

# Différenciation sexuelle pt. 2

# 1) Variation du développement génital pour un caryotype 46 XX

Dans ces anomalies 46XX, on a globalement 3 familles :

- Anomalies du développement de la gonade elle-même
- Excès d'androgènes
- Autres

## a) anomalies du développement gonadique

Concernent toutes les anomalies moléculaires extrêmement précoces, qu'on a pu voir dans le cours précédent :

- Anomalie de gènes régulant la différenciation de la gonade bipotente donc très en avant de la cascade moléculaire
- Ovotestis
- VDG à orientation testiculaire (avec apparition d'un testicule et donc d'un phénotype totalement masculin).

→ Ce sont en fait des caryotypes 46XX pour lesquels on aurait :

- Soit une translocation de SRY qui peut survenir sur 1 des 2 chromosomes X ou sur un autosome. Donc si on a un caryotype 46 XX et qu'on a le gène SRY qui est exprimé à un endroit et bien de fait, on va différencier notre gonade dans un sens masculin
- Soit, même si on n'a pas SRY, si on a une duplication de SOX9 (le plus souvent sur un autosome) et bien on va avoir l'orientation de la gonade dans le sens masculin. On a vu précédemment que si on n'a pas SOX9, chez un garçon, on s'orientait vers un ovaire et bien au contraire si chez une fille, on a 2 fois SOX9, on aura forcément un testicule, puisque ça va renforcer la différenciation des cellules sertoliennes et donc apparition de structures wolffiennes et disparition des canaux de Muller.

## b) anomalies liées à des excès d'androgènes

Ce sont les anomalies les plus fréquentes, elles correspondent à des excès d'hormones mâles qui surviennent chez un individu de caryotype XX.

rappel : si on a des androgènes chez un individu de sexe féminin, notamment pendant la vie in utero, on va avoir une **persistance des dérivés wolffiens** et l'orientation du sinus urogénital va se faire forcément dans le sens masculin puisqu'elle est portée par les dihydrotestostérones.

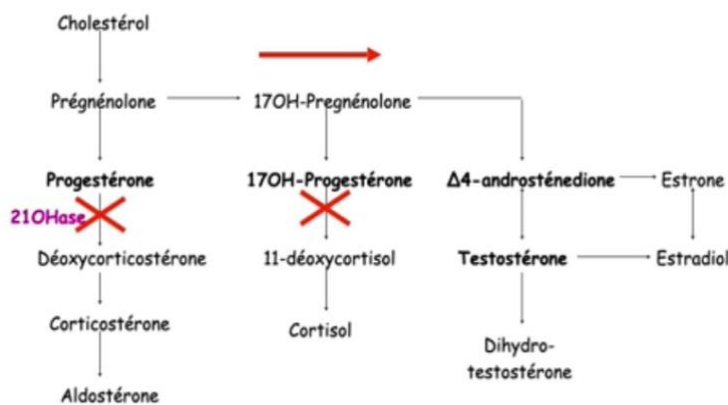
Causes liées à ces excès d'androgènes sont par ordre de fréquence :

- **bloc en 21-OH** : anomalie de synthèse des stéroïdes (on va le voir au niveau surrénalien)
- **lutéome de grossesse** : tumeur du corps jaune qui sécrète dans androgènes
- **déficit en aromatasase au niveau du placenta** (donc excès d'androgène qui pénètre de placenta)

**anomalie du bloc 21-OH** : anomalie **enzymatique** qui est la plus fréquente, qui correspond à une anomalie **autosomique récessive** dont la fréquence est 1/25 personnes ou 1/60 en fonctions des régions du globe. Ça correspond à peu près à 50 naissances/an en France dans sa forme classique.

Cette maladie est extrêmement grave puisque que ça provoque un **déficit en cortisol** qui est incompatible avec la vie, et un excès d'androgène qui justifie son dépistage néonatal systématique (on a tous été dépisté à notre naissance par le test de Guthrie).

