

Fiche récap Pathologies : troubles de la différenciation sexuelle 2

Petite fiche récap pour vous aider à mieux visualiser les différentes pathologies du deuxième cours sur les troubles de la différenciation sexuelle. Attention ce n'est pas une fiche complète, seulement un récap donc apprenez bien sur la ronéo et prenez cette fiche EN COMPLEMENT.

Travaillez bien !

A. Variations du développement génital - 46XX

1. Agénésie des dérivés müllériens, syndrome de Rokitansky ou MRKH

- **Développement pubertaire normal**, (gonades, avec une puberté et un développement mammaire et une libido féminine.)
- **Aménorrhée primaire**
- **Pas d'utérus** ou absence quasi-totale +++

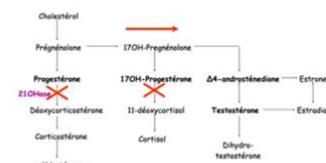
2. Excès d'androgène

- **Persistance des dérivés wolffiens** et une orientation du sinus uro-génital dans le sens masculin

Plusieurs causes :

- **Bloc en 21OH** avec une anomalie de synthèse des stéroïdes (*on ne pourra pas créer de l'aldostérone ni du cortisol. Tous les précurseurs vont s'accumuler pour aller vers la delta-4-androsténedione pour former des androgènes comme la testostérone.*)
- **Tumeurs** comme le lutéome de grossesse
- Déficit en aromatasé au niveau du placenta

Bloc en 21-hydroxylase



3. L'extrophie cloacale

Classification

VDG par anomalie des gonosomes	VDG 46, XX
47, XXY Syndrome de Klinefelter et apparentés	Anomalie du développement gonadique - Dysgénésie gonadique - VDG testiculaire (SRY+ ou duplication de SOX9) - Ovotestis
45, X Syndrome de Turner et apparentés	Excès d'androgènes: - Anomalies de synthèse (bloc en 21OH) - Maternel (lutéome) - Foeto-placentaire (déficit en aromatasé)
45, X / 46, XY Mosaïque Dysgénésie gonadique mixte	Autres: - Syndromique (extrophie cloacale) - Agénésie müllérienne
46, XX / 46, XY Chimère Ovotestis	



Anomalie de **différenciation du sinus uro-génital** avec une **mise à nue du cloaque** au niveau de la paroi abdominale où la paroi antérieure de la vessie viendra fusionner avec elle.

**** Anomalies moléculaires : 3 gènes fondamentaux : **WNT4 ; RSP01 ; FOXL2**.

→ Si ces molécules sont mutées, on n'aura pas de développement folliculaire
Si FOXL2 est absent, on aura une apparition de SOX9 dans le tissu ovarien avec une destruction progressive des follicules ovariens.

Syndrome BPES : Autosomique dominant,
/ Premier type : **anomalies oculaires** associées avec une **infertilité féminine**
/ Deuxième type : seulement des **anomalies oculaires** ; **ptosis** et un **rétrécissement palpébral** et une fermeture des paupières collées entre elles. *Elles seront vues secondairement pour leur insuffisance ovarienne.*

Anomalies décrites

Syndrome BPES

Autosomique dominant (chromosome 3q22-23)

- Type I = BPES : Anomalies oculaires et infertilité féminine
- Type II : Anomalies oculaires isolées ?

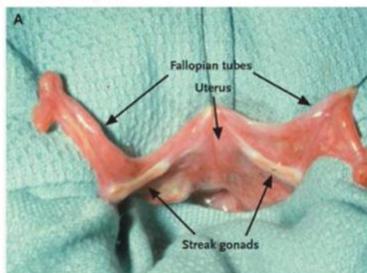


B. Variations du développement génital - 46XY

1. Syndrome de Swyer

- Les **testicules évanescents** ou le syndrome des testicules qui ont disparus
- **Phénotype féminin** +++
- **Pas de règles** car il n'y aura **pas de gonades fonctionnelles** + (gonades réduites à des bandelettes fibreuses)
- Les gènes responsables peuvent être : **SRY sous forme absente ou mutée** « faux sens » ; *de manière plus ponctuelle CBX2 / DHH / DMRT1/2 / NR5A1.*

Syndrome de Swyer



Syndrome de Swyer

Risque des gonades dysgénétiques

= **gonadoblastome** +++ (risque globale de 12%)

Carcinome *in situ* → dysgerminome

Risque si matériel Y +++

- 46 XX = rarissime
- 45 X0/46 XY: 20 à 25 %
- 46 XY: 15 à 50 %

2. Anomalies de synthèse ou d'action des androgènes sécrétés par les testicules

Phénotype va être variable en fonction de la sévérité du déficit du compartiment d'atteinte +++++

a. Mutation de l'AMH ou de son récepteur :

- Persistance de dérivés müllériens chez le garçon
- **Tractus génitaux internes masculins et féminins** qui coexistent : **cryptorchidie**, utérus absent dans l'enfance, d'**hématuries cycliques** (du sang dans les urines de manière mensuelle). *Celles-ci sont des règles qui s'observent à cause de la testostérone aromatisée en œstrogènes qui réaliseront un cycle au niveau de l'endomètre menstruel.*
- Les **gonades ne descendront pas** au niveau scrotal car elles vont être accrochées à ce tractus génital féminin en intra-abdominal. On aura un **développement de la spermatogénèse très altéré.**

