

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 (*hp pour la ttr*)
- Excès d'androgènes
- Autres

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 (*donc une femme les bg*)

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 wolfiens** (*vous pouvez aller voir le diapo pour avoir l'explication de ma co-tut pour l'instant*) et l'orientation du sinus urogénital va se faire forcément dans le sens masculin puisqu'elle est portée par les dihydrotestostérone.

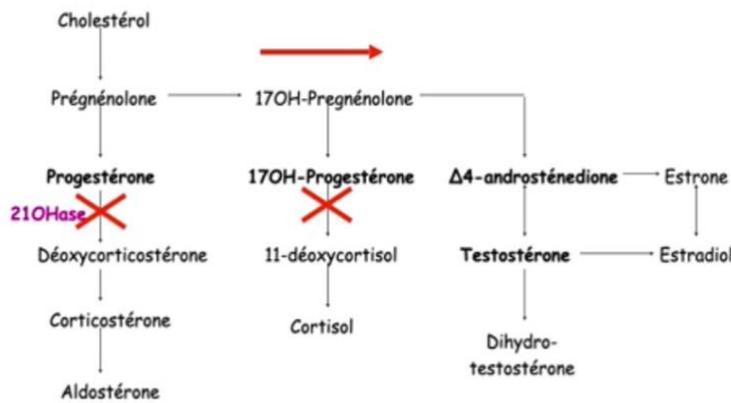
Causes liées à ces excès d'androgènes sont par ordre de fréquence :

- **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 aromatase 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** (*hormone du stress produite par les glandes surrénales*) 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 :

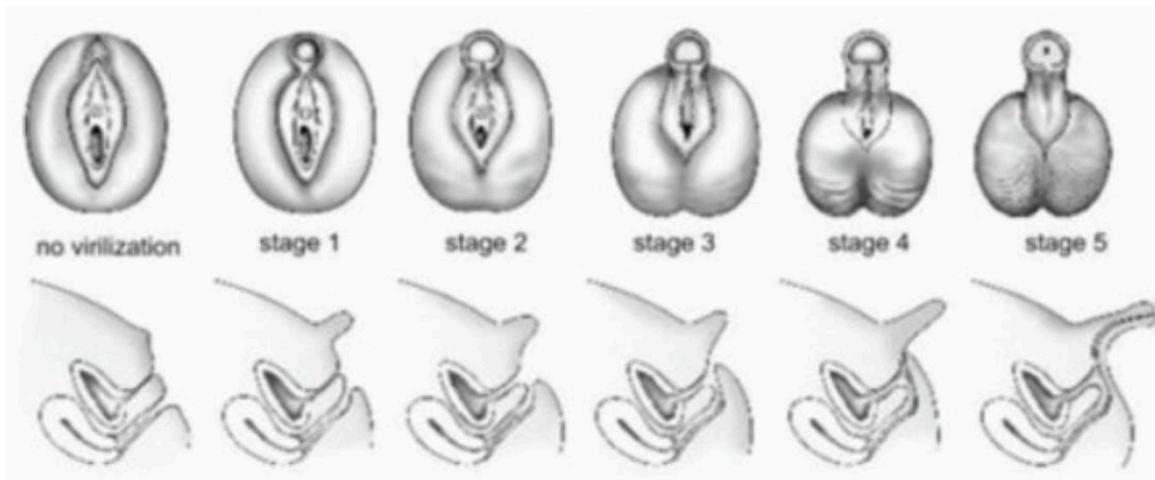


Cascade de production des stéroïdes au niveau surrénalien avec la fabrication du cortisol (indispensable à la vie) et de l'aldostérone (permet la régulation de la tension artérielle) où le bloc en 21-OH permet de passer de la progéstérone à l'aldostérone et de la 17-OH-progéstérone vers le cortisol.

de la 17-OH-progéstérone vers le cortisol.

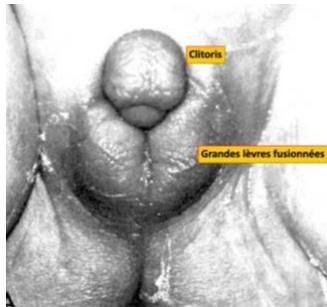
➔ si on n'a pas cette enzyme (donc la 21-OHase) : on a plus de production de cortisol ni d'aldostérone donc les précurseurs en amont vont s'accumuler et vont se dérouter vers la voie de sécrétion des androgènes (Δ -4-androsténédione) qui va donner de la testostérone puis d'autres hormones par aromatisation 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**.



