

## Les anomalies de la différenciation sexuelle

### Les anomalies chromosomiques

#### 45 Y0

Individu non viable : le KX possède des **gènes indispensables** à la vie.

#### 47 XXX

Différenciation **normale**, phénotype féminin, fertilité

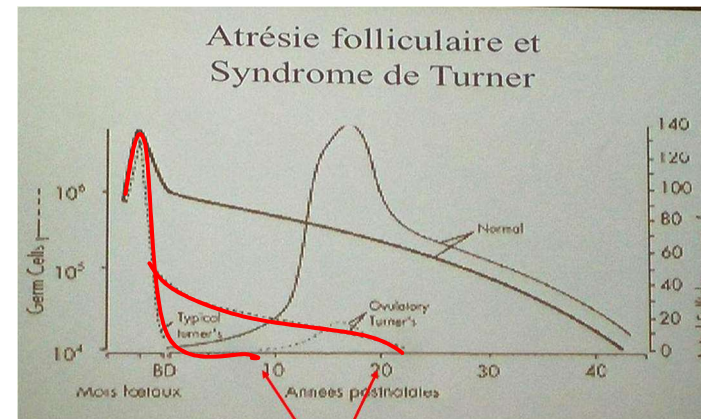
#### 47 XYY

Différenciation **normale**, testicules normaux, phénotype masculin, fertilité.

### Le syndrome de Turner : 45 X0

- ⊗ Fréquence = 1/2500
  - ⊗ 55% des cas = absence du X (Existence seulement de la forme mosaïque ??)
  - ⊗ 45% des cas = anomalie de l'un des X
  - ⊗ Filles de **petite taille**
  - ⊗ Syndrome dysmorphique (déformations osseuses, cutanées...)
- = Anomalies de différenciation des ovaires

- ⊗ Diminution du stock folliculaire : Absence des gènes de maintenance ovarienne → Atrésie folliculaire accélérée et beaucoup plus précoce = épuisement du capital entre 10 ans (pas de puberté) et 20 ans



- ⊗ Retard pubertaire
- ⊗ Eventuels problèmes de sociabilité.

PAS DE DIMINUTION DU QI

### Le syndrome de Klinefelter : 47 XXY

- ⌘ 1/700
- ⌘ Macroscélie : Très grands segments (bras, jambes) par rapport à leur taille en raison de leur retard pubertaire
- ⌘ Testostérone basse
- ⌘ Petits testicules
- ⌘ Quelques rares spermatozoïdes

### Les mosaïques

Les anomalies sur les chromosomes peuvent arriver pendant la MEIOSE : cela donne alors des individus dont TOUTES les cellules contiennent l'anomalie. Mais l'anomalie peut survenir après la fécondation, lors des MITOSES : cela donne des individus dont seulement UNE PARTIE des cellules contiennent l'anomalie, les autres étant normales :

- ⌘ Syndrome de Turner 45 X/46XX
- ⌘ Syndrome de Klinefelter : 46 XY/47XXY
- ⌘ Dysgénésie gonadique mixte : 45X/46XY
- ⌘ Ovotestis ou chimère : 46XX/46XY

### Syndrome de réversion sexuelle

Discordance entre le sexe phénotypique et le sexe génétique.

Délétion ou mutation du gène SRY (syndrome de Swyer) = pas de Sertoli → pas de Leydig → Pas de testostérone ni d'AMH → OGI et OGE féminins

Mutation d'un des gènes cibles de SRY = femme XY sans mutation de SRY

Translocation du gène SRY : SRY sur un X → Sertoli → Leydig → AMH + Testostérone → OGI et OGE masculins sur individu XX

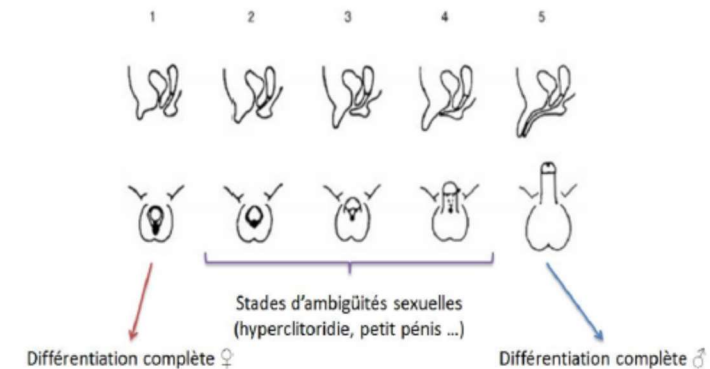
### Les désordres de la différenciation sexuelle

