

# Mécanismes et chronologies impliqués dans la différenciation sexuelle pt.2



## I) Variations du développement génital – 46XX

- Dans ces anomalies 46XX, on a **trois** grandes familles :
  1. Les anomalies de la gonade elle-même
  2. Les excès d'androgènes
  3. Les autres anomalies

### 1. Anomalies du développement gonadique

Ce sont des anomalies moléculaires extrêmement précoces.

Nous retrouvons :

- **Dysgénésie gonadique**
- **Ovotestis** (vu au cours précédent)
- Les **VDG** à orientation **testiculaire** avec un phénotype masculin, un testicule et un caryotype 46XX. On aurait sûrement une translocation de SRY sur un gonosome ou un autosome. L'autre possibilité serait d'avoir une duplication de SOX9 (le plus souvent sur un autosome). Si on n'a pas SOX9 sur un garçon, on retrouvera un ovaire.

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

### 2. Excès d'androgènes

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

Celles-ci sont les plus fréquentes car si on a des androgènes chez un individu de sexe féminin in-utero, on aura une persistance des dérivés wolffiens et une orientation du sinus uro-génital dans le sens masculin (celle-ci étant définie par la DHT).

Les causes liées à cet excès d'androgène par ordre de fréquence sont :

- Le **bloc en 21OH** avec une anomalie de synthèse des stéroïdes (vu après au niveau surrénalien)
- Certaines **tumeurs** comme le **lutéome de grossesse** d'origine du corps jaune qui sécrètera des androgènes
- **Déficit en aromatase** au niveau du placenta

L'anomalie la plus fréquente reste le bloc en 21OH avec **50 naissances par an** en France dans sa forme classique. Il s'agit d'une maladie **autosomique récessive** qui a une incidence de 1/25 ou même de 1/60 en fonction des régions du globe. C'est une maladie extrêmement **grave** car il y a un déficit en **cortisol** non compatible avec la vie et un **excès d'androgènes** pour laquelle on a tous été dépisté en néonatal (par le test de Guthrie).

Une pathologie avec virilisation des OGE chez la fille :

**l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase.**

= maladie autosomique récessive concernant environ 50 naissances /an en France (des 2 sexes) (HAS Avril 2011) dans sa forme classique.

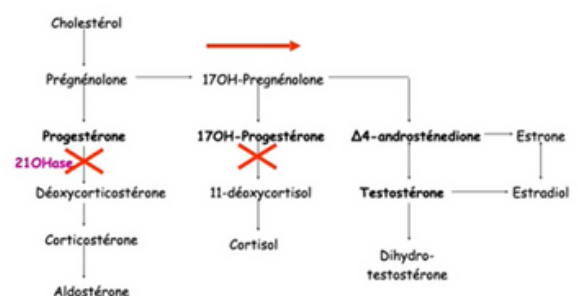
Caractérisée par

- un déficit en cortisol,
- un excès d'androgènes
- +/- un déficit en aldostérone.

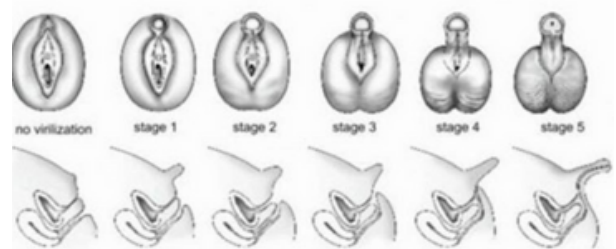
2 formes: « classique » ou sévère et « non classique » pour les formes plus modérées.