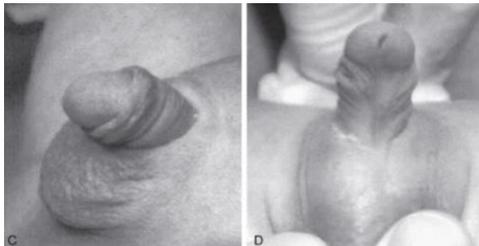
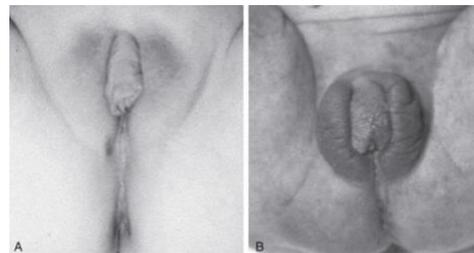
Tout à gauche, on a absence de virilisation qui correspond à un phénotype féminin tout à fait normal avec un orifice périnéal (*l'orifice vaginal*), l'urètre et le clitoris au dessus (on voit bien l'orifice urétral et l'orifice vaginal sur cette coupe de profil). Et plus on va ajouter des androgènes, 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 où 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.

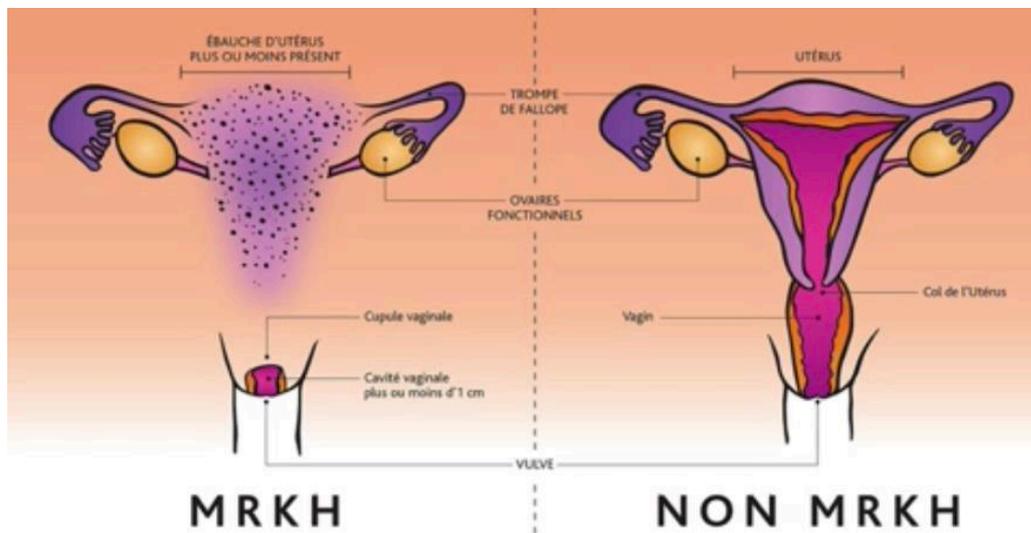
c) autres anomalies

extrophie cloacale : anomalie syndromique de différenciation du sinus urogénital avec une mise à nue du cloaque au niveau de la paroi abdominale (*vous le verrez en embryo au s2, c'est l'abouchement commun des voies urinaires, intestinales et génitales dans un embryo*).