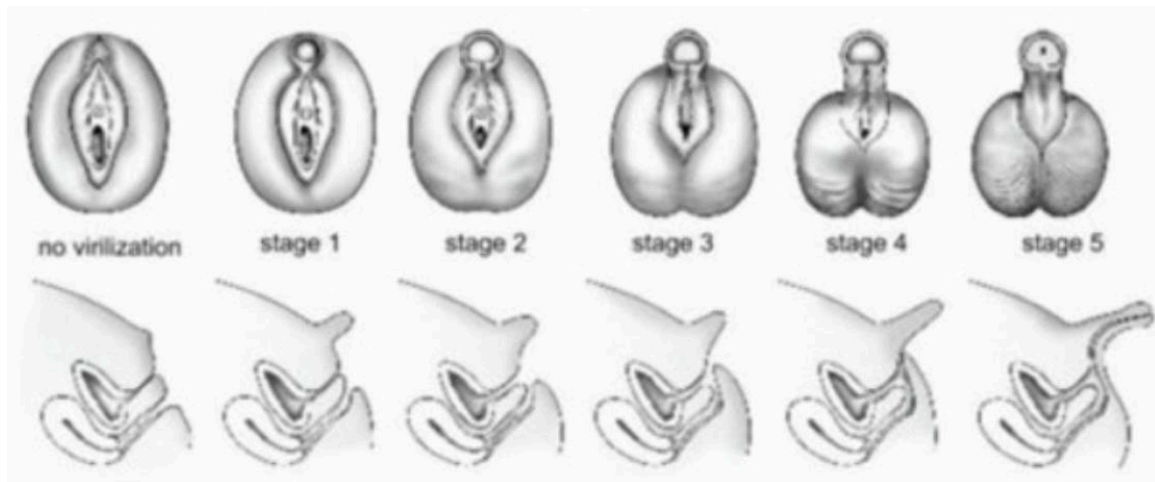
➔ au niveau enzymatique :



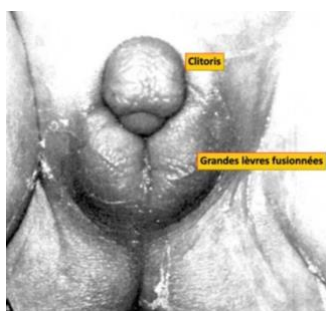
Cascade de production des stéroïdes au niveau surrénalien avec la fabrication du cortisol (indispensable à la vie) et de l'aldostérone (régulation de la TA) où le bloc en 21-OH permet de passer de la progestérone à l'aldostérone et de la 17-OH-progestérone vers le cortisol.

➔ si on n'a pas cette enzyme : plus de production de cortisol ni d'aldostérone donc les précurseurs en amont vont s'accumuler et vont se dérouter vers la voie de sécrétion des androgènes ( $\Delta$ -4-androsténédione) qui va donner de la testostérone puis d'autre hormones par aromatisation ou réduction.

Cet excès d'androgène va être extrêmement impactant au niveau du développement du sinus urogénital puisque ça va donner des anomalies que l'on classe grâce à l'échelle de Prader.

