



BDR

DSD 46,XY

Disorders of sex development

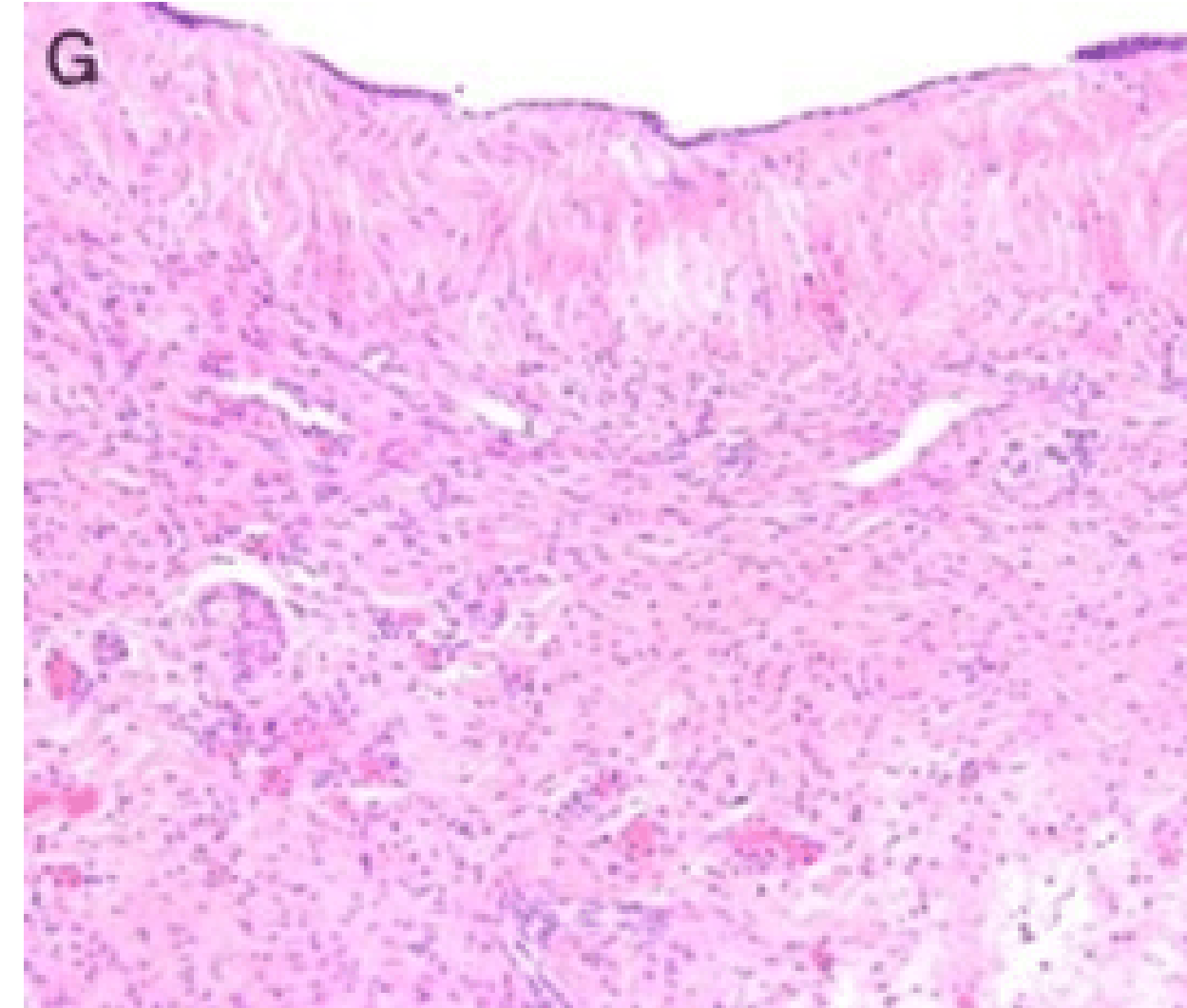
WINTER
IS
COMING

A) Dysgénésie gonadique vraie

A ne pas confondre avec dysgénésie gonadique mixte

- complète ou partielle
- gonades sont inexistantes, totalement non développées sous la forme de bandelettes fibreuses.

