

## 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 +++

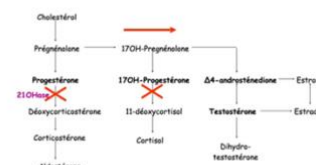
#### 2. Excès d'androgène

- **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-androsténone pour former des androgènes comme la testostérone.*)
- **Tumeurs** comme le lutéome de grossesse
- Déficit en aromatase au niveau du placenta

Bloc en 21-hydroxylase



#### 3. L'extrophie cloacale

##### Classification

| VDG par anomalie des gonosomes                           | VDG 46, XX  |
|--|---|
| 47, XXY<br>Syndrome de Klinefelter et apparentés         | Anomalie du développement gonadique<br>- Dysgénésie gonadique<br>- VDG testiculaire (SRY+ ou duplication de SOX9)<br>- Ovotestis    |
| 45, X<br>Syndrome de Turner et apparentés                | Excès d'androgènes:<br>- Anomalies de synthèse (bloc en 21OH)<br>- Maternel (lutéome)<br>- Foeto-placentaire (déficit en aromatase) |
| 45, X / 46, XY<br>Mosaïque<br>Dysgénésie gonadique mixte | Autres:<br>- Syndromique (extrophie cloacale)<br>- Agénésie müllérienne   |
| 46, XX / 46, XY<br>Chimère<br>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 ; RSPO1 ; 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 ?

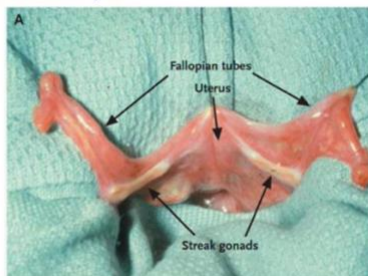


## B. Variations du développement génital - 46XY

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

\* GENE CH 19P13.1-13.2

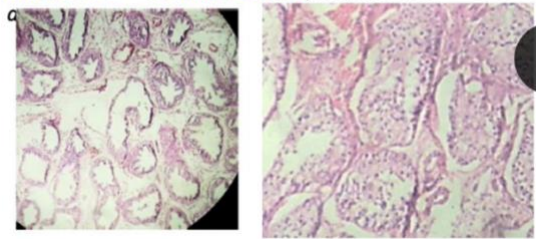
### L'AMH et son récepteur

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**

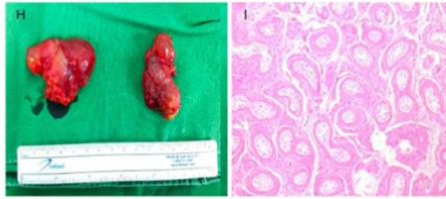
| Gene (Locus)     | Protein and Proposed Function           | Mutant Phenotype   |
|------------------|---|--|
| CYP17 (10q24-25) | 17-Hydroxylase; 20-22 lyase             | Male pseudohermaphroditism                                   |
| CYP21 (6p21.3)   | 21-Hydroxylase                          | Congenital adrenal hyperplasia, female pseudohermaphroditism |
| HSD11B2 (1p13.1) | 3β-Hydroxysteroid dehydrogenase type II | Congenital adrenal hyperplasia                               |
| CYP11B1 (4q24)   | 11β-Hydroxylase                         | Congenital adrenal hyperplasia                               |
| STAR (1p11.2)    | 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  
+++++

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.*

## 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

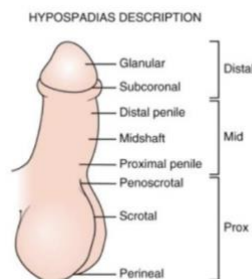
Mais bloc rarement complet donc production possible à la puberté → virilisation secondaire +++

## 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. ++++

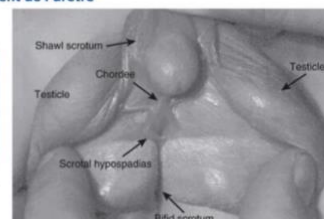
### Hypospadias

#### 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