L'AMH et son récepteur

Hormone Anti-Müllérienne

- sécrétée par la cellule de Sertoli
- facteur de croissance de la famille du TGF bêta
- gène en 19p13

AMH Hormone Anti-Müllérienne	19p13	Hormone de régression des canaux de Müller	- Cellules de Sertoli (max à la régression des canaux de Müller) - Cellules de la granulosa	Mutation (hormone ou récepteur - gène en 12q13) chez homme: cryptorchidie bilatérale et présence d'un utérus
---------------------------------	-------	--	--	--

Récept

* GENE CH 12Q13.1-13.3

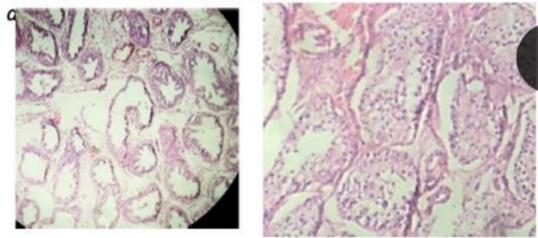
L'AMH et son récepteur

Mutation → homme à utérus (testicules non



L'AMH et son récepteur

Mutation → homme à utérus (testicules non



b. Bloc enzymatique

Pas de synthèse d'androgène

- **Organes génitaux externes féminins +++**
- Les **cellules de Sertoli fonctionnelles**, on aura des **organes génitaux internes masculins** avec l'AMH qui fonctionne, avec un vagin borgne, un clitoris, des grandes lèvres et sans utérus.
- *Insuffisance surrénalienne*

Les androgènes – Absence de synthèse

Pas de synthèse

= blocs enzymatiques +++

phénotype féminin mais avec OGI masculins (car Sertoli !)
associé à une **insuffisance surrénale**

Gene (Locus)	Protein and Proposed Function	Mutant Phenotype
CYP17 (10q24-25)	17-Hydroxylase: 20-22 lyase	Male pseudohermaphroditism
CYP21 (6q21.3)	21-Hydroxylase	Congenital adrenal hyperplasia, female pseudohermaphroditism
HSD17B2 (9p13.1)	3β-Hydroxysteroid dehydrogenase type II	Congenital adrenal hyperplasia
CYP11B1 (8q24)	11β-Hydroxylase	Congenital adrenal hyperplasia
STAR (9p11.2)	Steroidogenic acute regulatory protein	Congenital lipid adrenal hyperplasia

c. Le récepteur aux androgènes n'est pas fonctionnel

- « Testicule féminisant »
 - **Syndrome de résistance aux androgènes** : ce récepteur porte une **mutation du chromosome X** avec une **inactivation complète ou partielle** avec un fonctionnement androgénique possible et un phénotype beaucoup moins altéré.
-

Les androgènes - Défaut du récepteur

Syndrome de résistance aux androgènes



- **Inactivation complète** : phénotype féminin avec OGI masculins et un vagin borgne.
 - **Inactivation partielle** : phénotype masculin hypovirilisé, avec une puberté non terminée, avec une stérilité
- Pour les deux cas il y aura des niveaux très élevés de testostérone chez un individu d'aspect féminin.

d. Défaut de transformation des androgènes

- Pas de conversion de la testostérone en DHT
+++++

Les androgènes - Défaut de transformation

Pas de conversion de la testostérone en DHT

OGI masculins dans leur intégralité (et fonctionnels !)

→ pas de différenciation du sinus uro-génital

donc OGE féminins

Mais bloc rarement complet donc production possible à la puberté → virilisation secondaire +++

Anomalie de la 5-alpha-réductase → **OGI intègrement masculins mais un sinus uro-génital féminin.**

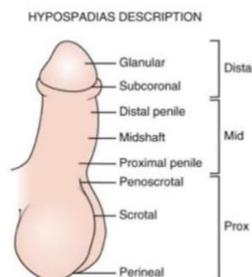
*Le bloc en 5-alpha- réductase est rarement complet et lors de la puberté, avec des taux de testostérone beaucoup plus élevés que pendant l'enfance ou la vie in-utero, on aura progressivement une **différenciation de OGE vers le sens masculin : la virilisation secondaire.** Ce sont donc des jeunes filles qui se virilisent après la puberté.*

3. Hypospadias

Anomalie de l'abouchement de l'urètre qui au lieu de se faire à l'extrémité de la verge, peut se faire à plusieurs endroits. Plus l'abouchement est distal, moins le problème est compliqué à reconstruire. +++++

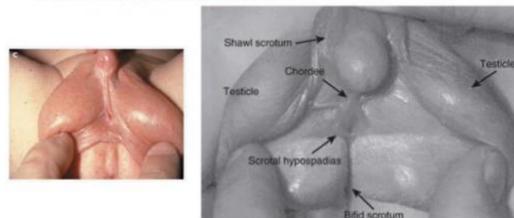
Hypospadias

Anomalie d'abouchement de l'urètre



Hypospadias

Anomalie d'abouchement de l'urètre



4. Cryptorchidie

→ Non-descente d'un ou deux testicules

2 Phases :

- La phase abdominale liée à la sécrétion d'**INSL3**
- La phase scrotale étant une phase de traction par **raccourcissement du gubernaculum testis** sous l'effet de la **testostérone** qui va faire passer le testicule par l'orifice inguinal dans le scrotum à la fin de la grossesse.

La plupart se corrigeront la première année de la vie