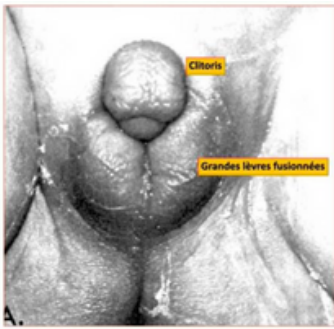
Au niveau enzymatique dans le bloc de la 21OH, si on n'a pas cette enzyme, on ne pourra pas créer de l'**aldostérone** ni du **cortisol**. Tous les précurseurs vont s'accumuler pour aller vers la **delta-4-androsténone** pour former des androgènes comme la testostérone. Ceci aura un impact au niveau du sinus urogénital à cause de la DHT qui donneront des anomalies qui se cotent avec l'échelle de Prader. Plus on avance dans les stades, plus on voit un sinus virilisé et peut même être confondu à la naissance avec un garçon. Dans les stades avancés on a un même canal qui intègre l'orifice urétral et l'orifice vaginal qui s'abouche dans la verge.

### Bloc en 21-hydroxylase



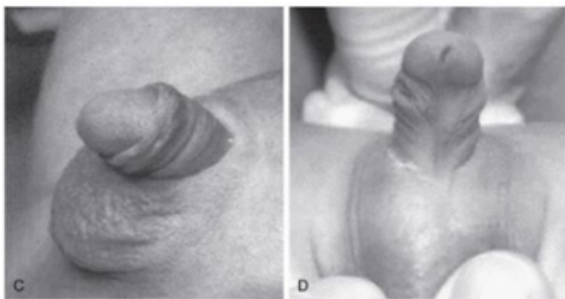
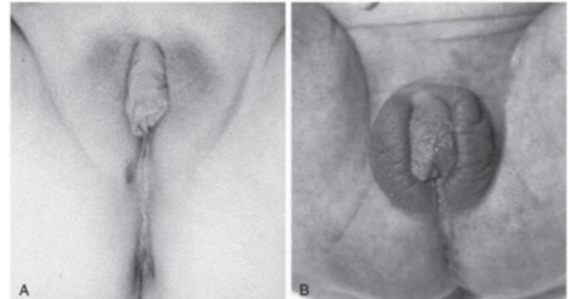
### Prader Scale





On a ici un exemple de stade 4 de Prader avec des grandes lèvres fusionnées sur la ligne centrale, un clitoris et son capuchon clitoridien.

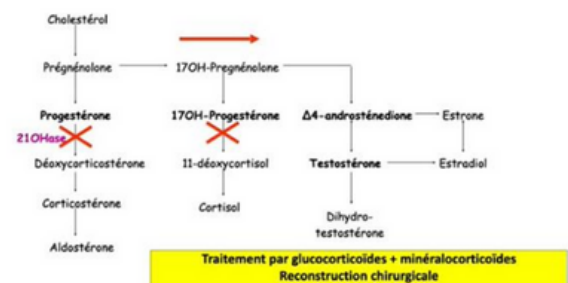
On a aussi ces deux images avec des stades 3/4 pour la première avec une fusion sur la ligne médiane et un stade 5 pour celle de droite avec un aspect de scrotum.



On a enfin des photos avec des stades très avancés où l'on observe une verge normale avec un scrotum sans testicules, (ce qui orientera l'infirmière ou la sage-femme à poser le diagnostic).

→ On va prendre en charge ces patientes en leur substituant les hormones déficitaires avec des **glucocorticoïdes** (substituant du cortisol) et des **minéralocorticoïdes** (pareil mais pour l'aldostérone) dès les premiers jours de vie. On les accompagnera également au niveau chirurgical pour leur permettre d'avoir une vie sexuelle normale à l'âge adulte.

### Bloc en 21-hydroxylase



## 3. Autres

On observe des anomalies bien plus rares comme les **anomalies syndromiques**. L'**extrophie cloacale** est une anomalie de différenciation totalement complexe 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. Il faudra soigner ce syndrome chirurgicalement en plusieurs temps.