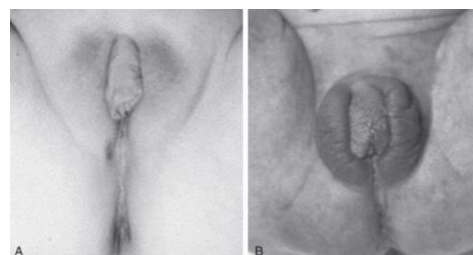


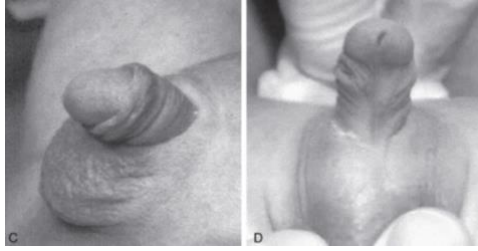
➔ absence de virilisation qui correspond à un phénotype féminin tout à fait normal avec un orifice périnéal, l'urètre et le clitoris au dessus (on voit bien l'orifice urétral et l'orifice vaginal sur cette coupe de profil). Et plus on va ajouter des androgènes, plus on va se retrouver vers un phénotype qui est totalement masculin au stade 5 avec 1 seul orifice périnéal qui correspond à l'anus et en fait l'urètre va directement s'aboucher dans le clitoris. On aura donc un clitoris avec un orifice urétral dans lequel va se jeter l'orifice vaginal et donc cet aspect à la naissance peut être confondu avec un aspect de garçon



stade Prader 4 avec des grandes lèvres fusionnées sur la ligne centrale et un clitoris avec son capuchon clitoridien

stade Prader 3/4 pour la photo A avec une fusion partielle sur la ligne médiane et quasiment un stade 5 pour la photo B avec un aspect quasiment de scrotum qui est bien renflé.





formes beaucoup plus évoluées : sur le stade 5 : quasiment une verge totalement normale mais dans le scrotum il n'y aura pas de bourse (ce qui peut orienter le pédiatre ou la sage-femme sur le diagnostic)

Prise en charge : substitution des hormones qui sont déficitaires en leur donnant des glucocorticoïdes (forme de synthèse du cortisol) et des minéralocorticoïdes (forme de synthèse de l'aldostérone) pour leur permettre la vie, et ça dès les premiers jours de vie. Et puis ensuite, on pourra les accompagner sur le plan chirurgical quand il s'agit de petites filles pour leur permettre d'avoir une vie sexuelle tout à fait normale à l'âge adulte.

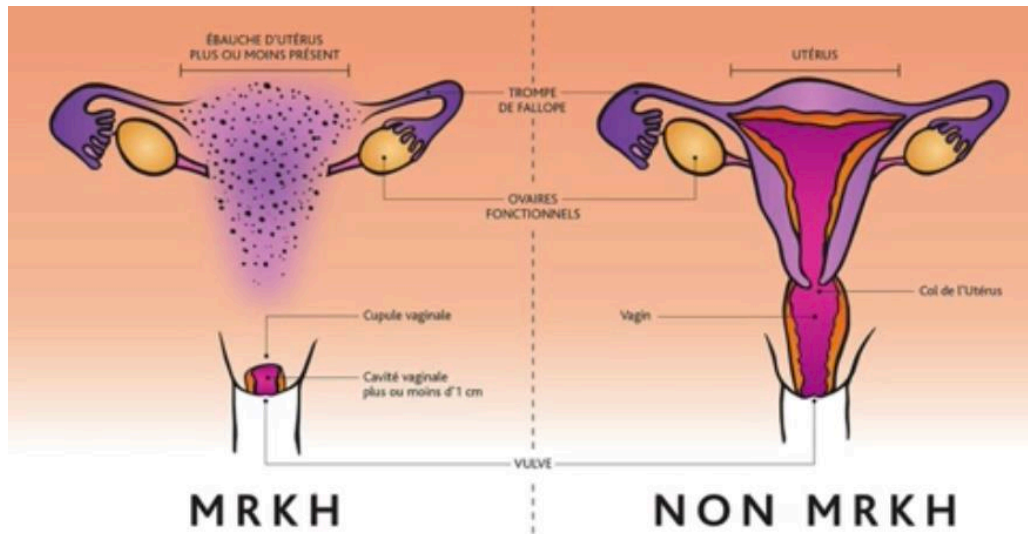
### c) autres anomalies

**extrophie cloacale** : anomalie syndromique de différenciation du sinus urogénital avec une mise à nue du cloaque au niveau de la paroi abdominale



→ on va avoir la paroi de la vessie qui va venir fusionner avec la paroi abdominale