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

agénésie des dérivés mullériens (syndrome de Rokitansky ou Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser) : on a un **développement pubertaire totalement normal** puisqu'elles ont des gonades (on le voit sur la photo de 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**



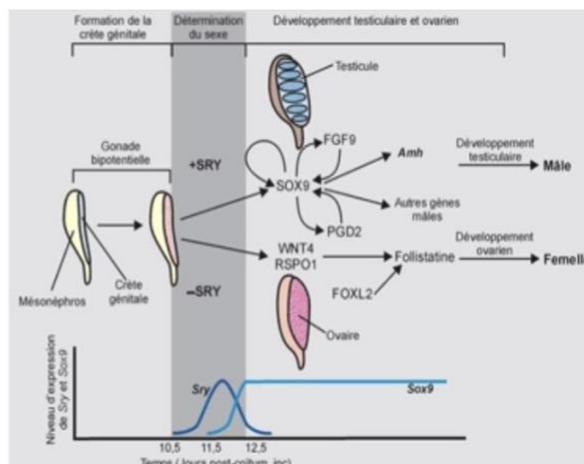
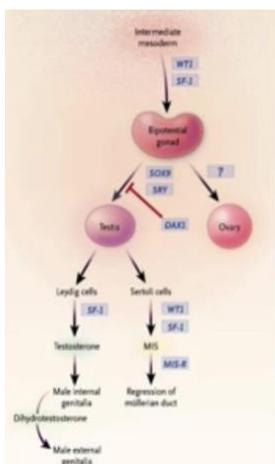
➔ ébauche de l'utérus qui peut être plus ou moins absente (parfois on a des résidus de trompes, parfois on n'a rien du tout)

➔ 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. 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 (avec une grossesse qui sera 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

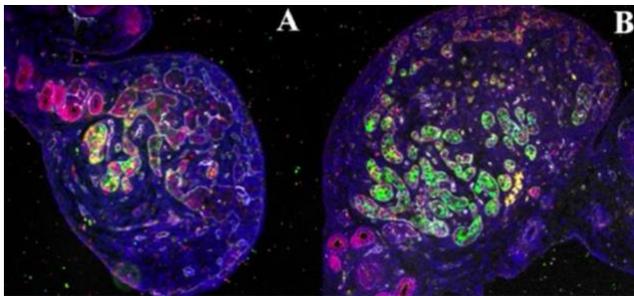


➔ la particularité de ces 3 molécules c'est que si elles sont mutées c'est qu'on ne va **pas avoir de développement folliculaire** (donc pas du tout de développement de l'ovogenèse et de la folliculogénèse)

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) qui comprend 2 types :

- **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) (*hp pour la ttr*)
- ovotestis (*vu dans la pt. 1*)
- anomalies de synthèse ou d'action des androgènes
- autres

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**.

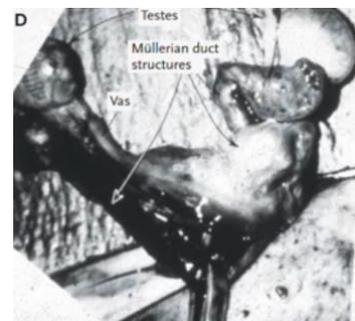
→ **AMH (Hormone Anti-Müllérienne)** : sécrétée par les cellules de Sertoli, elle permet la régression des canaux de Müller (*pareil vous pouvez vous référer au diapo pour avoir l'explication vu que vous n'avez pas encore vu ontogenèse*)

→ si on n'a pas d'AMH ou si on n'a pas de récepteur fonctionnel, on va avoir une **persistance des dérivés müllériens** 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 :

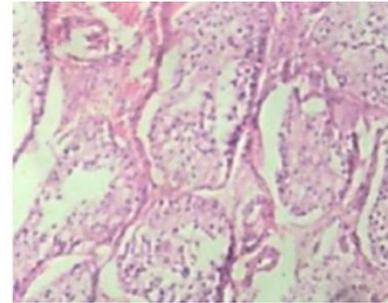
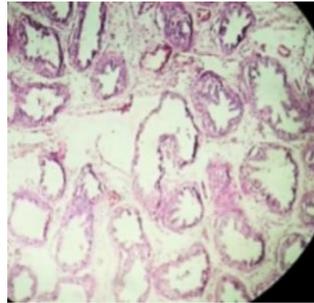
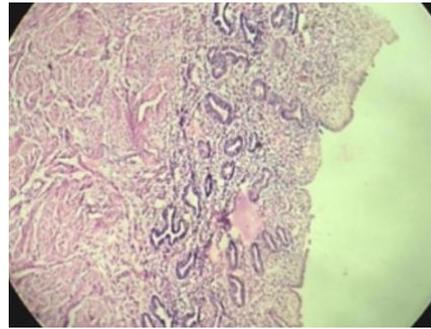
- soit sur la **cryptorchidie**
- soit dans des formes extrêmement avancées : **hématurie cyclique** : sang dans les urines de manière mensuelle qui correspond à des règles, puisque vu qu'on a de la testostérone qui est sécrétée par le tractus génital masculin, elle va pouvoir être aromatisée en œstrogènes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