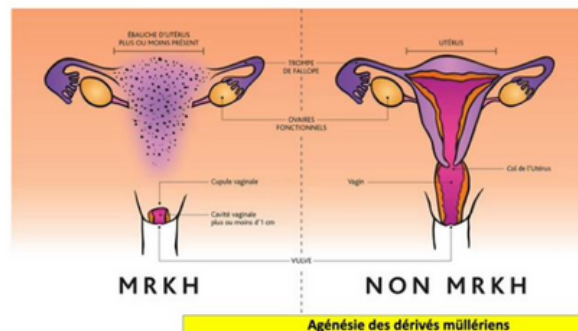


VDG par anomalie des gonosomes	VDG 46, XX
47, XXY Syndrome de Klinefelter et apparentés	Anomalie du développement gonadique - Dysgénésie gonadique - VDG testiculaire (SRY+ ou duplication de SOX9) - Ovotestis
45, X Syndrome de Turner et apparentés	Excès d'androgènes: - Anomalies de synthèse (bloc en 21OH)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

On peut aussi avoir une **agénésie des dérivés müllériens** qui reste assez inexplicable car ce ne sont pas des anomalies moléculaires. Ces patientes auront un développement pubertaire normal car elles ont des gonades, avec une puberté et un développement mammaire et une libido féminine. Elles auront une aménorrhée primaire alors qu'elles ont un développement pubertaire et on voit à l'échographie qu'il n'y a pas d'utérus.

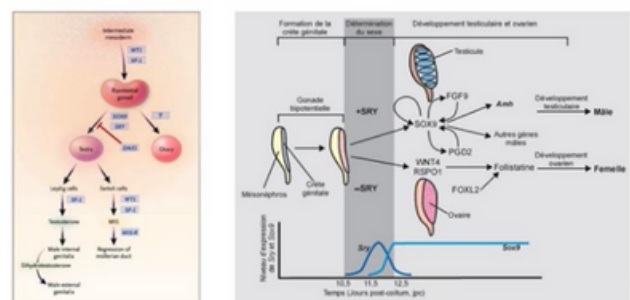
Cette ébauche peut être plus ou moins absentes : c'est ce qu'on appelle le syndrome de Rokitansky ou MRKH (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser). Il y a plusieurs pistes moléculaires mais à ce jour il reste complètement inexplicable. La seule possibilité que l'on offre à ces patientes, avec un orifice vaginal court et une **absence quasi-totale d'utérus** ++, est la grossesse pour autrui / GPA (interdite en France) ou une greffe d'utérus. Elles pourront donc dans ce dernier cas avoir une grossesse avec leur ovocyte.

### Syndrome de Rokitansky



On peut avoir également aussi des anomalies moléculaires ponctuelles dans la cascade de différenciation ovarienne, qui est extrêmement complexe. Il y a 3 gènes fondamentaux : **WNT4** ; **RSPO1** ; **FOXL2**. La particularité de ces molécules est que si elles sont mutées, on n'aura pas de développement folliculaire : donc ni de la folliculogénèse, ni d'ovogénèse. Dans **WNT4**, on est très en amont de la différenciation avec une absence de dérivés müllériens associée.

### Autres anomalies VDG 46, XX



On sera en général plutôt dans une absence de développement de follicules comme les anomalies de **FOXL2**. Ce gène permet de maintenir la différenciation ovarienne puisqu'il bloque l'expression de SOX9. Si FOXL2 est absent, on aura une apparition de **SOX9** dans le tissu ovarien avec une destruction progressive des follicules ovariens. La particularité est qu'au niveau de l'ovaire, la structure histologique est totalement différente de celle qu'on a habituellement. Au niveau du phénotype, ces patientes auront des anomalies morphologiques : blépharophimosis ; ptosis ; épicanthus ; insuffisance ovarienne précoce.