**agénésie des dérivés mullériens (syndrome de Rokitansky ou MRKH)** : on a un **développement pubertaire totalement normal** puisqu'elles ont des gonades (on le voit diapo à gauche), et donc un fonctionnement ovarien totalement normal (puberté, développement mammaire, libido de type féminin) mais elles n'ont **jamais leurs règles** donc le diagnostic est porté sur une **aménorrhée primaire** et lorsqu'on va faire une échographie on se rend compte qu'il n'y a **PAS d'utérus**



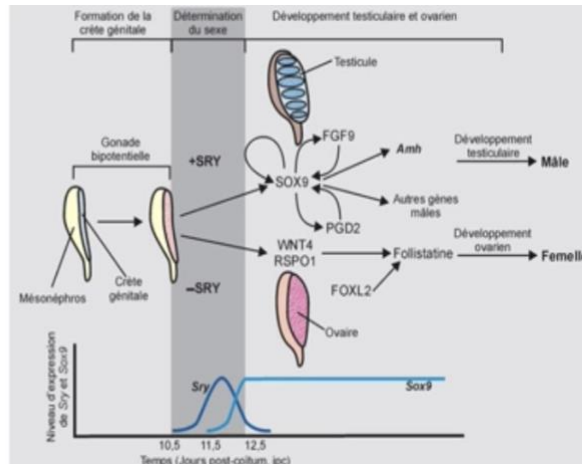
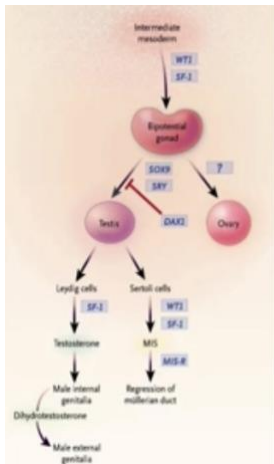
➔ ébauche de l'utérus qui peut être plus ou moins absente (parfois on a des résidus de trompes, parfois on n'a rien du tout)

➔ pour l'instant assez inexplicée

Prise en charge : On est sur des pathologies de différenciation extrêmement complexes où il faudra une reconstruction chirurgicale en plusieurs temps. La seule possibilité qu'on puisse offrir à ces jeunes patientes, puisqu'elles ont un orifice vaginal mais qui est très court avec une absence quasi-totale de vagin et d'utérus, elles ne peuvent pas avoir de grossesse alors qu'elles ont un fonctionnement ovarien. Ce qu'on peut leur proposer c'est soit la grossesse pour autrui (GPA) qui n'est pas autorisée en France, soit la greffe d'utérus (grossesse possible après).

**anomalies moléculaires ponctuelles** : qui vont concerner la cascade de différenciation de l'ovaire qui est extrêmement complexe et qui fait intervenir globalement 3 gènes :

- WNT4
- RSPO1
- FOXL2



→ la particularité de ces 3 moléculaires si elles sont mutées c'est qu'on ne va **pas avoir de développement folliculaire** (donc pas du tout de développement de l'ovogenèse et de la folliculogénèse)

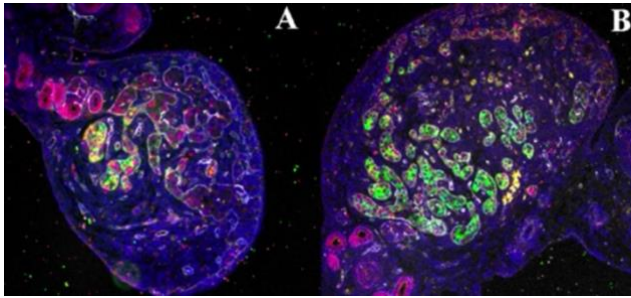
**WNT4** : on est très en amont de la différenciation, donc on pourra avoir une **absence de dérivés mullériens** qui y sera associée mais habituellement on est plutôt sur une absence de développement des follicules