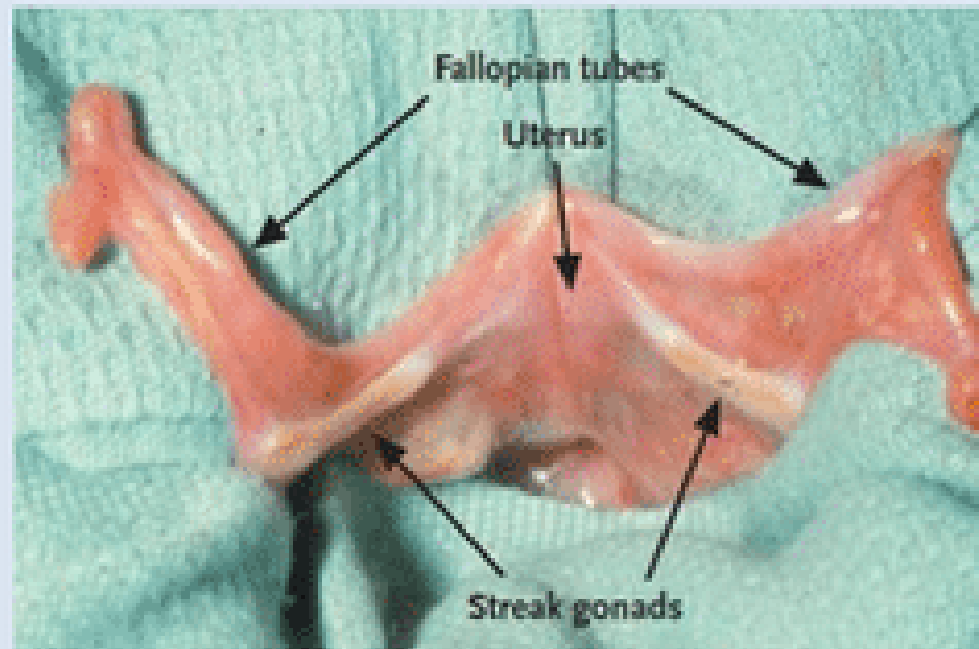
Histologiquement : organisation corticale comparable à celle de l'ovaire et des cellules germinales organisées plutôt de manière ovarienne mais non développées



A) Dysgénésie gonadique vraie



- **Syndrome de Swyer** (= du testicule évanescent)
- Caryotype 46,XY
- **Phénotype strictement Féminin** : OGI (développement des structures müllériennes) + OGE féminisés (pas totalement différenciés par manque d'imprégnation oestrogénique)
- Signes cliniques : Aménorrhée et impubérisme



- **Mutation SRY** : **Pas de développement testiculaire et pas de cascade de différenciation masculine**

- **Mutation CBX2** : Facteur de transcription qui quand il est fonctionnel active la voie SOX9 et inhibe la voie WNT4

- **Mutation DHH, DMRT1/2, NR5A1**

Hermaphrodite

B) Ovotestis

Similaire chez 46,XY et 46,XX puisqu'il y a développement gonadique ovarien ET testiculaire.

- virilisation (pilosité) par l'imprégnation androgénique
- ainsi que féminisation (développement mammaire) par l'imprégnation oestrogénique.



C) Anomalies de synthèse ou d'action des androgènes

Rappel :

La différenciation du tractus génital masculin dépend de 2 hormones : l'AMH et la Testostérone ensuite transformée en Dihydrotestostérone pour permettre la différenciation du sinus urogénital.