Classification de Prader des organes génitaux en 5 stades :

1 = OGE féminins ;

5 = OGE masculins ;

2, 3, 4 = situations intermédiaires = ambigus



## Féminisation des OGE chez le fœtus masculin

### Mutation du gène SF1 ou WT1

→ Non différenciation de la gonade (= dysgénésie gonadique)  
 → Pas de Sertoli → pas de Leydig → pas de testostérone = +  
 pas d'AMH → régression des canaux de Wolff +  
 développement des canaux de Müller  
 ↳ Phénotype féminin

### Syndrome d'insensibilité aux androgènes (dit du testicule féminisant)

Absence de récepteurs à la testostérone et à la DHT

↳ Testicules non descendus + OGE masculins + OGE féminins.

Taux de testostérone très élevé → aromatisation en œstrogènes

↳ **Développement mammaire** très important à la puberté



Testicules normaux = AMH → pas de structures müllériennes = pas d'utérus = pas de règle + vagin incomplet car régression de la partie interne

### Mutation du récepteur de l'AMH

→ Persistance de structures müllériennes = homme avec un petit **utérus** et des trompes

### Mutation du gène codant pour la DHT

Déficit des gènes codant pour la 5-α-réductase → pas de DHT  
 → OGE féminins ambigus (petit vagin, hyper-clitoridie) car les OGE DHT DEPENDANTS + testicules non descendus

Alaska & Tiff''

### L'exposition du fœtus aux œstrogènes

↳ Distilbène = œstrogènes de synthèse contre les fausses couches → **cryptorchidie** et **hypospadias** chez les enfants.  
 Transmission trans-générationnelle = **anomalies épigénétiques** = plus de cas aussi chez les petits enfants

↳ Ou bien également en cas d'exposition à des polluants chimiques à activité de perturbateurs endocriniens **œstrogénomimétiques**.

### Virilisation des OGE chez le fœtus féminin

L'hyperplasie congénitale des surrénales (la + fréquente)

Mutation inactivatrice d'un gène qui code pour une enzyme de la stéroïdogénèse = la 21-hydroxylase

↳ **Blocage** = détournement vers la voie des androgènes = excès d'androgènes et un déficit en corticoïdes

↳ **OGE masculinisés** (hyper-clitoridie ou micro-pénis, début de fusion des grandes lèvres) mais OGE normaux + déshydratation (2/3 des cas) avec perte de sel dans les premières semaines.

Maladie autosomique récessive

### Tumeur virilisante chez la mère (plus rare)

Sécrétion d'androgènes.

Et maintenant un petit tableau récap'



| <u>Caryotype</u>                        | <u>Sexe phénotypique</u> | <u>Caractéristiques</u>  |
|---|--------------------------|--|
| <b>45 X0 = syndrome de Turner</b>       | Féminin                  | Petite taille, pas de puberté, pas ou peu de follicules  |
| <b>45 Y</b>                             | Non viable               | Le K X est essentiel à la survie du fœtus  |
| <b>46 XX/46 XY</b>                      | Ovotestis ou chimère     | Gonade = testicule et ovaire   |
| <b>46 XY SRY muté ou absent</b>         | Féminin                  | OGE et OGI féminins  |
| <b>46 XX avec SRY</b>                   | Masculin                 | OGE et OGI masculins   |
| <b>46 XY Féminisé</b>                   | + ou – ambigu            | Féminisation des OGI et/ou OGE ( <i>mutations SF1, récepteur AMH, gène de la DHT, insensibilité aux androgènes, expo aux œstrogènes</i> ). |
| <b>46 XX Masculinisé</b>                | + ou – ambigu            | Masculinisation des OGI et/ou des OGE ( <i>hyperplasie des surrénales, tumeur virilisante</i> )  |
| <b>47 XXY = Syndrome de Klinefelter</b> | Masculin                 | Très peu de spermatozoïdes   |
| <b>47 XXX</b>                           | Féminin                  | Normal   |
| <b>47 XYY</b>                           | Masculin                 | Normal   |