexuelle mais la plus fréquente 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.

15. Concernant les anomalies des gènes précoces de la différenciation sexuelle (Wt1, SF1...), **dans quelles catégories de DSD vous les classez car elles ne sont pas dans le tableau regroupant les différentes DSD ? Ces anomalies sont-elles à part ?**

Tout dépend des conséquences qu'elles déterminent – ça reste des 46 XX ou 46XY DSD

16. **Concernant la différenciation testiculaire, les items : « Nécessite de façon obligatoire la présence d'un chromosome Y » et « Nécessite la présence obligatoire d'un gène SRY fonctionnel » sont-ils à compté Vrai ou Faux?** Sachant qu'il n'y a pas de précision sur le contexte (physiologique ou pathologique).

Tout dépend de la question... si on parle de différenciation testiculaire, il faut un Y en pratique... même s'il existe de rares mutations qui montrent le contraire.

17. **Tous les blocs enzymatiques dont vous parlez dans les pathologies de la différenciation féminine et masculine, touchent aussi bien le sujet 46XX et 46XY?**

Par exemple le bloc en 21-Hydroxylase touche le sujet 46XX en provoquant une insuffisance surrénale et une virilisation des OGE: **le sujet 46XY peut-il avoir ce même bloc en 21-Hydroxylase avec comme symptôme l'insuffisance surrénale seulement?**

Oui, tous les blocs concernent les 2 sexes mais je n'ai axé le cours que sur les anomalies de différenciation sexuelle (l'ISL est au programme de la quatrième année)

18. Concernant le bloc en 11 β -Hydroxylase, dans vos dernières réponses vous expliquez que ce bloc provoque le même tableau clinique que le bloc en 21-Hydroxylase. **Confirmez-vous qu'un bloc en 11 β -Hydroxylase provoque une insuffisance surrénale et un phénotype masculin par excès d'androgène?**

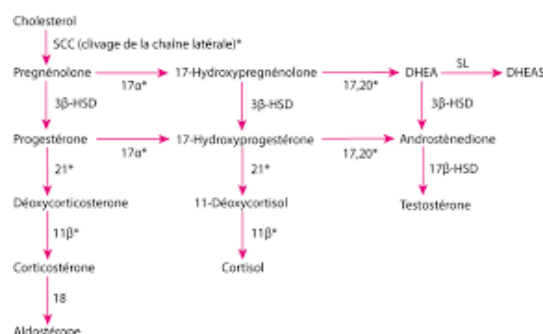
Oui mais le tableau est encore plus complexe

19. Dans votre cours, vous expliquez que le bloc en 11 β -Hydroxylase se trouve comme le bloc en 3 β HSD plus haut que celui en 21-Hydroxylase, mais après des recherches ce schéma montre que le bloc en 11 β -Hydroxylase est en dessous.

A quel niveau se trouve le bloc en 11 β -Hydroxylase ?

En dessous de la 21 comme sur ce schéma

Quelle version concernant le bloc en 11 β -Hydroxylase faut-il retenir ?



20. Vous classez les anomalies de la différenciation sexuelle liée à une mutation du gène ou du récepteur à l'AMH dans les DSD dû à un défaut d'action des androgènes. **Considérez vous l'AMH comme un androgène?**

Non, c'est juste que sémiologiquement parlant, on est face à des DSD 46XY

21. Lors de la mutation des récepteurs à la LH vous précisez que les gonades ne se développent pas et donnent des bandelettes fibreuses.

Peut-on considérer cela comme une cryptorchidie ou non car il n'y a pas de testicules puisque les gonades ne se développent pas?

Non c'est vraiment un non développement gonadique (les gonades sont intra-abdominales en position haute, très loin de la description clinique de la cryptorchidie)

22. **Dans un QCM qui demande d'identifié les cas où une cryptorchidie est observable, un item « Lors de la mutation du récepteur à la LH » est-il compté VRAI ou FAUX ?**

Je demanderais plutôt s'il y a ou non une gonade palpable dans les bourses et dans ce cas c'est vrai ☺

23. Concernant la mutation du récepteur à la LH :

- Vous préciser d'abord que vu qu'il y a un non développement gonadique et une formation de bandelettes fibreuses, il n'y a pas de cryptorchidie

- Et ensuite vous dites que lors qu'il y a un QCM qui nous demande d'identifier les cas où il y a une cryptorchidie vous dites que l'item "Lors d'une mutation du récepteur à la LH" est à compter VRAI

Ces deux réponses étant quelques peu contradictoires, **pouvez-vous me confirmer la présence ou non de cryptorchidie lors d'une mutation de récepteur à la LH ?**

Définition de la cryptorchidie = absence de gonade dans la bourse... donc techniquement, un nouveau-né avec des OGE masculins ou ambigus sans gonade dans la bourse sera classé en cryptorchidie

Du coup ce qu'il faut en comprendre c'est que les gonades qui prennent la forme de bandelettes fibreuses restent très hautes donc rien à voir avec la cryptorchidie quand on les décrit

Mais que d'un point de vue descriptions des OGE et de leurs anomalies vu qu'il y a un problème de différenciation des OGE (ils devraient être masculin mais sont féminin il y a ambiguïté) → on ne retrouve pas de testicules dans les bourses donc on peut considérer qu'il y a une cryptorchidie