Mutation = phénotypes très variables (les dérivés müllériens peuvent être présents, partiellement présents ou absents) :



1) L'AMH et son récepteur

- Mutation du gène codant pour l'AMH (gène porté par le bras court du chromosome 19)
- Mutation du gène codant pour le récepteur à l'AMH (gène porté par le bras long du chromosome 12)

Dans les 2 cas :

- Le phénotype est masculin mais avec une cryptorchidie bilatérale
- OGI présentent un utérus pas totalement similaire à celui d'une femme (pas d'imprégnation oestrogénique)
- Présence de dérivés müllériens (« Homme à utérus »)
- Canaux de Wolff qui s'entremêlent avec les dérivés müllériens (T)

1) L'AMH et son récepteur

Moi : Vous avez tout compris ?
Vous :

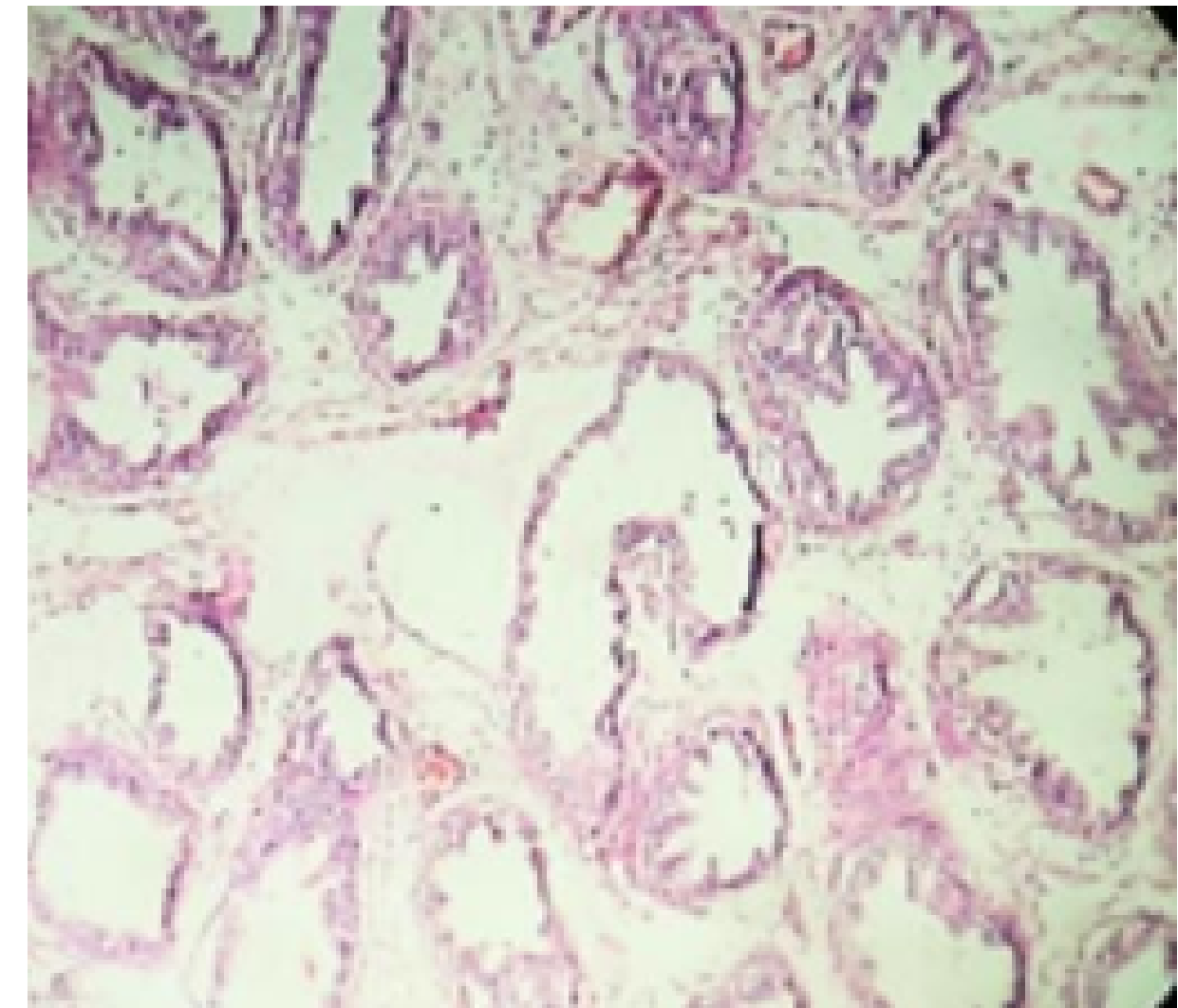
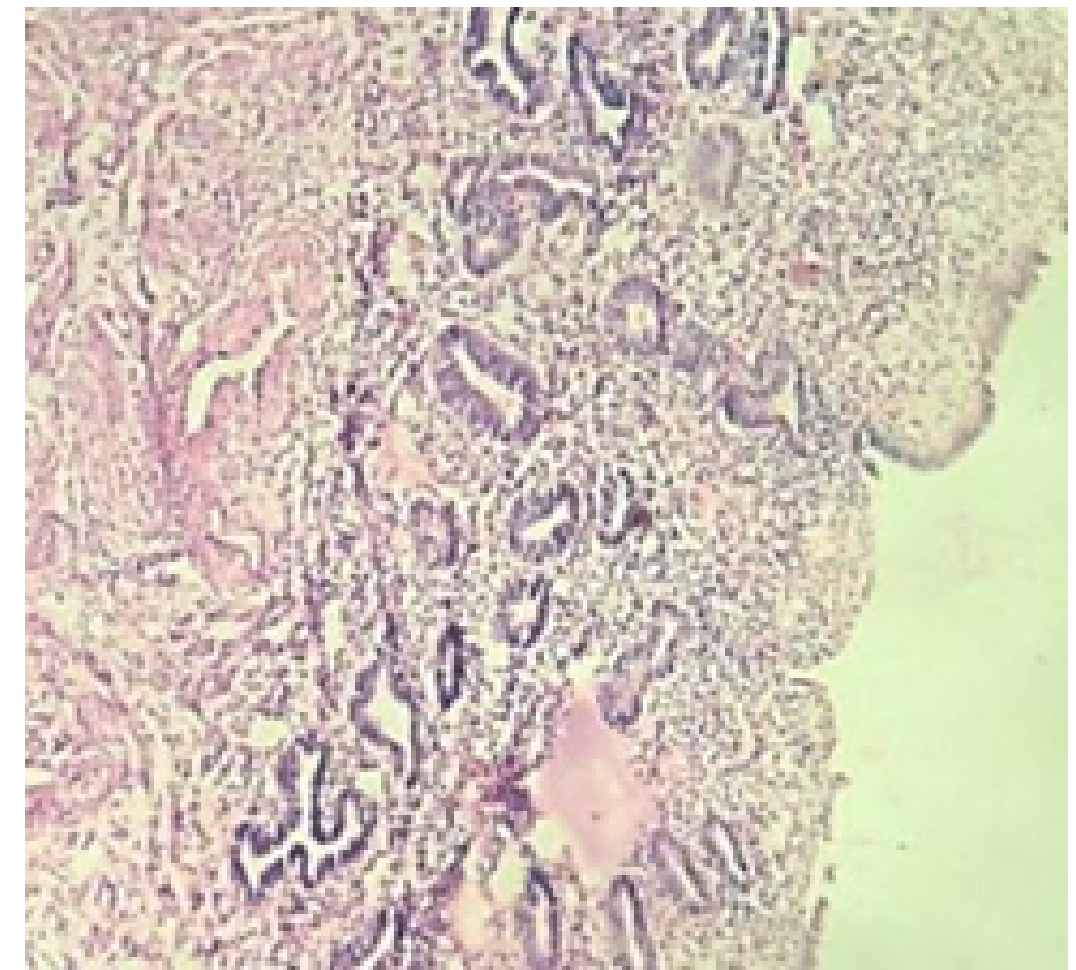