**FOXL2** : c'est celui qui est le plus emblématique et qui a été le plus décrit à ce jour. Il s'agit d'un gène qui va permettre de maintenir la différenciation ovarienne (c'est le marqueur le plus précoce de la différenciation ovarienne) puisqu'il est capable de **bloquer l'expression de SOX9**. Donc sans FOXL2, on a une apparition de SOX9 dans le tissu ovarien et une destruction progressive des follicules ovariens. La particularité c'est qu'au niveau de l'ovaire, on aura une structure histologique qui sera totalement différente de celle qu'on a habituellement. Au niveau phénotype, on ne peut pas le louper puisque ces patientes, avant qu'elles soient dépistées pour une **insuffisance ovarienne**, vont être dépistées sur les anomalies morphologiques avec un **blépharophimosis** (paupières sous développées qui ne s'ouvrent pas totalement), un **ptôsis** (paupières qui tombent) et un **épicanthus** (yeux bridés)

→ il s'agit du **syndrome BPES** : **autosomique dominant** (chromosome 3q 22-23)

- **type 1** : anomalies oculaires + infertilité féminine
- **type 2** : anomalies oculaires isolées





→ au niveau histologique : au niveau des gonades, on trouve un aspect en tubes séminifères

Prise en charge : peut nécessiter une intervention chirurgicale

## 2) Variation du développement génital pour un caryotype 46 XY

On va retrouver :

- dysgénésie gonadique vraie (complète ou partielle)
- ovotestis (vu dans la pt.1)
- anomalies de synthèse ou d'action des androgènes
- autres

### a) dysgénésie gonadique vraie

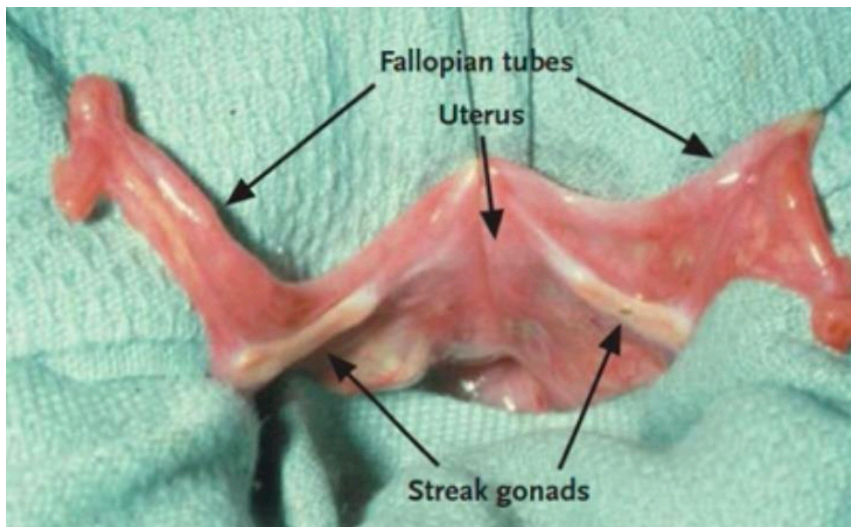
C'est ce qu'on appelle le plus souvent les testicules évanescents ou le syndrome des testicules qui ont disparus.

syndrome de Swyer : individus à caryotype 46 XY mais qui ont un **phénotype strictement féminin** car on n'a pas eu de détermination de la gonade donc pas de sécrétion ni d'androgènes ni d'AMH. On aura des patients qui auront un tractus génital de type féminin (donc OGE et OGI) par contre ils ne pourront pas avoir de règles car ils n'ont **pas de gonades fonctionnelles**, ce tractus ne pourra pas être imprégné en oestrogènes.

Gènes responsables :

- SRY+++ (soit totalement absent, soit avec une mutation faux sens)
- CBX2 : facteur transcriptionnel qui active la voie SOX9 et inhibe la voie WNT4 (de manière plus ponctuelle)
- DHH, DMRT1, NR5A1 (de manière plus ponctuelle)

→ **au niveau histologique** : les gonades n'existent quasiment plus, elles sont réduites à des bandelettes fibreuses, on ne retrouve plus du tout de structure à ce niveau.