### Anomalies décrites

#### FOXL2

Forkhead/winged helix → facteur de transcription

Marqueur le plus précoce de la différenciation ovarienne +++

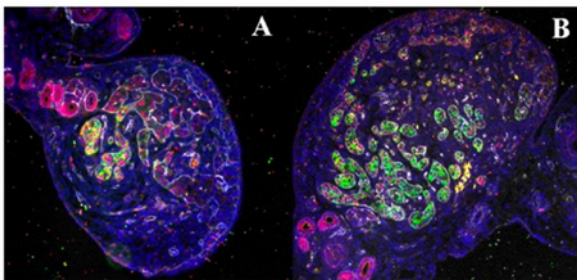
Bloque l'expression de SOX9

Participe au développement et à la maintenance de la réserve folliculaire ovarienne +++

Mutation de FOXL2; blépharophimosis - ptosis - épicanthus et insuffisance ovarienne précoce

Ces symptômes conforment le syndrome **BPES**, étant autosomique dominant. Le premier type a des **anomalies oculaires** associées avec une **infertilité** féminine et le deuxième n'a que des anomalies oculaires. On a un **ptosis**, un **rétrécissement palpébral** et une **fermeture des paupière collées** entre elles nécessitant une prise en charge chirurgicale. Ces jeunes filles ont fait leur diagnostic de blépharophimose bien avant leur insuffisance ovarienne. Elles seront vues secondairement pour leur insuffisance ovarienne.

Au niveau histologique, on a des gonades avec des pseudo-tubes séminifères dans leurs ovaires.



(je la trouve trop belle cette image par contre)

### Anomalies décrites

#### Syndrome BPES

Autosomique dominant (chromosome 3q22-23)

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



## II) Variations du développement génital – 46XY

VDG par anomalie des gonosomes	VDG 46, XX	VDG 46, XY
47, XXY Syndrome de Klinefelter et apparentés	Anomalie du développement gonadique - Dysgénésie gonadique - VDG testiculaire (SRY+ ou duplication de SOX9) - Ovotestis	Dysgénésie gonadique vraie (complète ou partielle)  Ovotestis
45, X Syndrome de Turner et apparentés	Excès d'androgènes: - Anomalies de synthèse (bloc en 21OH) - Maternel (lutéome) - Foeto-placentaire (déficit en aromatase)	Anomalie de synthèse ou d'action des androgènes: - Déficit en 17 HSD, 5alpha-réductase, R-LH - PAIS / CAIS - Déficit en AMH
45, X / 46, XY Mosaïque Dysgénésie gonadique mixte	Autres: - Syndromique (extrophie cloacale) - Agénésie müllérienne	Autres: - Syndromique (extrophie cloacale) - Hypospadias isolé
46, XX / 46, XY Chimère Ovotestis		

### 1. Dysgénésie gonadique vraie

Dans les dysgénésies gonadiques vraies, le plus souvent on trouve les **testicules évanescents** ou le syndrome des testicules qui ont **disparus**. Ce sont des individus à caryotype 46XY avec un **phénotype féminin** +++ car il n'y a pas eu de détermination de la gonade (pas de sécrétion d'androgène ou d'AMH). On aura des patients avec des tractus génitaux féminins sans règles car il n'y aura pas de gonades fonctionnelles, donc pas d'imprégnation en œstrogène. Lorsqu'on fait l'histologie, les gonades sont en forme de bandelettes fibreuses avec un manque de structure. 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

ou syndrome des « testicules évanescents »

Individu 46, XY

Phénotype strictement féminin (y compris OGE/OGI) en aménorrhée

Car gonades réduites à des **bandelettes fibreuses** par non développement

Gènes responsables:

- **SRY** +++
- **CBX2**: chromobox homolog 2 (facteur transcriptionnel qui active la voie SOX9 et inhibe la voie Wnt4)
- **DHH, DMRT1/2, NR5A1**

#### Syndrome de Swyer

Risque des gonades dysgénétiques

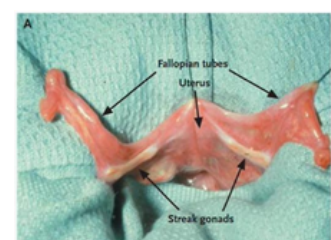
= **gonadoblastome** +++ (risque globale de 12%)

Carcinome *in situ* → dysgerminome

Risque si matériel Y +++

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

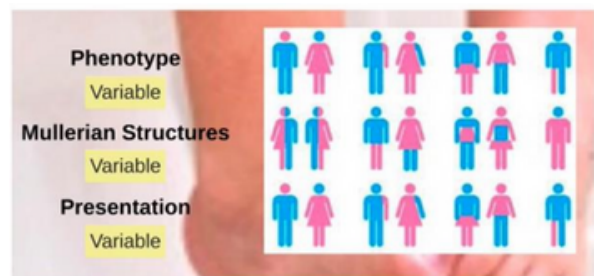
Au niveau anatomique, on retrouve un utérus central, les trompes et les bandelettes fibreuses blanches qui n'ont pas du tout une forme de gonade.