Mais oui !

1) L'AMH et son récepteur

Histologiquement

- l'organisation testiculaire avec les cellules de Sertoli
- les tubes séminifères qui sont **vides** (pas de spermatozoïde) puisque la température en intra-abdominale est trop importante pour permettre la spermatogénèse.

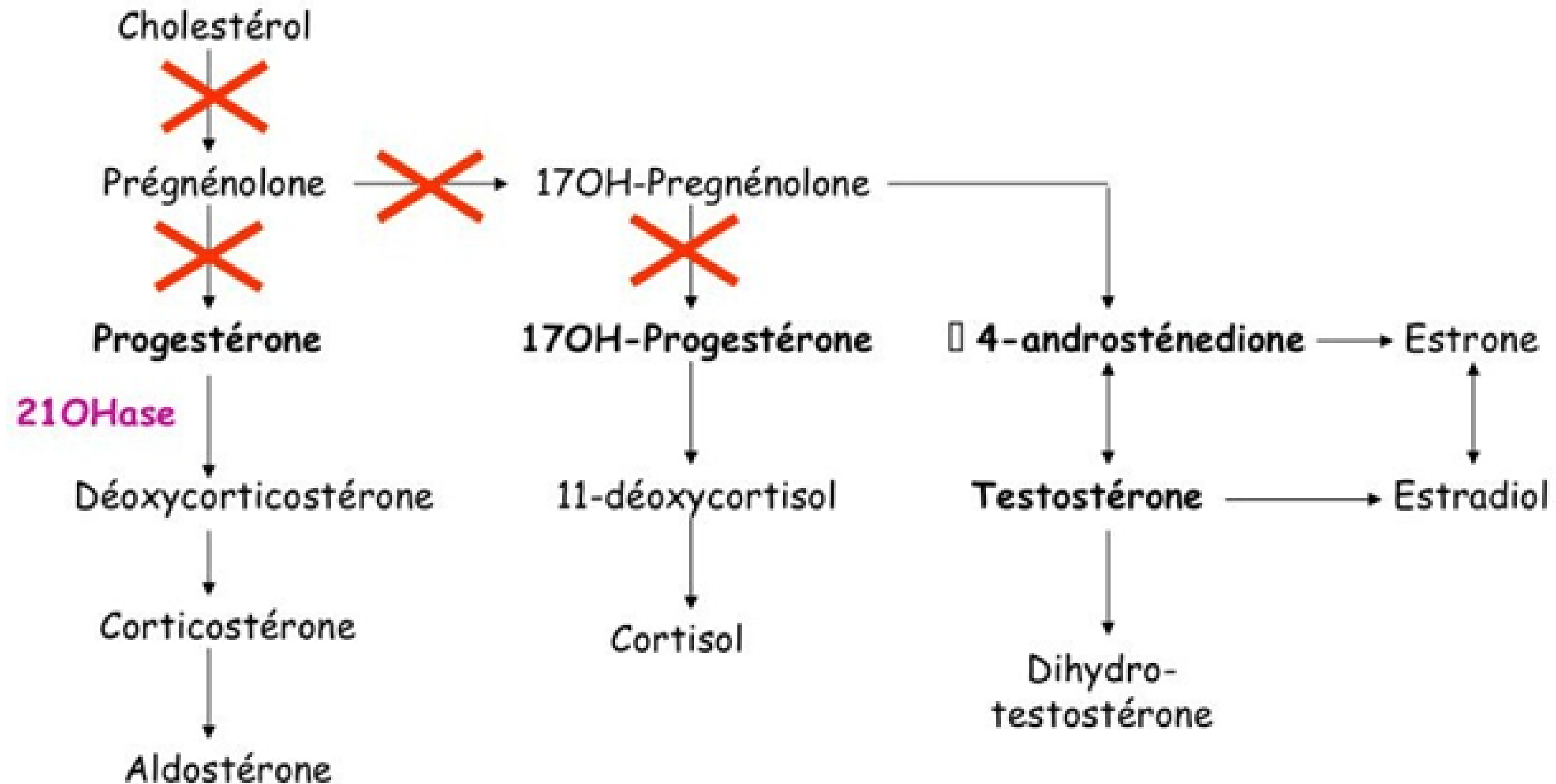


2) Les Androgènes : récepteur à la LH

Si le récepteur à la **LH** est **inactivé**, la cellule de Leydig n'est plus stimulé et ne produit **pas de testostérone**

- Mutation inactivatrice **totale** du récepteur à la LH = Phénotype féminin et présence de bandelettes fibreuses comme dans le **syndrome de Swyer** mais / ! \ le tractus génital interne est masculin car il y a de l'AMH
- Mutation inactivatrice **partielle** du récepteur à la LH (différents niveau) = Phénotype masculin avec hypo-virilisation avec micropénis et hypospadia à un homme ayant une simple azoospermie (oligospermie sévère).