→ **au niveau anatomique** : on va retrouver des structures typiquement féminines avec un utérus, les trompes et puis ces bandelettes fibreuses (en blanc) qui n'ont pas du tout l'aspect de gonade.

Risque : puisqu'il existe du matériel Y à l'intérieur, elles peuvent dégénérer en tumeur extrêmement agressive (**gonadoblastome** avec un risque global de 21%). C'est pour cette raison qu'on les retire en intervention chirurgicale :

- systématiquement chez les individus 46 XY
- mosaïque (45 X0/46 XY) : risque présent, donc on peut parfois les enlever

### **b) anomalie de synthèse ou d'action des androgènes (et autres hormones)**

Il faut retenir que le phénotype va être extrêmement variable en fonction de la sévérité du déficit, du compartiment d'atteinte, si on a tout le testicule atteint (compartiment leydigien + sertolien) ou que l'un des 2 compartiments. In fine, nous n'avons pas de description phénotypique extrêmement claire, sauf dans un seul cas : **mutation de l'AMH ou de son récepteur**.

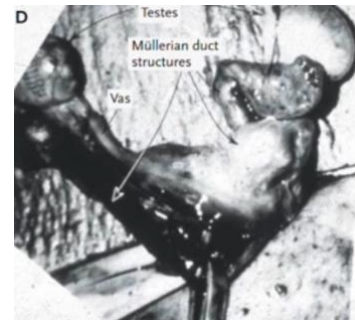
→ **AMH (Hormone Anti-Müllérienne)** : sécrétée par les cellules de Sertoli, elle permet la régression des canaux de Müller

→ si on n'a pas d'AMH ou si on n'a pas de récepteur fonctionnel, on va avoir une **persistance des dérivés mullériens** chez le garçon : ça donne des hommes à utérus (tractus génital interne de type féminin, qui coexiste avec un tractus génital de type masculin puisqu'il y a également une sécrétion de testostérone). Par contre les gonades ne pourront pas descendre au niveau scrotal car elles vont être accrochées à ce tractus génital féminin (elles vont rester en position intra-abdominale) donc on aura une **cryptorchidie**.

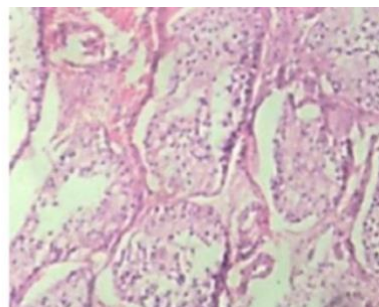
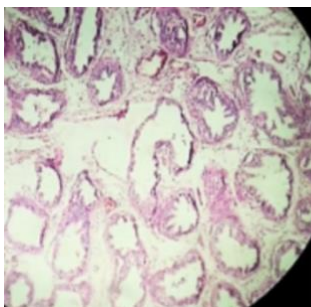
Diagnostic :

- soit sur la *cryptorchidie*
- soit dans des formes extrêmement avancées : *hématurie cyclique* : sang dans les urines de manière mensuelle qui correspond à des règles, puisque vu qu'on a de la testostérone qui est sécrétée par le tractus génital masculin, elle va pouvoir être aromatisée en œstrogènes qui vont pouvoir réaliser un cycle de l'endomètre

On retrouve ces structures müllériennes centrales (plus ou moins développées).