**Pourquoi on opère ces patients ?** On les enlève car on sait qu'il y a du matériel du chromosome Y à l'intérieur et le risque est qu'il dégénère en gonadoblastome (tumeur extrêmement agressive). Comme ce risque vient du chromosome Y, chez les individus à caryotype 46XY on les enlève systématiquement. Chez les mosaïques 45X0/46XY, ce risque est présent et il faudra donc en discuter avec les parents.

## 2. Anomalies de synthèse ou d'action des androgènes

Pour continuer, on va parler des anomalies de synthèse ou d'action des androgènes sécrétés par les testicules. Ce qu'il faut retenir est que le **phénotype va être variable en fonction de la sévérité du déficit du compartiment d'atteinte** : si on a tout le testicule ou juste une partie (leydigien ou sertolien). On n'a donc pas de description phénotypique extrêmement claire sauf un seul cas.



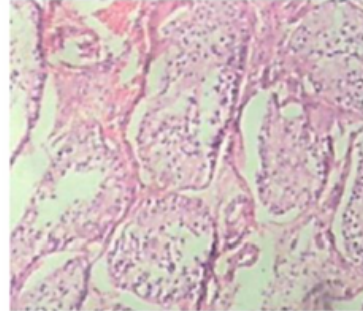
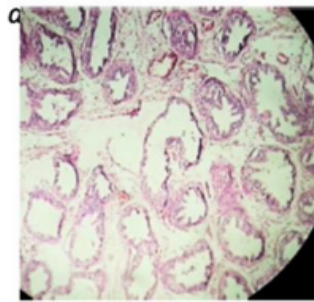
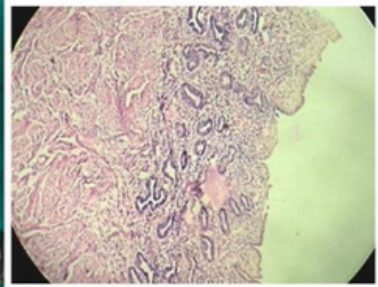
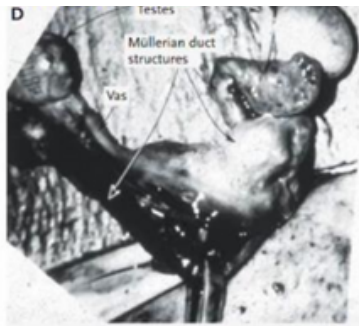
La mutation de l'AMH ou de son récepteur donne une **persistance de dérivés müllériens** chez le garçon. On verra donc un homme à utérus : des tractus génitaux internes masculins et féminins qui coexistent. Les gonades ne descendront pas au niveau scrotal car elles vont être accrochées à ce tractus génital féminin en intra-abdominal. On aura une cryptorchidie, une verge et un scrotum vide mais aussi un utérus absent dans l'enfance. Le diagnostic est souvent donné sur la **cryptorchidie** ou dans des formes très avancées à travers 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.

### Hormone Anti-Müllérienne

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

<b>AMH</b> Hormone Anti-Müllérienne	<b>19p13</b>	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
--	--------------	--	--	--

Si on fait de la chirurgie, on retrouve ces structures müllériennes centrales comme ci-dessous. Dans les formes les plus avancées, on voit des trompes avec les canaux déférents qui sont collés aux trompes. Histologiquement on observe des tubes séminifères avec des cellules de Sertoli et non pas des follicules. Les gonades étant en intra-abdominale, on a un développement de la spermatogénèse très altérée, voir non aboutie. Ce cas est les plus exemplaire pour cette hormone.