2) Les Androgènes : Blocs enzymatiques (absence de synthèse)



2) Les Androgènes : Blocs enzymatiques (absence de synthèse)

Ce sont des blocs enzymatiques **surrénaux**, rarissimes et situés **très haut** dans la chaîne métabolique du cholestérol

- Bloc en 3 β -Hydroxysuccinodeshydrogénase**
- Anomalie de la protéine Star**

Phénotype féminin (manque d'androgène) avec OGI masculin (Sertoli fonctionnelle AMH)

Signes cliniques : Insuffisance surrénale aigue dès la naissance + Aménorrhée primaire (tractus génital masculin)

2) Les Androgènes : Récepteur aux androgènes

Le gène c est porté par le bras long du chromosome X, sa mutation donne le **Syndrome de résistance aux androgènes** (Testicule féminisant)

Mutation signes cliniques : Aménorrhée primaire / Stérilité / Testostérone et gonadotrophines très élevées (plus de rétrocontrôle négatif par FSH/LH Surstimulation)

Cette mutation peut être

- Partielle (PAIS) : Phénotype masculin hypovirilisé et stérile
- Complète (CAIS) : Phénotype féminin avec OGI masculin (Sertoli AMH) et vagin borgne + Développement normal des caractères sexuels secondaires féminins (développement mammaire) par aromatisation de la testostérone en œstrogènes

Histologiquement on peut retrouver la **structure testiculaire**

2) Les Androgènes : Défaut de transformation des androgènes

C'est la Dihydrotestostérone (DHT) qui permet différenciation du sinus urogénital dans le sens masculin pas la testostérone.

La testostérone doit donc être réduite en DHT, c'est le rôle de l'enzyme 5 α -Réductase

Mutation du gène codant pour la 5 α -Réductase

Phénotype féminin mais OGI masculin

Signes Cliniques : Aménorrhée, non développement mammaire (taux de testostérone normaux) et virilisation secondaire

Cryptorchidie inguinale bilatérale



2) Les Androgènes : Défaut de transformation des androgènes

Les blocs enzymatiques de la 5 α -Réductase sont **rarement complets**, à la puberté avec l'augmentation des taux de testostérone il y a souvent **une virilisation secondaire** (le clitoris devient pénis)

En imagerie (IRM / Radio) on retrouve les testicules en position inguinale coiffés par l'épididyme et un squelette masculin (bassin étroit)



D) Autres DSD XY

Extrophie cloacale

Extrophie vésicale et cloacale avec non différenciation du sinus urogénital

=> Similaire chez les sujets 46,XX et les sujets 46,XY

Hypospadias

Anomalie d'abouchement de l'urètre qui au lieu de s'aboucher à l'extrémité de la verge peut s'aboucher tout le long de la gouttière uréthrale

Forme moins grave = Partie distale

Forme grave = Partie péno-scrotale ou scrotale

Forme plus grave = Partie périnéale

Traitement par reconstitution chirurgicale de la gaine uréthrale



D) Autres DSD XY

Cryptorchidie

Absence de descente d'un ou des deux testicules (bilatérale ou unilatérale) dans les bourses.

C'est l'anomalie de différenciation sexuelle **la plus fréquente** (2% à 5% des naissances).

Elle se corrige généralement avant 1 an, sinon chirurgie d'abaissement testiculaire (orchidopexie)

La descente testiculaire se fait normalement en 2 étapes sous la dépendance de 2 ligaments :

1ère étape : Abdomino-inguinal Via l'insuline-like peptide 3 (INSL3) et le ligament cranio-suspendeur (est inhibé par les œstrogènes)

2ème étape : Inguino-scrotale Via la testostérone



FIN.

BON COURAGE POUR CE S2 <3