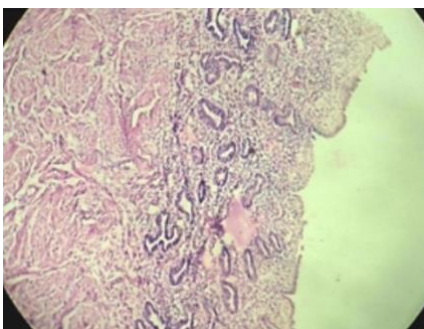
Dans les formes les plus avancées, on retrouve ici un vrai utérus avec une trompe, on a aussi d'autres canaux qui vont être raccrochés : il s'agit des canaux déférents qui vont être collés aux trompes



➔ au niveau histologique : on

retrouve un testicule, on n'a pas de follicule mais bien des tubes. A plus gros grossissement, on retrouve bien ces tubes séminifères avec autour les cellules de Sertoli. Bien

évidemment, le testicule étant resté en position intra-abdominale, on a un



développement de la spermatogenèse qui est quand même très altéré donc elle ne sera pas vraiment aboutie.

→ **Androgènes** : beaucoup plus compliqué puisque ça dépend du moment auquel on va se situer dans le développement génital.

**1- pas du tout de synthèse** : le plus souvent à cause de blocs enzymatiques (les mêmes que dans le bloc en 21-OH) mais on est beaucoup plus haut dans la cascade de la stéroïdogénèse (avant la voie qui permet d'aller vers la synthèse d'androgènes). Dans ces cas là on n'aura **pas de différenciation du sinus urogénital dans le sens masculin**, donc forcément de manière externe des **OGÉ de type féminin**, par contre au niveau des OGI, on aura un phénotype masculin parce qu'on a des cellules de Sertoli qui sont fonctionnelles et donc on n'aura **pas de persistance des dérivés mullériens** (pas d'utérus, ni de trompes : on retrouve un **vagin borgne** avec un clitoris, des grandes lèvres). De plus, puisqu'il s'agit de bloc enzymatique on retrouve également souvent une **insuffisance surrénale** (comme dans le bloc en 21-OH).

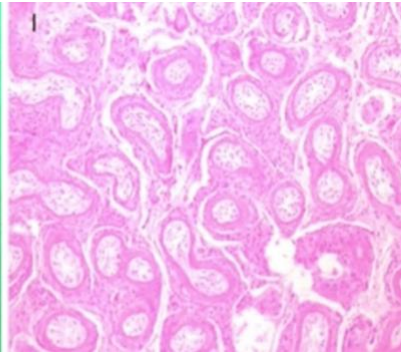
**2- défaut du récepteur** : si le récepteur n'est pas fonctionnel, on n'aura pas assez de signalisation moléculaire pour avoir une différenciation génitale

→ on a longtemps parlé de **testicule féminisant** (un testicule qui n'est pas capable de donner un garçon), maintenant, on parle de **syndrome de résistance aux androgènes**

On a une mutation du récepteur portée par le chromosome X, ce qui donne soit :

- un **CAIS (syndrome d'insensibilité aux androgènes complet)** : même tableau qu'en absence d'androgènes, donc phénotype féminin avec un vagin borgne et des OGI masculins
- un **PAIS (syndrome d'insensibilité aux androgènes partiel)** : on a un fonctionnement androgénique possible, donc un phénotype beaucoup moins altéré ce qui donne un phénotype masculin hypovirilisé (puberté qui ne se termine pas) et une stérilité

Les 2 sont caractérisés par des **niveaux extrêmement élevés de testostérone**, qui peuvent parfois atteindre des niveaux tumoraux, avec des gonadotrophines à FSH/LH qui sont augmentés en regard) chez un individu qui a un aspect plutôt féminin



➔ prélèvement des gonades : aspect testiculaire (pas du tout ovarien) et au niveau histologique on a des structures en tubes avec des spermatozoïdes



Phénotypiquement : ce sont des filles totalement normales (elles se sont développées en filles mais par contre, elles n'ont pas du tout de règles : un peu comme dans le syndrome de Rokitansky). Ce n'est pas du tout un



aspect d'hermaphrodite vu tout à l'heure (ce n'est pas une petite fille avec un pénis et des testicules).

### 3- défaut de transformation (un peu plus complexe et plus rare) :

rappel : la différenciation du sinus urogénital dépend des androgènes mais dépend surtout de la dihydrotestostérone (DHT). Il faut donc être capable de convertir cette testostérone en DHT.