Si on regarde les androgènes, cela devient plus compliqué car ça dépend du moment auquel on va se situer dans le développement génital.

Si on n'a pas du tout de synthèse d'androgènes, il s'agit le plus souvent du bloc enzymatique (comme dans 21OH chez la fille). Pour que ce soit le cas, il faut qu'on soit bien plus haut dans la cascade car il faut qu'on ne puisse pas aller vers la voie qui permet de synthétiser des androgènes. Dans ce cas-là, on aura des organes génitaux externes **féminins** car il n'y aura pas de testostérone. En revanche grâce aux 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. Comme il s'agit d'un bloc enzymatique, on aura une insuffisance surrénalienne associée comme dans le bloc 21OH.

L'autre anomalie possible des androgènes est le récepteur ne soit pas fonctionnel, donc pas assez de signalisation moléculaire pour avoir une différenciation génitale. On a longtemps parlé de « testicule féminisant », qui n'est pas capable de donner un garçon. Aujourd'hui on parle de syndrome de résistance aux androgènes car 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

= « testicule féminisant »

Récepteur muté (Xq11.12) avec inactivation partielle à complète

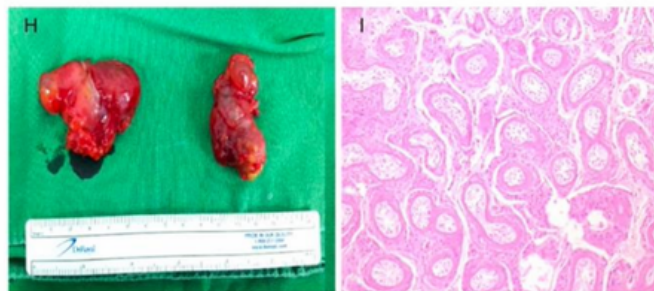
→ testostérone élevée +++ avec gonadotrophines élevées

→ phénotype féminin avec OGI masculins dans la forme complète (CAIS) + vagin borgne

→ phénotype masculin hypovirilisé avec stérilité (PAIS)

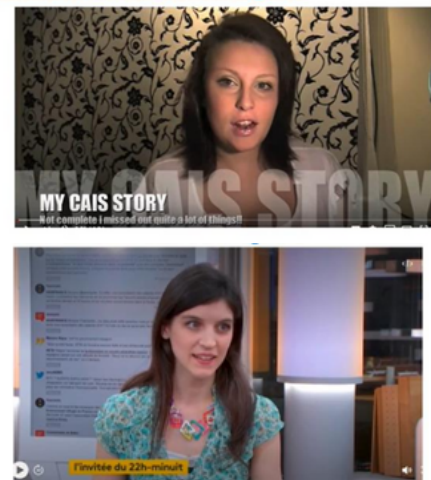
Globalement, sur l'inactivation complète, on aura un **phénotype féminin** avec **OGI masculins** (CAIS) avec un vagin borgne. Dans la forme partielle, on aura un phénotype **masculin hypovirilisé**, avec une puberté non terminée, avec une stérilité (PAIS). Les deux sont caractérisés par des niveaux très élevés de testostérone chez un individu d'aspect féminin. Ces niveaux peuvent atteindre des niveaux tumoraux avec des gonadotrophines à FSH et LH en regard qui sont augmentés. Si on fait des prélèvements des gonades de ces patients, on a un aspect morphologique testiculaire avec un épiddidyme au-dessus. On a même histologiquement des structures en tubes avec des spermatozoïdes.