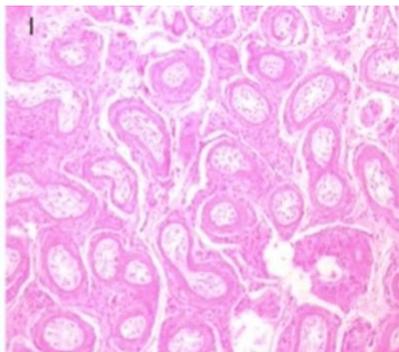
2- défaut du récepteur : si le récepteur n'est pas fonctionnel, on n'aura pas assez de signalisation moléculaire pour avoir une différenciation génitale

→ 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** (*puisque vu qu'on a un défaut de récepteur, cette testostérone n'est « pas utilisée »*) 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 (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 (*conversion qui se fait grâce à l'enzyme 5-alpha-réductase*).

➔ 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 OIG 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.

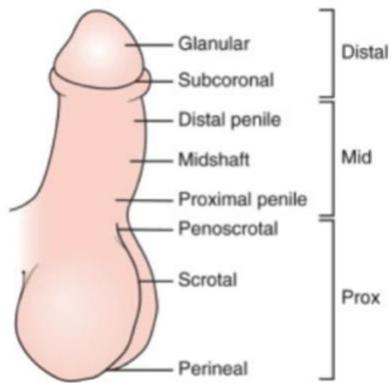
➔ **tableaux de virilisation secondaire** : jeunes filles qui vont progressivement évoluer dans le sens masculin après la puberté



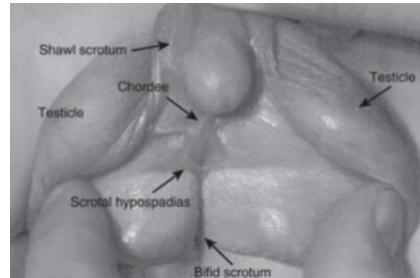
On a ce que l'on pourrait prendre pour un clitoris mais en fait c'est vraiment un pénis avec un prépuce, on a un orifice périnéal qui correspond à un orifice borgne, un scrotum vide (correspond aux grandes lèvres qui n'ont pas fusionné) donc les testicules vont être au niveau de l'orifice du canal inguinal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

c) autres anomalies

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



hypospadias : anomalie d'aboutement 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 cathétersant)
- proximal : au niveau scrotal ou périnéal, au niveau du rafe médian (« ligne » qui sépare les 2 bourses) : 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 : elle se fait en 2 phases :

- phase abdominale : grâce à la sécrétion d'Insl3
- phase 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 (car la température en intra-abdominale est trop élevée pour le fonctionnement physiologique du testicule)

Voilà c'est la fin de cette fiche (elle est un peu complexe au début, mais vous verrez qu'au final vous allez adorer ce cours 😊). On a choisi de vous faire ce cours avec mes co-tuts parce que y'a plein de pathos et de photos 😄😄 (comme ça vous kiffez bien la BDR). La fiche n'est pas complète, il manque quelques infos mais rien de bien compliqué, c'était pour faciliter votre compréhension que je les ai pas mis ! Je vous sortirai la fiche complète plus tard mes stars

Dédissss :

Dédi à toute ma famille pour m'avoir soutenue pendant la P1 mais mention spéciale à ma maman pour m'avoir fait touusss mes repas à la minute près où je demandais (j'étais trop chiante vrmt)

Dédi à la P1 (c'est une année géniale vous allez voir même si je suis bien contente que ce soir fini 😊)

Dédi à Noé quand même juste parce que je suis désolée de t'avoir enfermé dans mon appart, j'ai vraiment pas fait exprès (ou pas)

Dédiss photos je recopie grave ma co-tut :

oui je sais on slay