➔ si on a une anomalie de la **5-alpha-réductase** : on n'aura pas de conversion de la testostérone en DHT. On aura donc des OGI masculins dans leur intégralité (car on a vraiment un garçon initialement) mais par contre on n'a pas assez de DHT pour différencier le sinus urogénital dans le sens masculin donc des OGE qui ressemblent à ceux d'une fille

/!\ déficit en **5-alpha-réductase** est rarement complet donc au moment de la puberté, lorsqu'on a des taux de testostérone qui sont beaucoup plus élevés que ceux qu'on a dans l'enfance ou dans la vie in-utéro, cette enzyme va quand même faire de la conversion en DHT et progressivement, on va avoir une différenciation des OGE vers le sens masculin.

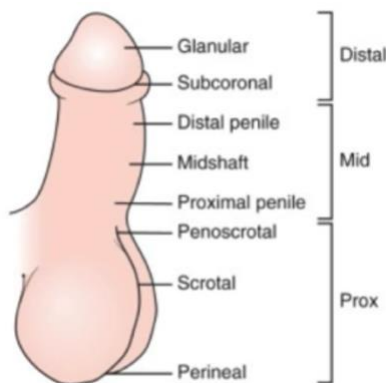
➔ **tableaux de virilisation secondaire** : jeunes filles qui vont progressivement évoluer dans le sens masculin après la puberté



On a ce que l'on pourrait prendre pour un clitoris mais en fait c'est vraiment un pénis avec un prépuce, on a un orifice périnéal qui correspond à un orifice borgne, un scrotum vide (grandes lèvres qui n'ont pas fusionné) donc les testicules vont être au niveau de l'orifice du canal inguinal.

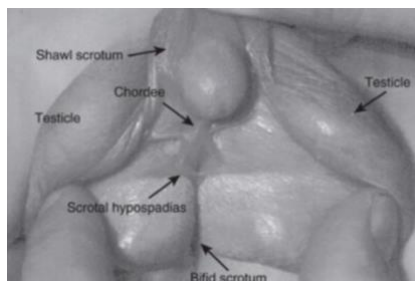
### c) autres anomalies

**extrophie cloacale** : vu dans les variations de développement génital pour un caryotype 46XX



**hypospadias** : anomalie d'abouchement de l'urètre qui au lieu de se faire à l'extrémité de la verge, va se faire sur sa face inférieure avec un positionnement qui peut être plus ou moins complexe :

- distal (assez facile à reconstruire)
- médial (aussi relativement facile à reconstruire en cathétherisant)
- proximal : au niveau scrotal ou périnéal, au niveau du rafe médian : il faudra tunneliser l'urètre pour le ramener au niveau du gland



**cryptorchidie** : correspond à la non-descente d'un ou des 2 testicules (2 à 5% des naissances)

rappel sur la migration du testicule : 2 phases :

- abdominale : sécrétion d'Insl3
- scrotale : phase de traction par raccourcissement du gubernaculum testis sous l'effet de la testostérone (fait passer le testicule de l'orifice inguinal au scrotum à la fin de la grossesse)



**cryptorchidie unilatérale gauche** la plupart se corrigent durant la première année de vie sinon on peut avoir recours à une intervention chirurgicale pour éviter d'avoir des séquelles au niveau de la spermatogenèse et surtout un risque de cancérisation.

*Bon vous avez vu y'a pas grand-chose qui a changé par rapport à la version TTR, j'ai juste rajouté quelques infos (qui tombent parcontre donc apprenez quand même).*

*C'est ma dernière fiche, je vous souhaite énormément de courage et de force pour ce dernier mois, même si on en peut plus on continue svppp, vous serez fiers de vous les 28 novembre. Gros bisous mes loves et donnez tout. On se retrouve en P2*

*Dédi à vous pour être arrivés jusque là c'est déjà incroyable <3*