#### Syndrome de résistance aux androgènes



Phénotypiquement, ce n'est pas la statue d'hermaphrodite d'une petite fille avec un pénis et des testicules. Elles sont totalement normales. *Le professeur met des photos de personnes ayant ce syndrome pour montrer qu'elles ont un aspect physique féminin, même si elles n'ont pas d'utérus car ni de règles car leurs androgènes ne sont pas du tout actifs. Elles ressemblent un peu aux gens atteint du syndrome de Rokitansky.*

#### Syndrome de résistance aux androgènes

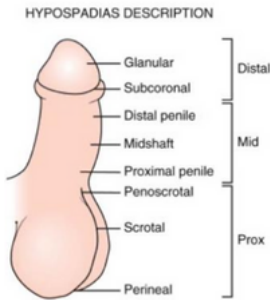


La dernière anomalie moléculaire, plus complexe et plus rare que les antérieures, est le défaut de transformation des androgènes. La différenciation du sinus urogénital dépend des androgènes mais surtout de la DHT. Il faut qu'on soit capable de convertir la testostérone en DHT. Si on a une anomalie de la 5-alpha-réductase, on aura des **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.



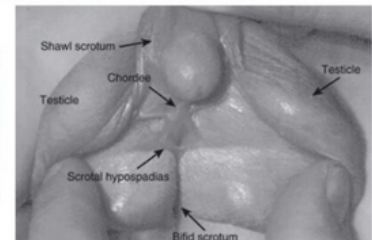
On a une patiente avec un déficit en 5-alpha-réductase qui a une verge et un prépuce, un orifice périnéal qui est borgne, un scrotum vide avec des grandes lèvres non fusionnées et avec des testicules justes à l'orifice du canal inguinal.

### 3. Autres



On va finir ce cours en parlant de l'hypospadias. C'est une anomalie de l'abouchement de l'urètre qui au lieu de se faire à l'extrémité de la verge se peut se faire à plusieurs endroits. **Plus l'abouchement est distal, moins le problème est compliqué à reconstruire +++.**

On voit ici un hypospade périnéal/raphé médian qui a deux orifices à retunnéliser.



L'autre anomalie qui est la plus fréquente de toutes est la cryptorchidie, la **non-descente** d'un ou deux **testicules**. Elle se fait en deux phases :

- 1) la **phase abdominale** liée à la sécrétion d'INSL3
- 2) 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.

#### Non descente d'un ou des deux testicules

##### Contrôle anatomique

2 ligaments  
-cranio-suspenseur  
-gubernaculum

##### Contrôle hormonal

Insulin-like peptide 3  
(inhibé par les oestrogènes)

Testostérone

On voit ici une cryptorchidie unilatérale. Il s'agit de 2 à 5% des naissances chez le garçon et la plupart se corrigeront pendant la première année de vie. Au-delà il faudra faire une intervention chirurgicale pour éviter des séquelles au niveau de la spermatogénèse et d'éviter un risque de cancérisation car le testicule en position intra-abdominale n'est pas à la bonne température.



## *FINNN*

Et voilà, c'était la toute dernière fiche complète de BDR (je suis super émue) ! C'est un cours dense alors c'est normal d'avoir un peu de mal au début, mais rassurez vous ça viendra avec le temps. J'essaierai si je peux de vous sortir une fiche récap sur ce cours pour que vous pussiez vous en servir au moment venu pour les dernières révisions. N'hésitez pas à poser vos questions sur le forum ou sur Discord, j'y répondrai avec plaisir !

Je profite de cette dernière fiche pour vous envoyer plein de courage, je vous souhaite à tous le meilleur ! Vous avez déjà fais le plus gros du chemin alors restez motivés, ça en vaut la peine vous verrez !

Et maintenant les dédissssss (toujours les même que d'habitude en fait lol)

Dédi à tous le tutorat, c'est vraiment une équipe incroyable

Dédi à Manon, Lilou, Nélia, Elise, à notre petite promo et à notre petite école rose

Dédi à Mathys qui m'a bien aidé pour le choix des couleurs de cette fiche

Dédi à Yacine, Houcine, JP, et à toute l'ECUE 1 (y compris Gigi)

Dédi à Charlotte, à la vraie Iris et à la deuxième Iris

Dédi à vous évidemment